

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 551.615.7

© Коллектив авторов

### МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ИНГАЛЯЦИОННОГО АНЕСТЕТИКА СЕВОФЛУРАН ВО ВРЕМЯ НИЗКОПОТОЧНОЙ АНЕСТЕЗИИ

*А.Ю. Елизаров<sup>1</sup>, Т.Д. Ершов<sup>2</sup>, А.И. Левшанков<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, 194021 Санкт-Петербург, Политехническая ул., 26; тел.: +7 812 2927178; факс: +7 812 2971017; эл. почта: a.elizarov@mail.ioffe.ru

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский Государственный Политехнический Университет, 195251 Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29

<sup>3</sup>Военно-медицинская Академия им. С.М. Кирова МО, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

При помощи масс-спектрометрического метода проведено исследование взаимодействия ингаляционного анестетика севофлурана с поглотителем CO<sub>2</sub> (натронная известь) во время низкотоковой анестезии (0,5 л/мин свежей газовой смеси). В работе представлены результаты измерения содержания севофлурана и одного из наиболее токсичных продуктов разложения севофлурана, CF=C(CF<sub>3</sub>)-O-CH<sub>2</sub>F (субстанция А) на протяжении всей анестезии в режиме вдох-выдох. Наиболее высокая зарегистрированная концентрация субстанции А составила 65 ppm. Биохимический анализ крови до и после анестезии не выявил связь с нефропатией и функцией интоксикации печени.

**Ключевые слова:** масс-спектрометрия, анестезиология, низкотоковая анестезия, севофлуран.

**ВВЕДЕНИЕ.** Севофлуран, анестетик на основе метилового эфира (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>F<sub>7</sub>O), известен в клинической практике с 1975 года, как ингаляционный анестетик [1], обладающий высоким отношением летальных и анестезирующих концентраций. Широкое использование севофлурана в многокомпонентной анестезии обусловлено его способностью обеспечивать высокую степень анестезиологической защиты, не вызывающей сердечных аритмий и возбуждения нейронов. По сравнению с другими ингаляционными анестетиками (голотан, изофлуран) он обладает низкой растворимостью в крови, что делает анестезию динамично управляемой.

Тем не менее, севофлуран не является идеальным анестетиком. В литературе достаточно широко представлены исследования экзотермических реакций разрушения севофлурана сильными основаниями NaOH, KOH и Ba(OH)<sub>2</sub>, к которым относится присутствующая в дыхательном контуре (ДК) аппарата ингаляционной анестезии (АИА) натронная известь (поглотитель CO<sub>2</sub>). Дегградация севофлурана приводит к образованию потенциально токсичных алкенов [2-4]. В результате взаимодействия с натронной известью образуется

\* - адресат для переписки

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ИНГАЛЯЦИОННОГО АНЕСТЕТИКА

пентафторизопрופןил-фторметиловый эфир ( $C_4H_2F_6O$ ) и пентафторметоксиизопрופןилфторметиловый эфир ( $C_5H_6F_6O$ ). В литературе эти соединения обозначаются Субстанция А и Субстанция В, соответственно. В работе [4] были обнаружены эти потенциально токсичные продукты разложения севофлурана, которые образовывались при температуре  $70^\circ C$  до концентраций 20 ppm (миллионная доля). В работе [5] было показано, что разложение севофлурана в несколько раз выше, чем было показано в работе [4], при более низких концентрациях и температуре. В последнее время больше внимания уделяется исследованиям влияния на послеоперационные патологии печени и почек субстанции А, как наиболее токсичной субстанции. Суммарная доза субстанции А превосходящая 800 ppm/ч приводит к появлению признаков нефротоксичности у обезьян циномоглус [6]. Хотя эти изменения носили обратимый характер, необходимость продолжения исследования токсичности субстанции А при низкотоковой анестезии указывается во многих работах [6, 7]. Отметим, что подавляющее число работ сделано для потока свежей газовой смеси 1 л/мин и выше [3, 5, 8], и при отсутствии в газовой смеси ДК закиси азота. Таким образом, однозначное отношение к этой проблеме в случае анестезии при потоке свежей газовой смеси 0,5 л/мин и использовании многокомпонентной анестезии, включающей в себя, помимо севофлурана, закись азота, требует дополнительных исследований.

