

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ИПО

Зав. каф.: ДМН, профессор Грицан Алексей Иванович

РЕФЕРАТ
Внутривенная анестезия

Автор: ординатор 2 года обучения
Грязнов Николай Николаевич

Проверил : ДМН, Ростовцев Сергей Иванович

Красноярск, 2019

Оглавление

Внутривенная общая анестезия.....	3
Общая анестезия барбитуратами	7
Общая анестезия пропанидидом	9
Стероидная общая анестезия.....	10
Анестезия натрия оксибутиратом	11
Общая анестезия кетаминном.....	12
Общая анестезия этомидатом	13
Пропофол.....	14
Влияние на организм.....	16
Мидазолам	25
Литература.....	37

Внутривенная общая анестезия

Понятие «неингаляционные методы общей анестезии» объединяем те методы, при которых воздействие общего анестетика на организм осуществляется не через дыхательные пути, а другими способами. На современном этапе развития анестезиологии необходимо признать условность термина «неингаляционная анестезия», который появился в эпоху господства ингаляционного наркоза и применялся по отношению ко всем тем более редким вариантам общей анестезии, при которых общий анестетик вводился в организм иным, чем ингаляционный, способом. Традиционно под другими способами принято понимать внутривенный (наиболее распространенный), а также ректальный, внутримышечный и пероральный. Успешно применяемые в настоящее время наряду с медикаментозными немедикаментозные электростимуляционные методы анестезии – центральная электростимуляционная анестезия, электроиглоаналгезия (регионарная) также относятся к неингаляционным методам общей анестезии. Нарастающей тенденцией в анестезиологии последнего десятилетия является все более широкое распространение различных видов неингаляционной анестезии, вытесняющих традиционные ингаляционные. Эта тенденция обусловливается как практическими соображениями снижения токсичности наркоза для пациента и персонала операционных, так и важной теоретической предпосылкой – достижением эффективной и безопасной для больного общей анестезии путем сочетанного применения различных ее компонентов с избирательным действием (аналгезия, подавление сознания, гипорефлексия, вегетативная стабилизация, миорелаксация). Для обеспечения необходимых компонентов общей анестезии предложены и продолжают внедряться новые средства неингаляционной анестезии, пришедшие на смену более токсичным «поливалентным» ингаляционным анестетикам.

Класс неингаляционных средств общей анестезии по количеству объединяемых им групп фармакологических агентов значительно превосходит класс ингаляционных анестетиков: наркотические (гипнотические), анальгетические, психотропные (транквилизаторы, нейролептики) средства.

Есть все основания предполагать, что в ближайшие годы перечисленные группы неингаляционных средств общей анестезии пополнятся новыми препаратами, непосредственно не относящимися к общим анестетикам, но обладающими способностью повышать эффективность защиты организма от операционного стресса за счет потенцирования эффекта общих анестетиков и дезактивации тканевых медиаторов боли. В этом отношении перспективны, например, центральные адренопозитивные средства, ингибиторы кининов, простагландинов и других тканевых факторов боли.

Наиболее распространенным среди неингаляционных методов общей анестезии остается внутривенный благодаря простоте, удобству дозирования и управления анестезией.

Внутривенная общая анестезия достигается путем введения общего анестетика в венозное кровяное русло, откуда происходят проникновение его в ЦНС и распределение по органам и тканям с последующим развитием характерных для каждого фармакологического агента центральных и периферических проявлений общей анестезии. Используемые для внутривенной анестезии средства многочисленны и принадлежат к различным фармакологическим группам.

