

Даний винахід відноситься до області анальгезії і седації із збереженням свідомості. Більш конкретно, в даному винаході запропоновані пристрій і спосіб доставки галогенвмісних ефірів, що спричиняє знеболення у пацієнта.

Седация/знеболення при збереженій свідомості застосовується для послаблення болю в стаціонарних і амбулаторних лікувальних установах з середини 1800-х років. Першим інгаляційним препаратом, що використовується для цієї мети, був закис азоту (N_2O). Як альтернатива застосовувалися також такі седативні снотворні препарати, як діазепам і мідазолам, а також багато які барбітурати, опіоїди і препарати агоністи/антагоністи.

Седацию із збереженням свідомості за допомогою закису азоту уперше почали застосовувати в стоматології і щелепно-лицьовій хірургії, і особливо широке визнання вона отримала після успішного лікування королеви Вікторії. Згодом застосування седації із збереженням свідомості набуло широкого поширення в стаціонарних лікувальних установах, пунктах швидкої допомоги, амбулаторіях і інших лікарських пунктах.

Седация із збереженням свідомості - це методика блокування болю, яка дозволяє пацієнту частково зберігати увагу протягом інвазивної процедури. При цьому забезпечується знеболення, однак на відміну від анестезії пацієнт зберігає свідомість і пам'ять. Даний спосіб, зокрема, унікальний тим, що пацієнти не відчують болю, але зберігають при цьому свої захисні рефлекси, здатні незалежно дихати і реагувати на стимули.

Це дозволяє зменшити ризик виникнення ускладненого або перерваного дихання, пов'язаного з анестезією.

Седация при збереженій свідомості володіє множиною переваг. Зокрема, вона зменшує неспокій у людей, особливо у дітей. При цьому пацієнт легше переносить медичні процедури, а медичному працівнику їх легше виконувати, оскільки седация із збереженням свідомості знижує напруженість пацієнта і його опір процедурам, що виконуються. Крім того, дана методика володіє потенціалом для її широкого застосування. Дослідження показали, що її можна успішно застосовувати для знеболення, керованого пацієнтом.

Інгальовані галогенвмісні ефіри забезпечують ряд переваг для критичних категорій в порівнянні з седациєю при збереженій свідомості за допомогою закису азоту або седативних снотворних препаратів. Деякі порівняльні приклади для цих препаратів представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Седативні снотворні препарати

Ознаки	Галогенвмісні ефіри	Закис азоту	Діазепам IV	Мідазолам IV
Настання ефекту	Швидке	Швидке	Помірне	Помірне
Профіль безпеки	Високий	Порушення тератогену і крові	Помірний	Помірний
Подача з великою кількістю O_2	Так	Ні	Факультативно	Факультативно
Можливість помилкової концентрації	Немає	Відновлюється	Контрольована речовина	Контрольована речовина
Простота використання і виведення з організму	Так	Так	Потрібний препарат, що виводить	Потрібний препарат, що виводить
Передбачуваність	Так	Так	Помірна	Помірна
Швидке відновлення до стану готовності до самостійного пересування	Так	Так	Можливий тривалий напівперіод пригніченого стану	Можливий помірний напівперіод пригніченого стану

Комбінація цих ознак робить галогенвмісні ефіри привабливими кандидатами для седації із збереженням свідомості. Однак існує потреба в безпечній, точній і недорогій системі доставки.

Останнім часом седация із збереженням свідомості на основі закису азоту стала використовуватися рідше, оскільки існують проблеми з профілем безпеки газу, включаючи перераховані вище аспекти, а також через його вплив на синтез метіоніну при тривалому впливі. Ці чинники мають особливе значення для медичних працівників-жінок репродуктивного віку, для яких підвищується ризик мимовільного абортів через тератогенну дію закису азоту.