В настоящей работе проведены измерения концентрации севофлурана и субстанции А во время нейрохирургических операций в режиме вдох-выдох. Приводятся результаты биохимического анализа крови (БАК) до и после комбинированной анестезии с применением гипнотиков, опиоидного анальгетика и недеполяризующих мышечных релаксантов. Масс-спектрометрический метод использовался для анализа содержания севофлурана и субстанции А в ДК АИА.

**МЕТОДИКА.** Исследования влияния субстанции А на динамику изменений БАК были проведены на кафедре нейрохирургии Военно-Медицинской Академии им. С.М. Кирова МО на пациентах с их письменного согласия. БАК был проведён на анализаторе Sapphire 400 (Япония). Кровь на биохимический анализ забирали непосредственно до- и после- многокомпонентной анестезии с применением пропована, фентанила, ингаляционной смеси севофлурана и  $N_2O:O_2$ . Тотальную миоплегию достигали внутривенным введением пипекурония бромидом в начальной дозе 70 мкг/кг, повторные дозы 25-30 мкг/кг массы тела. Премедикация осуществлялась атропином. Искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ) выполняли по эндотрахеальной методике. Индукция в анестезию осуществлялась внутривенным введением пропована 1 мг/кг и фентанила 7,5 мкг/кг после преоксигенации и денитрогенизации. Анестезию осуществляли ингаляционной газовой смесью  $N_2O:O_2=70\%:30\%$  (0,5 л/мин) при дробном, болюсном внутривенном введении пропована и фентанила. Подачу севофлурана начинали при высоком потоке свежей смеси (6 л/мин) в течении 5-10 мин., затем происходил переход на низкий поток свежей смеси (0,5 л/мин). Разброс содержания севофлурана во время анестезии изменялся в пределах 0,3-8,0 об.%. Выход из анестезии осуществлялся при высоком потоке свежей газовой смеси (8 л/мин). ИВЛ осуществлялась анестезиологическим комплексом Julian Draeger. Для связывания углекислого газа использовалась натронная известь (soda-lime Dragorsorb 800), которая менялась после анестезии. Испаритель севофлурана Draeger-Vapor 2000 находился вне ДК АИА. Перед экстубацией уменьшался поток  $O_2$  для увеличения концентрации  $CO_2$  в ДК АИА, что обеспечивало более комфортный выход из анестезии.

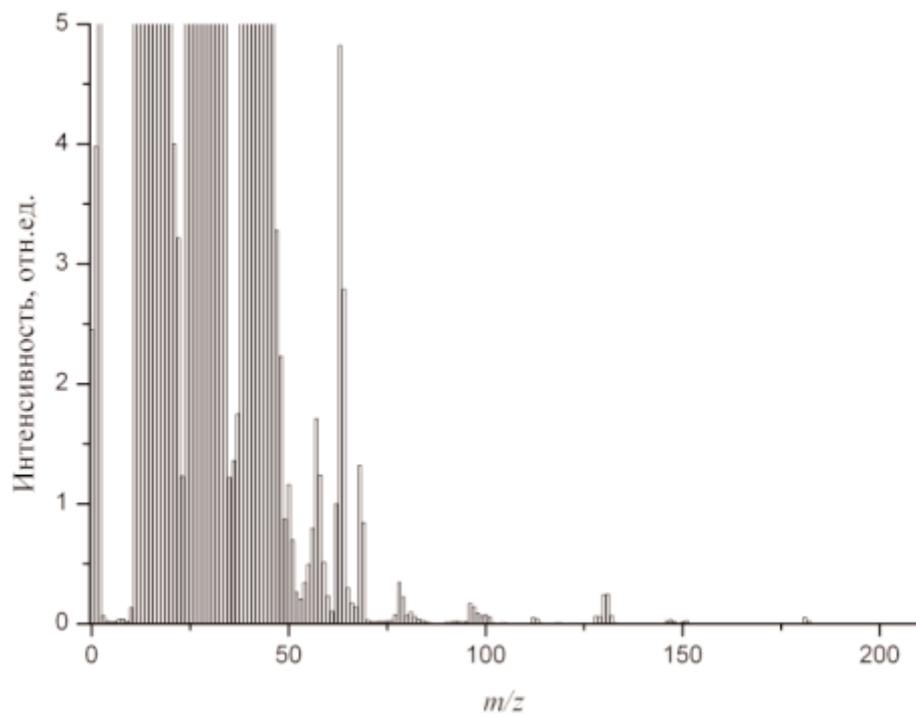
Для обеспечения измерения концентрации анестетика в режиме реального времени использовали забор газовой смеси из ДК АИА в ионный источник закрытого типа квадрупольного масс-спектрометра. Измерения концентрации севофлурана и субстанции А производили по величине интенсивности  $m/z=131$  для севофлурана и  $m/z=128$  для субстанции А. Вакуумная система забора пробы из контура АИА включала в себя капилляр с внутренним диаметром 100 мкм

