

Масс-спектрометрический мониторинг содержания севофлурана в дыхательном контуре аппарата ингаляционной анестезии

Владимир Александрович Елохин¹, Тимофей Дмитриевич Ершов¹,
Анатолий Ильич Левшанков², Валерий Иванович Николаев¹,
Марк Фуатович Сайфуллин², Андрей Юрьевич Елизаров^{3*}

¹ ЗАО «Научные приборы»,

Россия, 198103, Санкт-Петербург, пр. Рижский, 26

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,

Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6

³ Учреждение Российской академии наук

Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе,

Россия, 194021, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 26,

E-mail: a.elizarov@mail.ioffe.ru

Поступила в редакцию 10.03.2010 г.; после переработки — 13.04.2010 г.

В работе представлены результаты использования масс-спектрометра для определения содержания ингаляционного анестетика севофлурана в дыхательном контуре аппарата ингаляционной анестезии (АИА). Для ввода исследуемой газообразной пробы из контура АИА в масс-спектрометр применялась дифференциальная откачка, обеспечивающая перепад давлений $1 \times 10^3 - 1.5 \times 10^{-4}$ Па. Приводятся сравнение концентраций анестетика, полученных при помощи масс-спектрометра и ИК-спектрометра. Продемонстрирована возможность мониторинга концентрации анестетика в контуре АИА в режиме реального времени во время анестезии. Приведены зависимости концентрации анестетика от времени, соответствующие различным периодам анестезии.

Ключевые слова: анестезия, севофлуран, масс-спектрометрия, концентрация, масс-спектр.

The results of the control of the amount of sevoflurane in the patient breathing circuit by mass spectrometry method are presented. A vacuum system with differential chamber is used for providing the gas sample from the delivery circuit to the mass spectrometer. Sevoflurane concentration values obtained by mass and IR spectrometers are compared. The potential of mass spectrometry method to monitor anesthetic gas concentrations in a real time is demonstrated. The anesthetic gas concentrations vs. the time, corresponding to different periods of anesthesia, is given.

Keywords: anesthesia, sevoflurane, mass spectrometry, concentration, mass spectrum.

Введение

При проведении длительных операций в настоящее время широко используется многокомпонентная анестезия. В этом случае помимо внутривенных анальгетиков и анестетиков, таких как фентанил и пропофол, используется ингаляционный анестетик. Начиная с 1990-х годов из ингаляционных анестетиков предпочтение отдается севофлурану ((CF₃)₂CHOC₂H₅F) как анестетику, обладающему по сравнению с гололаном и изофлураном низкой растворимостью в крови, что делает анестезию динамично управляемой. В аппаратах ингаляционной анестезии (АИА) для контроля содержания анестетика используются ИК-спектрометры, принцип действия которых основан на поглощении излучения фотодиодов ($\lambda = 620$ нм и 940 нм) [1]. Хорошо известны недостатки спектрометров, принцип работы которых основан на использовании ИК-поглощения (возможность наложения

спектров поглощения молекулами, присутствующими в контуре АИА) или рамановского рассеяния молекулами анестетика (низкая чувствительность в режиме реального времени) [2]. В первом случае возникают вопросы о достоверности измерений и стабильности калибровок датчика за период анестезии, а во втором — низкая чувствительность требует увеличения времени экспозиции, что приводит к существенному увеличению времени измерений (>10 мин) и невозможности регистрировать содержание анестетика в режиме вдох-выдох. Возможности масс-спектрометрических методов контроля ингаляционных анестетиков в дыхательном контуре АИА были продемонстрированы в работах [3–5]. Лабораторные сравнительные исследования масс-спектрометрических измерений ингаляционных анестетиков с измерениями на ИК-спектрометрах представлены в работах [6, 7], где было продемонстрировано удовлет-

ворительное согласие результатов, полученных обоими методами в лабораторных условиях. Данные по временным характеристикам используемых спектрометров в указанных работах не были приведены.

В настоящей работе представлены сравнительные исследования показаний датчиков содержания севофлурана в АИА Dragger (Fabius, Julian) с масс-спектрометрическими данными, полученными из дыхательного контура АИА в режиме вдох-выдох в клинических условиях. Забор пробы осуществлялся из узла соединения эндотрахеальной трубки с коннектором АИА во время нейрохирургических операций. В работе продемонстрирована возможность использования масс-спектрометрического метода для мониторинга содержания анестетика в дыхательном контуре АИА с целью обеспечения необходимой глубины анестезии в режиме реального времени.