N_2O має відносно низьку ефективність. Як відмічалося вище, ця низька ефективність вимагає дотримання граничних для процента норм N_2O , що поглинається, щоб гарантувати отримання пацієнтами достатньої кількості кисню. Концентрація кисню в атмосфері становить приблизно 21%. На цій основі більшість органів державного регулювання, включаючи Управління США по контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA), встановили нормативи для доставки кисню щоб уникнути гіпоксії. Найбільш загальноприйняте співвідношення - 70% N_2O /30% кисню, хоч в деяких системах додавання підтримується рівень 50% кисню. Застосування суміші, що містить 70% N_2O , викликає седацию із збереженням свідомості у більшості пацієнтів. Суміш 70% N_2O /30% кисню, якщо її підтримувати на даному рівні під час доставки, забезпечує мінімальну альвеолярну концентрацію (МАК) 0,636.

У цей час застосовується шість інгаляційних ефірів: галотан, метоксифлюран, енфлюран, ізофлюран, севофлюран і десфлюран. (Terrell, Airco, Inc., синтетичний енфлюран, ізофлюран і десфлюран). При розробці цих сполук основна увага приділялася таким властивостям як незаймистість, відсутність звикання, висока ефективність, швидка індукція і кардіоваскулярна стабільність. Традиційно ці продукти відпускаються у

флаконах з коричневого скла по 100 і 250мл, і їх випаровують за допомогою специфічної для даного препарату системи з компенсацією температури.

Перераховані лікарські препарати були розроблені для анестезії. Жоден з цих інгаляційних ефірів не призначався для використання як інгаляційний анальгетик. Це можна пояснити або відсутністю потреби в інгаляційному анальгетику, або відсутністю недорогого спеціального обладнання для введення цих препаратів як анальгетиків. Обладнання, розроблене для проведення анестезії в стаціонарних медичних установах, було складним і таким, що дорого коштує, його вартість часто перевищує 100000 доларів. Ймовірно, поєднання цих чинників не дозволяло використовувати дані лікарські засоби як препарати для седації при збереженій свідомості, особливо в амбулаторних умовах.

Розроблені інгаляційні анестетики, що володіють рядом властивостей, таких як швидкість настання ефекту і відновлення, керованість і, в ідеалі, широкий профіль безпеки. Ефективність цих препаратів вимірюється їх здатністю викликати анестезію (знеболення, амнезію і втрату свідомості) в сукупності з іншими бажаними властивостями. Винахід сфокусований на рівні дозування, при якому настає знеболення, але не відбувається амнезії або втрат свідомості. Крім визначення рівня дозування, при якому сильно меншає або взагалі знімається біль, але зберігається свідомість, запропонована система для безпечної і ефективної доставки препарату.

Фіг.1 являє собою структурну схему варіанту здійснення даного винаходу,

Фіг.2 схематично зображає перспективний вигляд іншого варіанту здійснення винаходу,

Фіг.3 схематично зображає перспективний вигляд, подібний до Фіг.2, але повернений на 180°.

Сучасні інгаляційні препарати являють собою галогенвмісні ефіри. Вони в основному мають питому масу в діапазоні від 1,0 до 2,0, низьку молекулярну вагу (165,0-200,0), низьку температуру кипіння (22-104°C) і досить високу ефективність - 0,16-7,8% препарату в кисні викликає анестезію у 99% дорослих людей. Перераховані змінні мають велике значення для характеристики суті винаходу, оскільки ці лікарські препарати перетворюються з рідини в газ і подаються разом з газом-носієм, звичайно киснем, а іноді з комбінацією кисню і іншого газу або газів, що включає кисень, закис азоту і/або повітря.

Однак ці препарати володіють відмінностями в багатьох важливих аспектах. Відомо, що деякі препарати, включаючи метоксифлюран, галотан і севофлюран, вступають в реакцію з металами. У деякій мірі ці ж препарати розкладаються в присутності натронного вапна (гідроксиду кальцію) і/або ультрафіолетового світла. У більшій або меншій мірі всі галогенвмісні препарати є розчинниками. Система доставки для седації при збереженій свідомості повинна бути сумісна з препаратом, що використовується.