и длиной 2 м со стороны ингаляционного аппарата и диафрагму диаметром 20 мкм со стороны ионного источника масс-спектрометра. Промежуточный объём системы дифференциальной откачки вакуумировался первой ступенью турбомолекулярного насоса производительностью 60 л/сек, который обеспечивал рабочий вакуум в камере масс-спектрометра  $1,5 \times 10^{-5}$  мбар. Перепад давлений ступеней дифференциальной откачки составлял 1000 мбар /  $3,0 \times 10^{-2}$  мбар /  $1,5 \times 10^{-5}$  мбар, соответственно. В ионном источнике использовался вольфрамовый катод. Во время анестезии регистрировали временную зависимость интенсивности  $m/z=131$  пика севофлурана и  $m/z=128$  пика субстанции А в режиме вдох-выдох. Измерение концентрации севофлурана и субстанции А в ДК АИА осуществлялась с временным разрешением 100 мкс и пределом обнаружения не хуже 0,05 об.% в  $O_2$ . Калибровка концентрации севофлурана была выполнена по внешнему источнику с известной концентрацией севофлурана. То же для субстанции А было выполнено на основе измеренного отношения интенсивности массового пика  $m/z=131$  к  $m/z=128$  и нормировано к измерениям в закрытом контуре АИА [9]. Величина потока забираемой пробы из дыхательного контура АИА составляла 0,5 мм<sup>3</sup>/сек при атмосферном давлении. Время задержки сигнала масс-спектрометра, по отношению к изменению концентрации газовой смеси на входе в капилляр, составляло, не более 5 с.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Масс-спектр газовой смеси, присутствующей в ДК АИА, представлен на рисунке 1 (до начала анестезии) и рисунке 2 (на завершающем этапе анестезии). Идентификация массовых пиков осуществлена в соответствии с [10, 11] (см. табл. 1). Таким образом помимо ингаляционного анестетика и субстанции А и В масс-спектрометрический метод открывает новые возможности контроля содержания внутривенных анестетиков и анальгетиков в режиме реального времени. Примеры динамики изменения в течение анестезии концентрации севофлурана в ДК АИА показаны на рисунке 3. Разброс концентрации субстанции А составлял  $50 \pm 15$  ppm для всех 20 операций. Это используется для обеспечения более комфортного выхода из анестезии на высоком потоке свежей газовой смеси. Профиль кривой во всех трёх случаях различный (см. рис. 4). В этом случае масс-спектрометрические данные могут служить критерием показаний динамики дыхания, адекватности режима работы ИВЛ и эффективности действия мышечных релаксантов [12]. Анализ масс-спектрометрических данных показал, что амплитуда перепадов концентрации субстанции А на вдохе и выдохе при высоком потоке свежей газовой смеси в 3 раза больше, чем при низком потоке (см. рис. 5). Максимальная концентрация субстанции А составляла 65 ppm, которая приходилась на начало анестезии. В течении анестезии концентрация субстанции А была прямо пропорциональна концентрации севофлурана и обратно пропорциональна потоку свежей газовой смеси. На рисунке 6 представлена динамика изменения концентрации субстанции В в режиме вдох-выдох. Определение содержания субстанции В в ДК АИА в абсолютных единицах планируется выполнить в следующих работах.