Экспериментальная часть

Для обеспечения определения концентрации анестетика в режиме реального времени использовался забор газовой смеси из дыхательного контура АИА в ионный источник закрытого типа квадрупольного масс-спектрометра «Prisma» (PFEIFFER VACUUM) с ионизацией электронами. Энергия электронов составляла 70 эВ. Начальный поток газовой смеси на ротаметре АИА составлял 6.0 л мин^{-1} . Анестезия проходила в режиме низкопоточной вентиляции легких. Поток газовой смеси составлял 0.5 л мин^{-1} . Минутный объем дыхания устанавливался из расчета 0.06 л кг^{-1} массы тела при частоте дыхания 10–13 в минуту. Испаритель севофлурана находился вне контура циркуляции дыхательной смеси АИА. После интубации трахеи на испарителе севофлурана устанавливалась величина испарения 1.5–2.0 об. % севофлурана до достижения в выдыхаемой смеси необходимого содержания (по показаниям ИК-спектрометра). Вариация значений концентраций анестетика, устанавливаемых на испарителе, связана с возрастом, массой тела пациента и степенью травматизма операции и определяется значением минимальной альвеолярной концентрации (МАК) [2]. Фентанил вводили с интервалом 30 мин в дозе 1.5 мкг кг^{-1} массы тела. Пропофол вводили болюсно. АИА обеспечивал циркуляцию в дыхательном контуре закиси азота и ингаляционного анестетика севофлурана (препарат Севоран, «Эбботт Лэбораториз Лтд», Великобритания). Определение концентрации севофлурана производилось по интенсивности пика молекулярного иона (m/z 199). Калибровка осуществлялась по показанию испарителя анестетика, встроенного в АИА, при отсутствии внешнего поглощения севофлурана. Дополнительная проверка калибровки осуществлялась при помощи внешнего источника с известным содержанием севофлурана. 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 (рис. 1). Промежуточный объем системы дифференциальной откачки вакуумировался

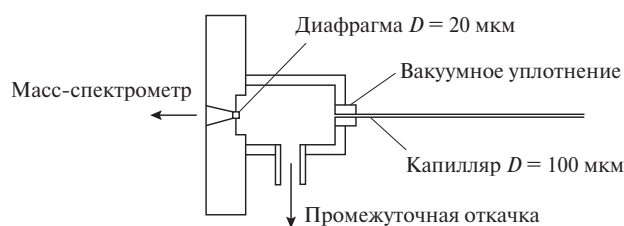


Рис. 1. Устройство ввода пробы в масс-спектрометр.

первой ступенью турбомолекулярного насоса производительностью 60 л с^{-1} , который обеспечивал рабочий вакуум в камере масс-спектрометра $1.5 \times 10^{-4} \text{ Па}$. Перепад давлений ступеней дифференциальной откачки составлял 1×10^5 – 3 – $1.5 \times 10^{-4} \text{ Па}$ соответственно.

Во время анестезии регистрировалась временная зависимость интенсивности пика с m/z 199, соответствующего молекулярному иону севофлурана. Определение концентрации севофлурана в контуре АИА осуществлялось с временным разрешением 100 мкс и пределом обнаружения не хуже 0.05 об. % в O_2 . Скорость забора пробы из дыхательного контура АИА составляла $10^{-6} \text{ л мин}^{-1}$ при атмосферном давлении. Время задержки сигнала масс-спектрометра по отношению к изменению концентрации газовой смеси на входе в капилляр составляло не более 30 с.

Обсуждение результатов

Масс-спектр газовой смеси, присутствующей в контуре АИА, представлен на рис. 2. Идентификация пиков в спектре осуществлена в соответствии с [8, 9] (отношения m/z для севофлурана составляли 69, 79, 131, 151, 181, 199 [8]; фентанила (опиоидного анальгетика) — 146 [9]; субстанций А и В — 78, 81, 113, 128, 180 [8]). Субстанции А и В, в данном случае, — потенциально токсичные продукты взаимодействия севофлурана с поглотителем CO_2 в дыхательном контуре АИА — пентафторизопронилфторметилэфир ($\text{C}_4\text{H}_2\text{F}_6\text{O}$) и пентафторметоксиизопронилфторметилэфир ($\text{C}_5\text{H}_6\text{F}_6\text{O}$) соответственно [8].