Приклад I

Ефективність анестезуючих препаратів вимірюється мінімальною альвеолярною концентрацією (МАК) анестетика, що викликає нерухомість у 50% пацієнтів, чоловіків у віці 39 років, що зазнають хірургічного втручання. МАК ефективних інгаляторів коливається в значних межах. МАК закису азоту як основного препарату для інгаляційної седації із збереженням свідомості можна визначити тільки в незвичайних умовах температури і тиску, наприклад, в барокамері, при яких можна вводити додаткові дози, не викликаючи гіпоксії. Дослідження показали, що МАК закису азоту становить 110%. Отже, при рівні, необхідному для анестезії, більшість пацієнтів буде відчувати задуху. І навпаки, МАК метоксифлюрану, відомого галогенвмісного ефіру, становить всього 0,16%. У сучасних системах для інгаляційного забезпечення седативного ефекту із збереженням свідомості закис азоту подається разом з мінімум 30% кисню, щоб гарантувати достатній рівень кисню для пацієнта. У Сполучених Штатах Америки Управління по контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) встановило граничну норму доставки - 70% закису азоту в апараті для седації із збереженням свідомості. У даному описі для порівняння з іншими інгаляційними препаратами, представленими в таблиці 2, буде використовуватися МАК, еквівалентний 70% закису азоту.

Таблиця 2

Лікарський препарат	МАК*	Передбачуваний рівень для СС**	МАК, еквівалентний	Інгальований кисень
Закис азоту	110,00%	70,00%	0,636	30,00%
Відомі інгаляційні препарати				
Метоксифлюран	0,16%	0,11%		99,89%
Галотан	0,75%	0,48%		99,52%
Ізофлюран	1,15%	0,73%		99,27%
Енфлюран	1,68%	1,07%		98,93%
Севофлюран	2,00%	1,27%		98,73%
Цесфлюран	6,00%	3,82%		96,18%

*МАК приведений при 100% кисню для чоловіків середнього віку. МАК залежить від віку і персональних звичок, включаючи прийом алкоголю і наркотиків.

**СС - седація із збереженням свідомості.

Для пацієнтів, яким показані більш високі рівні доставки кисню, включаючи, наприклад, без обмеження, осіб, які страждають ішемічною хворобою серця (ІШС), заміна закису азоту інгаляційним знеболенням може поліпшити оксигенацію міокарда.

Приклад II

Для доставки відповідного препарату в концентрації, що спричиняє знеболення без втрати свідомості (або амнезії), потрібний апарат з точним калібруванням, через який можна подавати препарат при самому

мінімальному ризику передозування і доставки суміші, що викликає гіпоксію (Фіг.1). Щоб такий апарат можна було використати в амбулаторних установах, він повинен бути недорогим, переважно, щоб його вартість була меншою, ніж вартість машин для анестезії, що складає в цей час 100000 доларів і більше. У порівнянні з седативними снотворними препаратами, барбітуратами, опіоїдами і агоністами/антагоністами, які також можна використати для седації, винахід забезпечує більш швидке настання ефекту і відновлення, а також менший ризик можливого помилкового застосування. Винахід містить механізм для доставки кисню, балон(и) з O_2 і/або систему трубопроводу, що веде до сховища 16 кисню ("джерело O_2 "), і резервуар 12 для анальгетика, наприклад, але без обмеження тільки ним, балон, сумісний з препаратом; нагрівальний елемент 14, приєднаний до резервуара 12 з анальгетиком, наприклад, але без обмеження тільки нею, нагрівальну плиту, зв'язану з датчиком температури навколишнього середовища, щоб компенсувати температуру і тиск навколишнього середовища. Нагрівання резервуара 12 з анальгетиком нагрівальним елементом 14 дозволяє контролювати тиск препарату в резервуарі, що дозволяє відповідним чином регулювати потік препарату незалежно від зміни навколишньої температури. Система резервуарів містить систему 10 зв'язаної індексації, завдяки якій резервуар можна заповнювати тільки певним препаратом і після заповнення його можна з'єднувати тільки з системою доставки, специфічною для даного препарату. Кисень з джерела O_2 16 проходить через систему 22 подавального трубопроводу, що містить чутливий регулятор 18 тиску, в витратомір 20, аналоговий або електронний, де він змішується в строгій пропорції з препаратом з резервуара 12, і доза препарату відмірюється з точністю до $\pm 0,1\%$ газового потоку або менше. Хоча препарат можна відразу направляти у витратомір 20, можна також передбачити можливість його проходження через подавальний трубопровід 22, щоб регулювати потік і гарантувати спрацювання пристроїв безпеки, що включають, в себе, але без обмеження тільки нею, автоматичну систему блокування, якщо потік кисню припиниться або стане недостатнім. Система 24 кисневого продування дозволяє медичному працівнику швидко заповнити легені пацієнта і викликати у нього видих надлишку препарату. Ця система виконана таким чином, що при запуску системи 24 продування O_2 потік анальгетика автоматично припиняється, тому що система продування O_2 сполучена з резервуаром 12 з анальгетиком через триходовий клапан 25, тому коли включена система 24 продування O_2 , резервуар 12 з анальгетиком вимкнений, і навпаки. Змішувальна головка і/або система витратоміра дозволяє користувачеві регулювати витрату і концентрацію препарату до граничних норм для седації із збереженням свідомості, встановлених відповідним нормуючим органом, і має досить точне калібрування, щоб дозволити потоку препарату досягати бажаних рівнів седації із збереженням свідомості (СС). Крім того, регульований нагрівальний елемент 14 і витратомір 20 можуть працювати у взаємодії, щоб регулювати потік анальгетика.