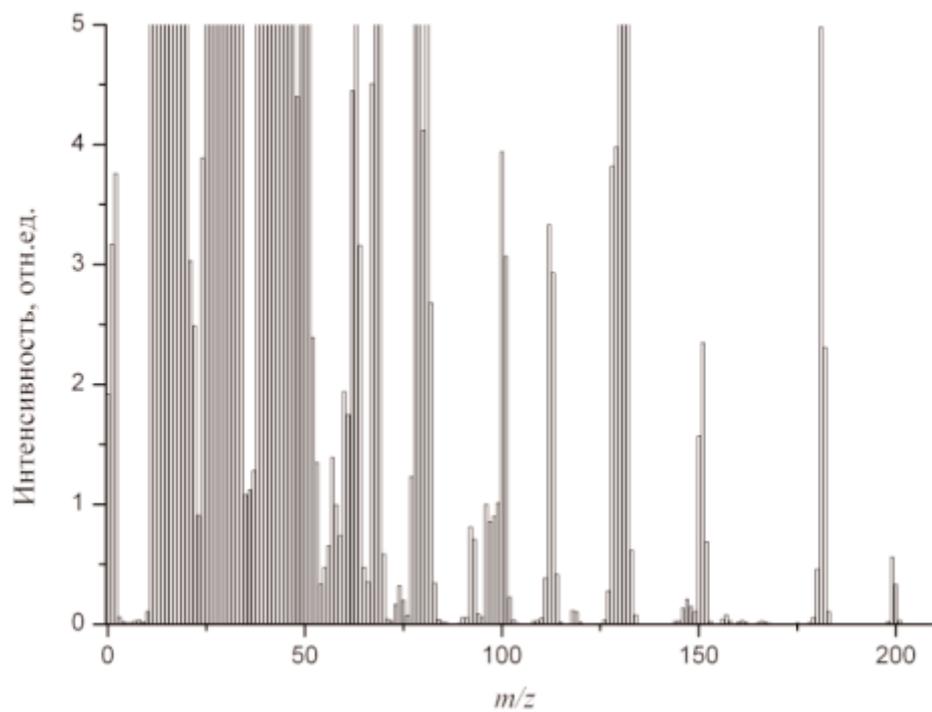
Таблица 1. Элементный состав масс-спектра газовой смеси в ДК АИА.

<b>Соединение</b>	<b>m/z</b>
<b>Севофлуран</b>	<b>51; 69; 79; 131; 151; 181; 199 [5]</b>
<b>Субстанция А</b>	<b>50; 69; 78; 128; 161; 180 [5]</b>
<b>Субстанция В</b>	<b>81; 113; 169; 193 [5]</b>
<b>Фентанил</b>	<b>105; 146; 189; 245 [10]</b>
<b>Пропофол</b>	<b>163; 178 [11]</b>