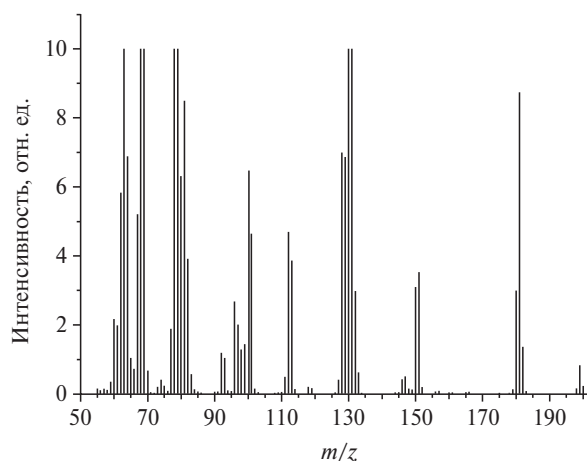


Рис. 2. Масс-спектр газовой смеси в контуре АИА в диапазоне m/z 55–200. Пики с m/z 69, 131, 181, 199 соответствуют ионам, образованным при ионизации севофлурана электронами.

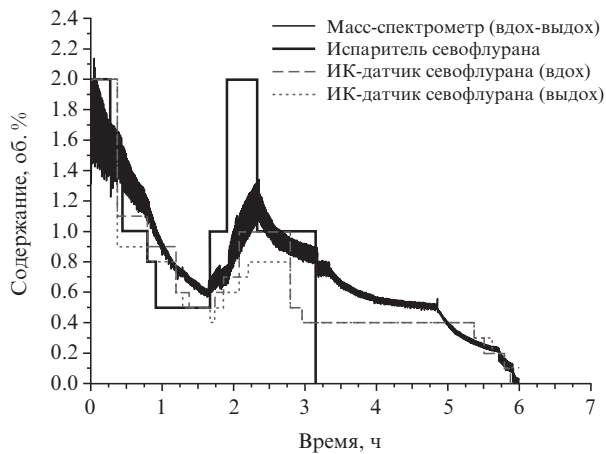


Рис. 3. Временная зависимость содержания севофлурана по показаниям испарителя, масс-спектрометра и ИК-датчика (для АИИ Dragger Julian).

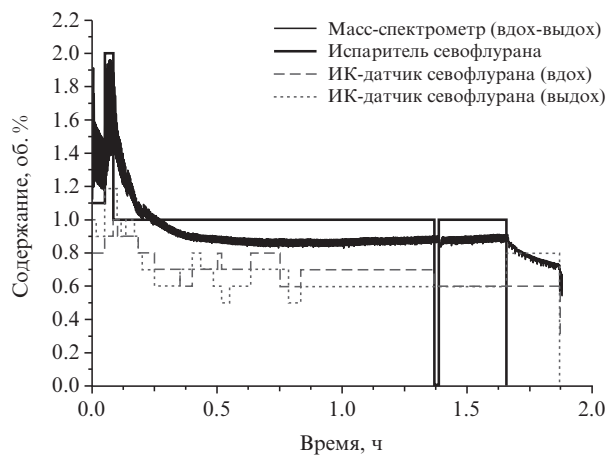


Рис. 4. Временная зависимость содержания севофлурана по показаниям испарителя, масс-спектрометра и ИК-датчика (для АИИ Dragger Fabius).

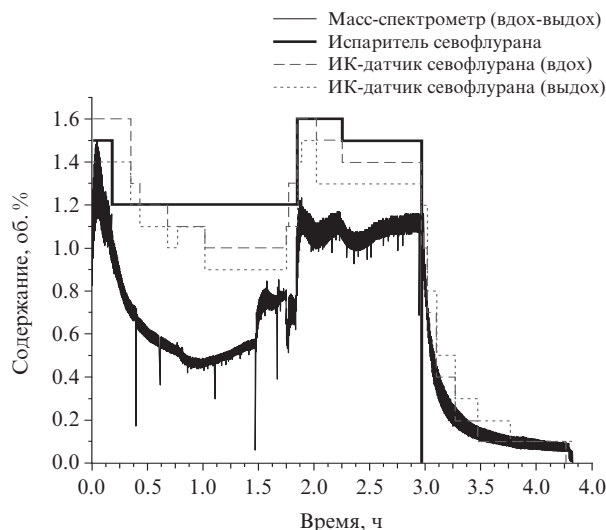


Рис. 5. Временная зависимость содержания севофлурана по показаниям испарителя, масс-спектрометра и ИК-датчика (для АИИ Dragger Julian).