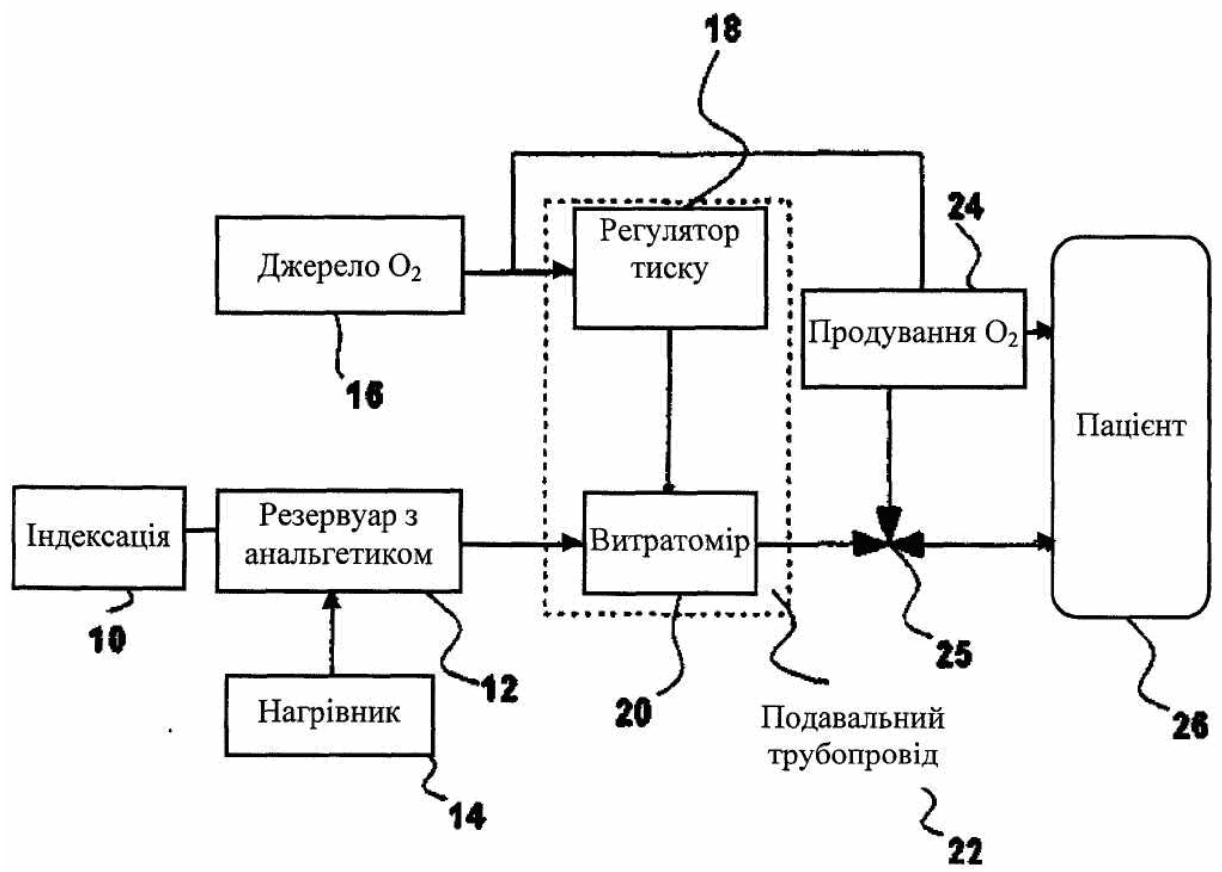
На Фіг.2 і Фіг.3 проілюстрований варіант здійснення винаходу, виконаний у вигляді апарату для окремого лікувального пункту. На Фіг.2 показаний нагрівник 14, змішувальна головка 28, регулятор 42 тиску кисню, регулятор 44 тиску пари, регулятор 46 подавального кисню, випускний отвір 48 для носового катетера, випускний отвір 50 для інгалятора, манометр 52 кисню, манометр 54 пари, необов'язковий монітор 56, регулятор 58 витрати, регулятор 60 концентрації анестетика, перемикач 62 "носовий катетер/вимикаючий/інгалятор" і вимикач 64.