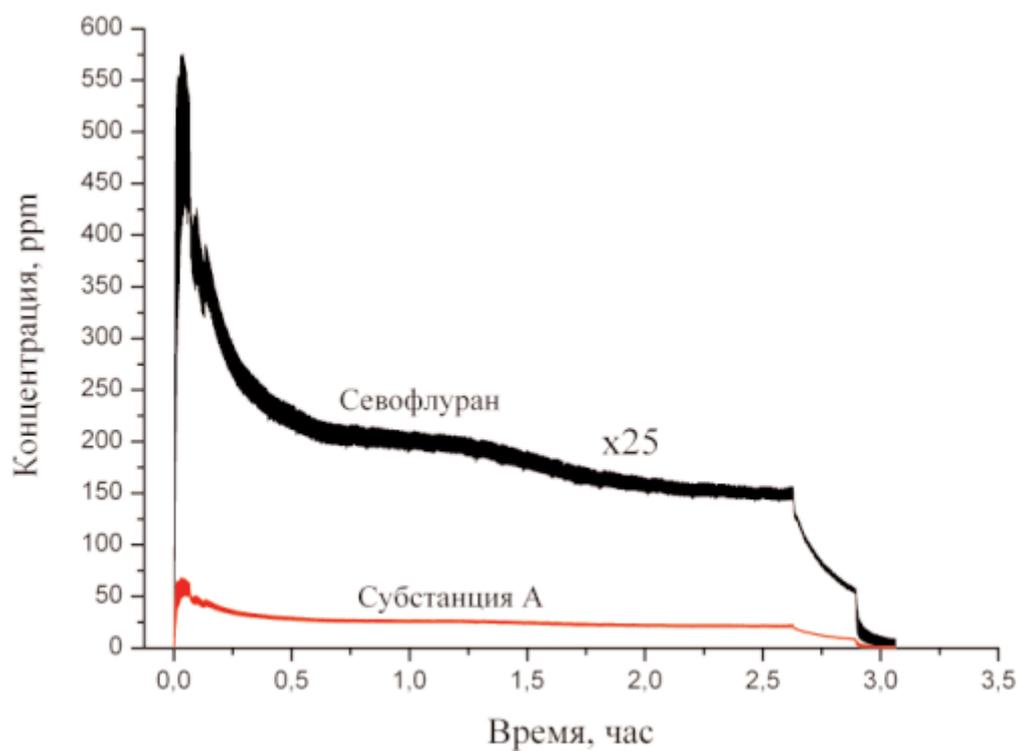
**Рисунок 1.**

Масс-спектр содержания газовой смеси в ДК АИА сразу после интубации трахеи.