В работе основное внимание уделялось сравнительному исследованию временной задержки реакции ИК-спектрометра и масс-спектрометра на изменение содержания анестетика в дыхательном контуре

АИИ, которая определялась положением рукоятки испарителя. Для обеспечения анестезии использовался испаритель Draeger Vapor 2000. На рис. 3–5 приведены зависимости содержания севофлурана от времени за весь период анестезии, начиная с интубации оперируемого, собственно оперативного вмешательства при низкочеточном режиме работы АИИ (0.5 л мин^{-1}) и заканчивая выводом оперируемого из анестезии при высоком потоке газовой смеси в АИИ ($6.0\text{--}8.0 \text{ л мин}^{-1}$). На рис. 3 представлены два этапа увеличения содержания севофлурана в контуре АИИ до значения 2 об. %, соответствующего установленному на испарителе значению, которое отвечает началу и 110-й минуте анестезии. Задержка показаний ИК-датчика составляла не менее 15 мин при ручном хронометрировании. На протяжении всей анестезии содержание ингаляционного анестетика не опускалось ниже 0.5 об. %, что соответствовало показаниям оперируемого по значению МАК. Отметим, что максимальные задержки показаний датчика происходили в тех случаях, когда содержание анестетика претерпевало резкие скачки, что представлено на рис. 3, 5. В этом случае для обеспечения анестезии использовался АИИ Dragger Julian. На рис. 4 представлена хронометрическая картина, соответствующая анестезии при стабильном потоке севофлурана. Задержка показаний ИК-спектрометра и в этом случае составляет не менее 10 мин. В связи с отсутствием калибровки масс-спектрометра в течение всей анестезии с интервалом 10–15 мин мы не можем с достоверностью проводить сравнение показаний ИК-спектрометра и масс-спектрометра по концентрации анестетика. Эти работы планируется провести в ближайшее время.

На рис. 5 приведена временная зависимость содержания севофлурана по показаниям испарителя, масс-спектрометра и ИК-датчика (для АИИ Dragger Julian). Рис. 6–8 соответствуют различным этапам анестезии, полный вид которой представлен на рис. 5. Зависимости приведены с другим временным разрешением и отображают изменение концентрации в режиме «вдох-выдох». Начало анестезии при максимальной концентрации севофлурана и действии внутривенных анестетиков представлено на рис. 6. Динамика изменения содержания имеет гладкую форму,

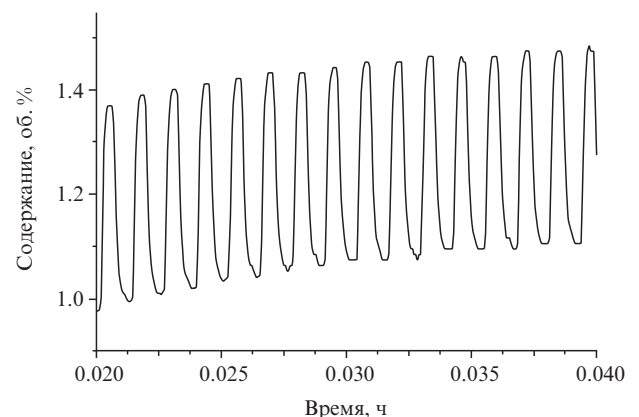


Рис. 6. Динамика изменения содержания севофлурана на начальной стадии анестезии в режиме вдох-выдох.

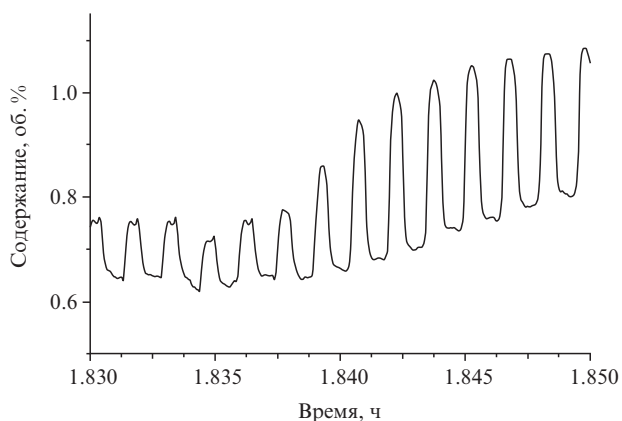


Рис. 7. Динамика изменения содержания севофлурана при увеличении концентрации анестетика в контуре АИА в режиме вдох-выдох.