На Фіг.3 показане джерело 10 кисню, джерело 12 анестетика, нагрівник 14, змішувальна головка 28, електричні розетки 30, необов'язковий балон 32 з повітрям і силовий кабель 40. Ці елементи можна доповнити іншими елементами, які б дозволили, але без обмеження тільки перерахованим, модифікувати апарат в портативну форму для використання в швидкій допомозі і військово-польових умовах, модифікувати апарат для керованого пацієнтом знеболення (КПЗ), приєднати систему очищення для відновлення видихненого препарату і видалення його з середовища, доповнити або зробити апарат сумісним з фізіологічним моніторингом, що включає, без обмеження, оксигеметрію, ЕКГ, контроль артеріального тиску, діоксиду вуглецю і глибини свідомості, забезпечити сумісність апарату в одній або декількох конфігураціях з апаратами діагностичної візуалізації, що включають, але без обмеження тільки ними, прилади для ядерно-магнітно-резонансної (ЯМР) томографії, щоб можна було вводити анальгетик пацієнтам, яким потрібна седація або зняття болю під час ЯМР-томографії.

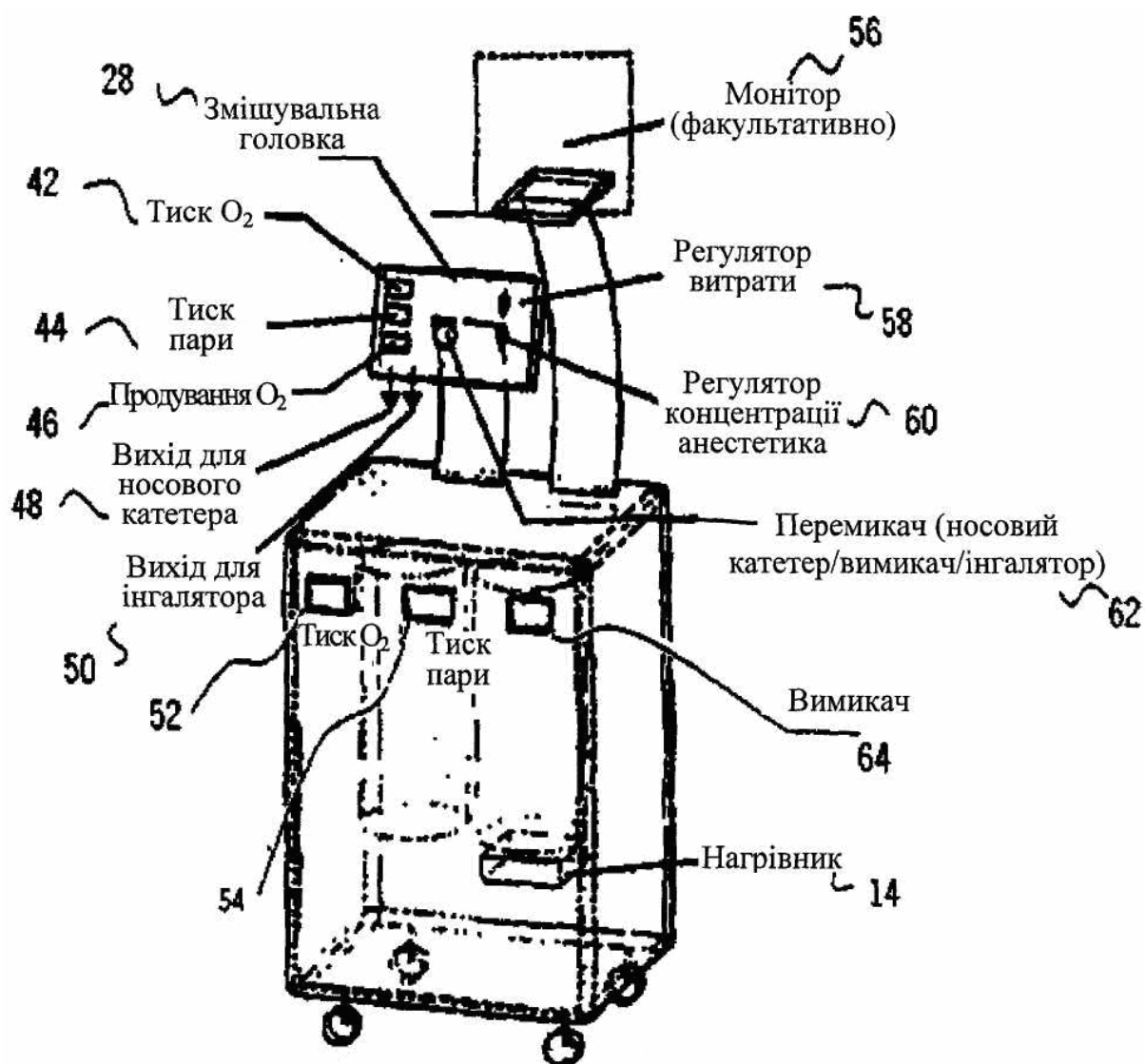
Систему для седації із збереженням свідомості можна використати в клініках в самих різноманітних процедурах, що включають, але не обмежуючись тільки ними, стоматологічні і щелепно-лицьові хірургічні процедури, обробку опіків, зняття болю в надзвичайних і травматичних ситуаціях, а також у відділеннях інтенсивної терапії, кардіологічної допомоги або реанімації, при