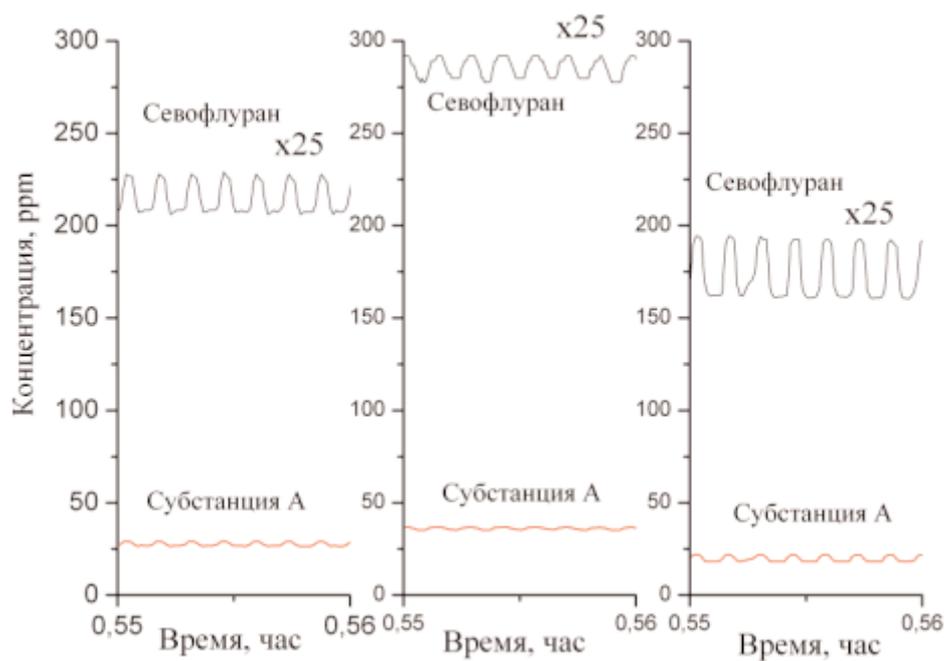


**Рисунок 2.**

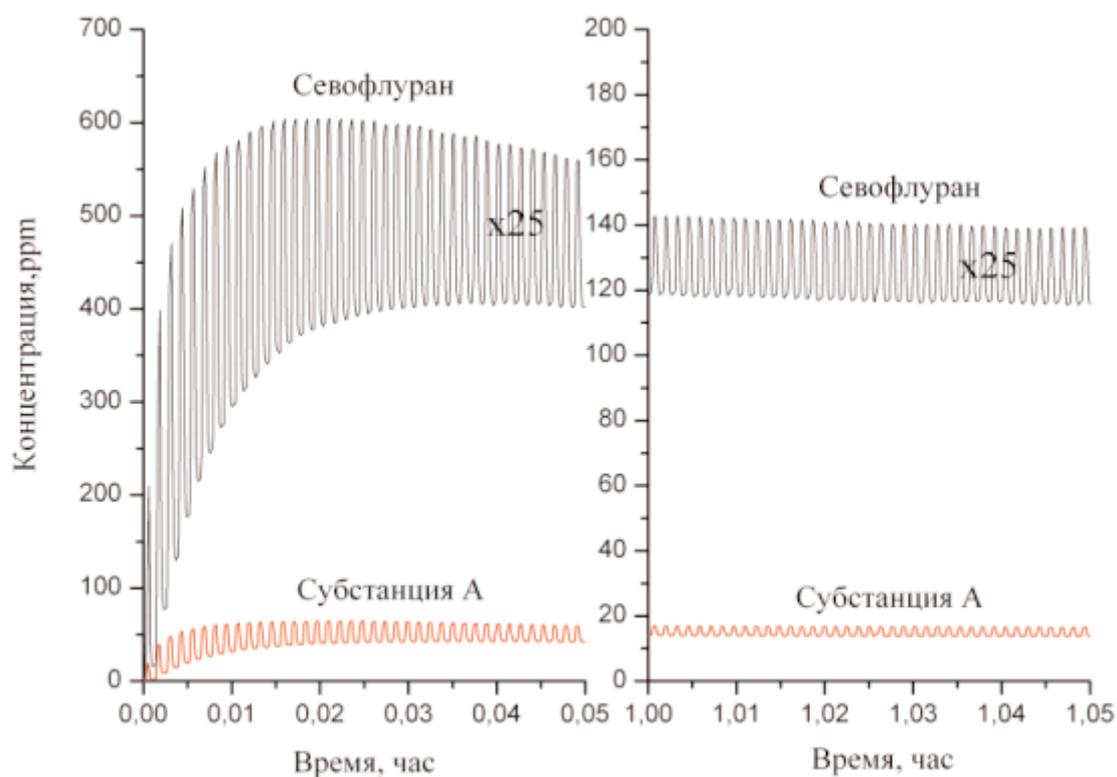
Масс-спектр содержания газовой смеси в ДК АИА во время анестезии.