В современной анестезиологии практически не существует ситуаций, когда какое-либо средство общей анестезии (в том числе внутривенной) применялось бы в чистом виде (моноанестезия). В большинстве случаев для достижения полноценной внутривенной анестезии применяется комбинация различных общих анестетиков (чаще всего гипнотик и анальгетик), однако даже там, где для общей анестезии применяется единственный агент, например

пропанидид при кратковременных хирургических или эндоскопических манипуляциях, вряд ли правомочно говорить о моноанестезии, так как ей обязательно предшествует премедикация, при которой как минимум используют анальгетик (промедол) и ваголитик (атропин), а нередко и психотропные и ангигистаминные препараты. Премедикация, включающая нейротропные вещества, оказывает существенное влияние на основной и побочные эффекты общего анестетика (см. ниже) и потому фактически является компонентом общей анестезии, учет которого необходим при оценке эффекта вводимого на этом фоне общего анестетика.

В этой работе приводится характеристика внутривенных наркотических средств, общей характерной чертой которых является глобальное дезорганизирующее действие на ЦНС с развитием потери сознания и снижения реакций на внешние раздражители. Другие средства внутривенной общей анестезии с избирательным диапазоном центрального действия (наркотические анальгетики, транквилизаторы, нейролептики) рассматриваются в разделе, посвященном специальным методам комбинированной общей анестезии.

Впервые мысль о введении лекарственных веществ непосредственно в кровяное русло была высказана еще в XVII в. Ч. Вреном, который вводил внутривенно собакам раствор опиума. Однако началом эпохи внутривенной анестезии следует, по-видимому, считать 1857 г., когда Н.И. Пирогов впервые внутривенно ввел человеку эфир с целью достижения наркоза. В последующие десятилетия этот способ анестезии был забыт из-за отсутствия безопасных и эффективных фармакологических средств.

Внедрение внутривенной анестезии в клинику в начале 1900-х годов связано с именем Н.П. Кравкова, использовавшего для этой цели гедонал. Главным рубежом, повлиявшим на весь ход развития анестезиологии, явились 30-е годы XX в.: был синтезирован и впервые применен для внутривенной анестезии барбитуровый препарат короткого действия эвипан-натрий [Weese H.,

ScharpffW., 1932]. С тех пор внутривенный наркоз получил широкое распространение в анестезиологии. Примерно в течение двух десятилетий барбитураты считались единственным средством внутривенной анестезии. Клиническая фармакология барбитуратов подробно освещена как в зарубежной, так и в отечественной литературе.

В силу своих преимуществ (простота и удобство применения, доступность, легкая управляемость анестезией) барбитураты, как и 40 лет назад, широко используются, но по мере накопления опыта выявились серьезные недостатки, ограничивающие их применение у многих больных и послужившие стимулом к изысканию новых, более совершенных небарбитуровых средств внутривенной анестезии. За полвека, прошедшие со времени открытия барбитуратов, анестезиология обогатилась многими средствами внутривенной общей анестезии разнообразной химической природы и с разным спектром свойств. Среди них препараты короткого и длительного действия, разной степени токсичности и выраженности анестетического эффекта.

Несмотря на разнообразие свойств, средства внутривенной анестезии, как и ингаляционной, объединены одной общей закономерностью: главным и неизменным проявлением их действия служит выключение сознания, в основе которого лежит обратимая функциональная блокада диффузной активирующей системы – ретикулярной формации среднего мозга, а подавление реакции на внешние раздражители, т.е. развитие общей анестезии как таковой происходит вторично, нередко на фоне глубокой общей наркотической депрессии ЦНС. Исключением из этого ряда является кетамин, мощное анальгетическое действие которого проявляется при частично или полностью сохраненном сознании. Нейрофизиологические механизмы действия этого общего местетика своеобразны (см. ниже) и не позволяют поставить его в один ряд с другими препаратами.