обстеженнях, в ортопедичних процедурах, при родопомочі, для зниження почуття тривоги у тих пацієнтів, які відчувають страх перед ін'єкціями, а також в тих ситуаціях, де тривала іммобілізація була б ускладнена без введення седативного препарату.

Винахід забезпечує наступні додаткові переваги. Він підвищує оксигенацію крові, що важливо для пацієнтів зі слабкою оксигенацією міокарда або головного мозку. Винахід підвищує безпеку трудової діяльності при заміні закису азоту на описані анальгетики, що має велике значення для жінок репродуктивного віку. Винахід дозволяє знизити неспокій, викликаний клаустрофобією, і знімає біль у пацієнтів, які повинні залишатися нерухомими протягом тривалого часу, наприклад, під час ядерно-магнітно-резонансної (ЯМР) томографії при використанні системи доставки з безпечним магнітно-резонансним рівнем (МР) (1,5 Тесла). Аналогічно, винахід можна використати для седації у відділеннях інтенсивної терапії, реанімації, під час зондування серця, установки дефібрилятора, що імплантується, або електрокардіостимулятора, і для загального зняття болю. Пристрій можна виконати з альтернативними конфігураціями, наприклад, забезпечити його стояком або засобом для установки моніторів спостереження за пацієнтом, включаючи інтеграцію моніторів в систему. Крім того, пристрій можна оснастити системою регуляції, яка визначає глибину вдиху пацієнта, щоб забезпечити безпечний прийом анальгетика, керований пацієнтом.