**Рисунок 3.**  
Вид зависимости концентрации севофлурана и субстанции А в течение низкопоточной анестезии (пациент №1).

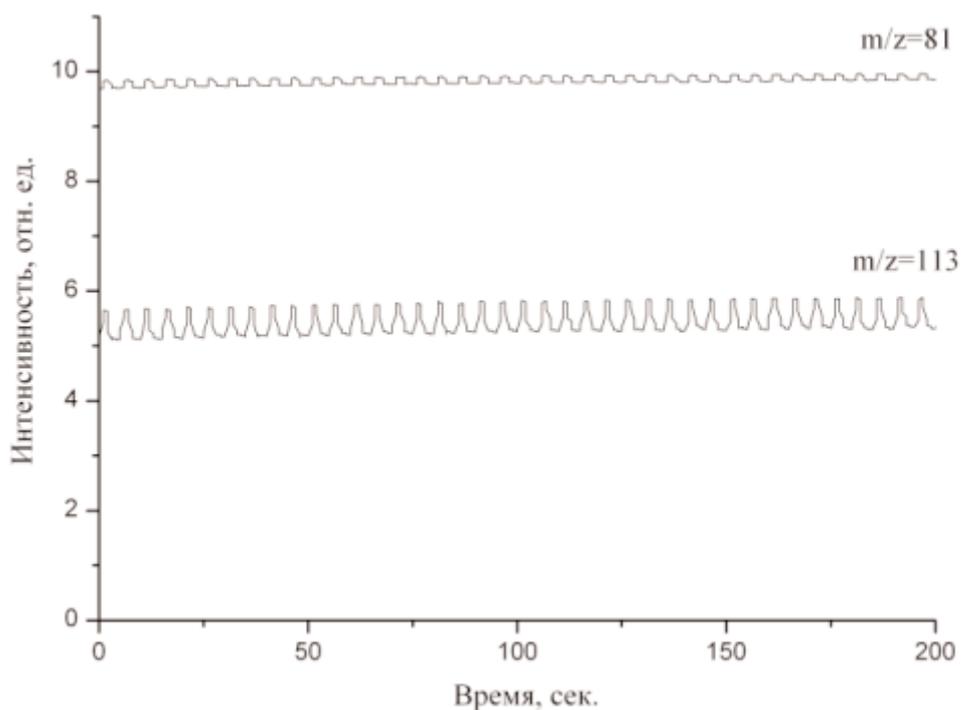


**Рисунок 4.**  
Вид зависимости концентрации севофлурана и субстанции А в течение низкопоточной анестезии (пациент №2).



**Рисунок 5.**

Вид зависимости концентрации севофлурана и субстанции А в течение низкопоточной анестезии (пациент №3).



**Рисунок 6.**

Вид зависимости концентрации севофлурана и субстанции А в течение низкопоточной анестезии в режиме вдох-выдох для трёх пациентов.

БАК может служить индикатором влияния токсичных продуктов ингаляционного анестетика на пациента во время анестезии. Воздействие на функцию почек анализировали по изменению показателей глюкозы, белка и мочевины. В нашем случае, изменение указанных выше показателей носили незначительный характер (табл. 2). Некоторое увеличение содержания мочевины в крови не выходит за предельно допустимые значения. Печеночная недостаточность могла проявляться по величине изменений содержания аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз. Как видно из таблицы 1 величина этих показателей оставалась практически неизменной по данным БАК до и после 15 анестезий. Однако, в случае анестезии осложненной сопутствующим гепатитом А, а так же, при удалении астроцитомы (удаление метастаза), происходили увеличения содержания АСТ с 13,7 до 28,6 и с 26,7 до 53,4, соответственно. Как показано в работе [13], такие скачки при низкопоточной анестезии не наблюдались для 24-х пациентов при анестезии изофлураном при потоке свежей газовой смеси 1 л/мин.

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови до и после операции.

Показатели	Средние величины показателей, n=12	
	До операции	После операции
Холестерин, ммоль/л	5,49±0,36	4,5±0,35
Глюкоза, ммоль/л	5,34±0,26	5,49±0,32
Мочевина, ммоль/л	4,96±0,74	5,05±0,6
Общий белок, г/л	65,04±2,26	54,84±3,65*
Альбумин, г/л	39,8±0,83	32,59±2,16*
Глобулин, г/л	22,73±3,91	20±3
Альбумин/глобулин, отношение	1,8±0,35	1,8±0,32
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л	23,61±2,82	19,53±2,34
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), Ед/л	28,59±4,08	26,53±4,04
Кислота мочевая, ммоль/л	282,15±5,15	231±5 (2)*
Амилаза, Ед/л	45,38±4,3	41,05±4,38
Общий билирубин	11,17±1,99	8,17±1,52
Кальций, ммоль/л	1,84±0,25	1,76±0,4

Примечание: Приведены средние величины ± ошибка средней. В скобках - количество обследованных пациентов. \* -  $p < 0,05$  при сравнении показателей "после операции" с "до операции".