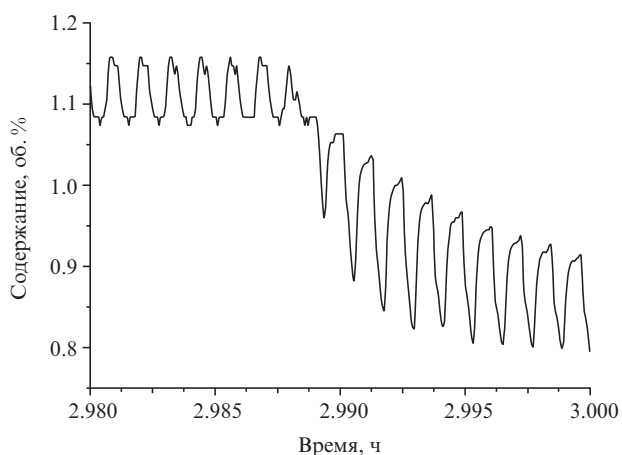


Рис. 8. Динамика изменения содержания севофлурана на завершающем этапе анестезии в режиме вдох-выдох.

что соответствует режиму насыщения крови анестетиком. На рис. 7 представлено увеличение концентрации севофлурана в контуре АИА при изменении показателя на испарителе с 1.2 до 1.6 об. %. Рваный вид кривой в начале рисунка может быть связан либо с окончанием действия мышечных релаксантов, либо с попытками самостоятельного дыхания пациента. Вид зависимости концентрации севофлурана во время дыхательного цикла, характерный для окончания анестезии при высокой концентрации кислорода в контуре АИА и закрытом испарителе

анестетика, представлен на рис. 8. Здесь отображен режим вывода пациента из анестезии. В последнем случае севофлуран выделялся из крови, и его концентрация в выдыхаемой смеси больше, чем во вдыхаемой смеси.

Заключение

В заключение необходимо отметить, что использование масс-спектрометрического метода обеспечивает постоянный мониторинг содержания севофлурана в дыхательной смеси и может служить параметром тревог в аппарате ингаляционной анестезии.

Литература

1. URL: http://www.draeger.ru/MTms/internet/site/MS/internet/RU/ms/lib/Brochures/Anesthesia_Workstation/int_lib_broch_anesth.jsp / сайт фирмы «Draeger», 2010 (дата обращения: 10.03.2010).
2. Царенко С.В. *Нейрореаниматология*. М: Медицина, 2009. 444 с.
3. Ibarra E., Lees D.E., Mass spectrometer monitoring of patients with anesthesia // *Anesthesiology*. 1985. Vol. 63, N 5. P. 572–573.
4. Ozanne G. M., Young W.G., Mazzei W.J., Severinghaus J.W. Multipatient anesthetic vass spectrometry // *Anesthesiology*. 1981. Vol. 55, N 1. P. 62–70.
5. Norman E.A., Zeig N. J., Ahmad I. Better designs for mass spectrometer monitoring of the awake patient // *Anesthesiology*. 1986. Vol. 64, N 5. P. 664–665.
6. Jamenson V., Springman M.D. Laboratory performance of two commercially available infrared anesthetic monitors and a mass spectrometer // *Anesthesiology*. 1988. Vol. 69, N 3A. P. A301.
7. Schulte G.T., Block F.E. Infrared-paramagnetic vs. mass spectrometer measurement of anesthetic and respiratory gas values // *Anesthesiology*. 1988. Vol. 69, N 3A. P. A225.
8. Frink E. J., Malan T.P., Morgan S.E., Brown E.A., Malcomson M., Brown B.R., Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO₂ absorbants during low-flow anesthesia in surgical patients // *Anesthesiology*. 1992. Vol. 77, N 6. P. 1064–1069.
9. Goromaru T., Matsuura H., Yoshimura N., Miyawaki T., Sameshima T., Miyao J., Furuta T., Baba S., Identification and quantitative determination of fentanyl metabolites in patients by gas chromatography-mass spectrometry // *Anesthesiology*. 1984. Vol. 61, N 1. P. 73–77.