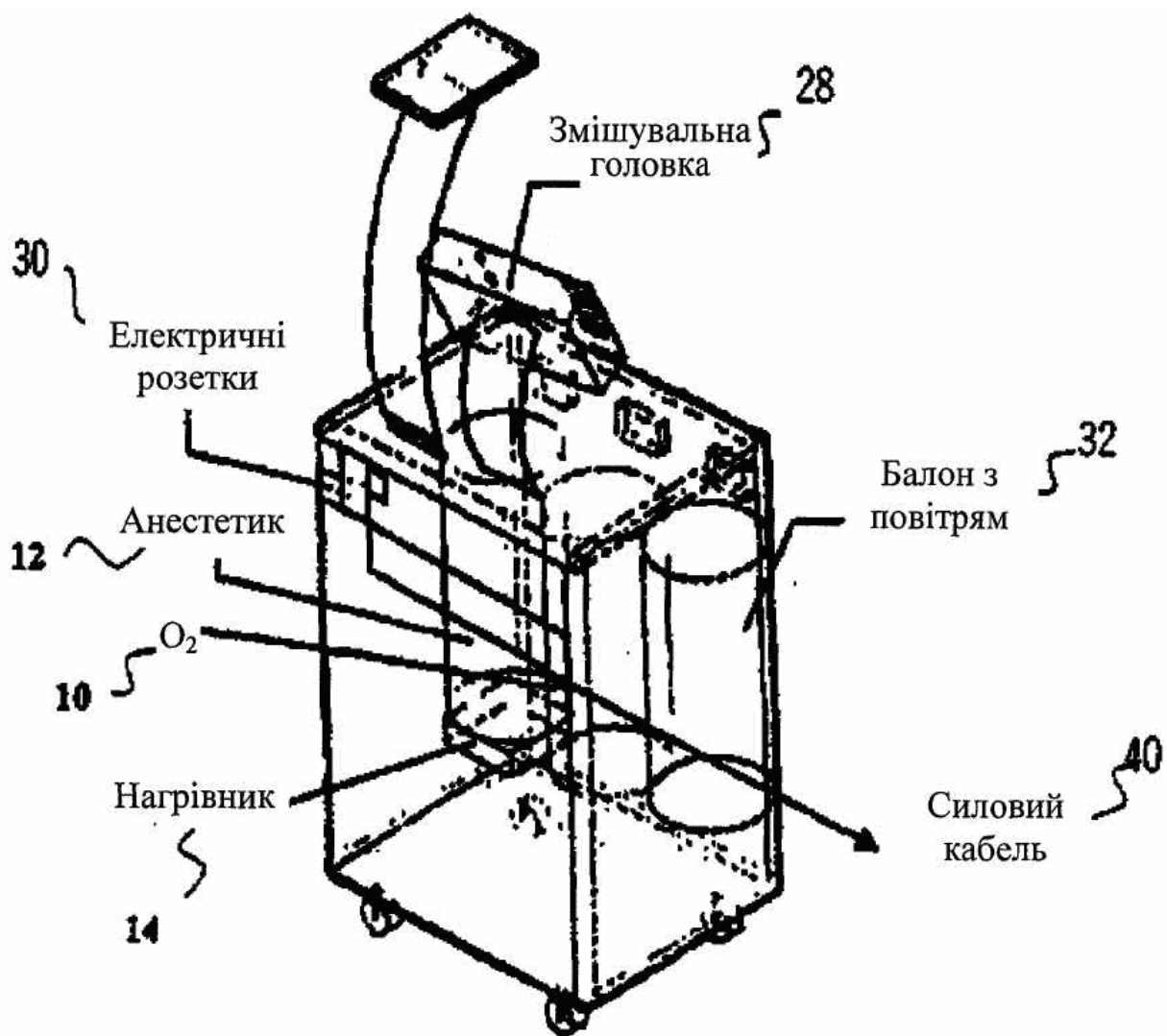
Незважаючи на те, що вище були описані варіанти здійснення винаходу, він не обмежується тільки цими варіантами. Винахід охарактеризований прикладеною формулою винаходу, однак її буквальна редакція не обмежує його об'єм.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3