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ.** В работе использовали масс-спектрометрический метод для измерения концентрации субстанции А в ДК АИА во время анестезии в режиме реального времени. Биохимический анализ, крови выполненный до и после анестезии, не показал заметного токсичного воздействия на функции печени и почек. В анализе газовой смеси в ДК АИА были обнаружено присутствие

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ИНГАЛЯЦИОННОГО АНЕСТЕТИКА

внутривенных анальгетиков и анестетиков, что может быть использовано для оптимизации анестезии по показаниям масс-спектрометра. В заключение необходимо отметить, что использование масс-спектрометрического метода обеспечивает постоянный мониторинг содержания севофлурана субстанции А и В в дыхательной смеси и может служить параметром тревог в АИА.

Авторы выражают благодарность сотрудникам кафедры анестезиологии и реаниматологии и кафедры нейрохирургии ВМА МО им. С.М. Кирова за содействие в проведении исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Wallin R.F., Malan T.P., Morgan S.E. (1975) *Anesth Analg.*, **54**, 758-765.
2. Green W., Morgan S.E., Brown E.A., Brown E., Malcomson M., Hammond L.C., Valencia F.G., Brown B.R. (1996) *Anesthesiology*, **84**, 566-571.
3. Bito H., Ikeda K. (1994) *Anesthesiology*, **80**, 71-76.
4. Versichelen L.F.M., Rolly G., Bouche L.A., van Bocxlaer J.F.P., Struys M.R.F., van der Hertten C. (2000) *Anesthesiology*, **93**, 1064-1068.
5. Frink E.J., Malan T.P., Morgan S.E., Broun E.A. (1992) *Anesthesiology*, **77**, 1064-1069.
6. Mazze R., Regen B., Herrera D. (1998) *Anesthesiology*. **89**, A490.
7. Catania J.M., Parrish Alan R., Gandolfi A.J. (2001) *Drug and Chemical Toxicology*, **24**, 347-357.
8. Bito H., Ikeda K. (1996) *Anesth. Analg.*, **82**, 173-176.
9. Bouche M.P., Van Bocxlaer J.F., Rolly G., Versichelen L.F.M., Struys M.R.F., Mortier E., de Leenheer A.P. (2001) *Clinical Chemistry*, **47**, 281-291.
10. Goromaru T., Matsuura H., Yoshimura N., Miyawaki T., Sameshima T., Miyao J., Furuta T., Baba S. (1984) *Anesthesiology*, **61**, 73-77.
11. Takita A., Masui K., Kazama T. (2007) *Anesthesiology*, **106**, 659-664.
12. Елохин В.А., Ершов Т.Д., Левшанков Ф.В., Николаев В.И., Сайфуллин М.Ф., Елизаров А.Ю. (2010) *ЖТФ*, **80**, 156-159.
13. Kharasch E., Frink E.J., Zager R., Malan T.P., Morgan S.E (1997) *Anesthesiology*, **86**, 1238-1253.

Поступила: 01. 06. 2010.

### MASS-SPECTROMETRIC INVESTIGATION OF DEGRADATION OF THE INHALATION ANESTHETIC SEVOFLURANE IN FLOW ANESTHESIA

*A.Yu. Elizarov<sup>1</sup>, T.D. Ershov<sup>2</sup>, A.I. Levshankov<sup>3</sup>*

A.F. Ioffe Physico-Technical Institute RAS, ul. Politekhnikeskaya, 26, Saint-Petersburg, 194021 Russia; tel.: 8 950 013 14 54; fax: 8 812 5344118; e-mail: a.elizarov@mail.ioffe.ru

<sup>2</sup>State Technical University, ul. Politekhnikeskaya., 29, Saint-Petersburg, 195251 Russia

<sup>3</sup>Kirov Military Medicine Academy, ul. Lebedeva, 6, Saint-Petersburg, 194044 Russia

The highest concentration of the Sevoflurane degradation product in the gas mixture was 65 ppm. Biochemical analysis did not reveal any nephro- and hepatotoxic effect

**Key words:** mass-spectrometry, anesthesiology, low-flow anesthesia, sevoflurane.