Многие из некогда популярных внутривенных общих анестетиков в настоящее время утратили свое практическое значение и вытеснены новыми, более совершенными. Это относится, например, к наркотическим препаратам так называемого метаболического ряда (т.е. близким по химической структуре некоторым веществам человеческого организма): геминеврину, имеющему слишком слабые анестетические свойства, и виадрилу, применение которого было ограничено вследствие раздражающего влияния его на сосудистую стенку и нередкого развития посленаркозных флебитов. Другие существующие два-три десятилетия внутривенные общие анестетики, прошедшие этап интенсивного клинического изучения, имеют ограниченные показания к применению (пропанидид, натрия оксибутират). Наконец, ряд препаратов последнего поколения (альтезин, кетамин, этомидат) находятся в стадии широкого клинического применения и клинико-экспериментальных исследований. Поиск новых препаратов этого типа продолжается, но не столь интенсивно, как прежде, поскольку в последние 20 лет усилия химиков, фармакологов и клиницистов в значительной степени переключены на создание и внедрение в практику внутривенных анестетиков с селективными свойствами (анальгетики, транквилизаторы, нейролептики). Вместе с тем внутривенные наркотические препараты по-прежнему имеют широкое применение в анестезиологии как для вводной анестезии, так и для самостоятельного обезболивания при ряде оперативных вмешательств и диагностических исследований.

Общая анестезия барбитуратами

Среди существующих средств общей анестезии барбитураты наиболее прочно сохраняют свое место в практической анестезиологии на протяжении вот уже полувека, являясь типичными представителями наркотических веществ. Несмотря на создание за этот период многих сотен производных барбитуровой кислоты, не выявлено их существенных преимуществ перед

старыми, классическими представителями этого ряда –тиопентал-натрием и гексеналом, которые продолжают широко применяться как в отечественной, так и в зарубежной анестезиологии.

Физико-химические свойства и фармакокинетика. Гексенал (натрия эвипан) представляет собой натриевую соль барбитуровой кислоты, а тиопентал-натрий (пентотал) –натриевую соль тиобарбитуровой кислоты. Оба препарата легко образуют нестойкие водные растворы с резко щелочной реакцией (рН более 10,0), которые должны быть использованы в течение 1 ч с момента приготовления. Целесообразно медленное введение слабо концентрированных (1–2%) растворов обоих препаратов для получения менее выраженного наркотического действия, без нарушения жизненно важных функций. Начальная доза барбитуратов колеблется от 3 до 10 мг/кг в зависимости от физического состояния, возраста больного и характера преднаркотической подготовки. Длительность наркотического сна не превышает 20 мин. В связи с небольшой шириной терапевтического действия и значительной кумулятивной способностью барбитуратов разовая доза их не должна превышать 1 г.

В развитии эффекта барбитуратов, особенно тиопентал-натрия, большое значение имеет фактор связывания их с белками плазмы, так как только свободная (несвязанная) часть препарата оказывает активное действие, включаясь в распределение между жидкими средами организма, в том числе мозга. Состояние белкового обмена, в частности уровень белка в крови, может непосредственно влиять на глубину и длительность барбитуровой общей анестезии, увеличивающиеся в условиях гипопроотеинемии. Связь барбитуратов с белками уменьшается и, следовательно, действие их усиливается в условиях ацидоза и ослабляется при алкалозе (гипервентиляция). Следующей фазой распределения барбитуратов в организме является накопление их в жировых депо, происходящее в течение

нескольких часов с момента введения однократной дозы. Из жировых депо они постепенно поступают в кровь, а затем в печень для инактивации. Таким образом, процессы распределения и дезактивации барбитуратов в организме продолжают много часов после окончания общей анестезии. Опасность кумуляции при введении повторных доз сохраняется более суток даже при полноценной функции печени. Расщепление барбитуратов в печеночных микросомах идет с торможением «печеночного дыхания». Этот процесс нарушается при снижении интенсивности углеводного обмена в печени. Улучшению его способствует преднаркозное введение растворов глюкозы. Продукты расщепления барбитуратов выводятся почками.

Общая анестезия пропанидидом

Пропанидид (эпонтол фирмы «Baier», ФРГ; сомбревин фирмы «Гедеон Рихтер», ВНР) небарбитуровый анестетик ультракороткого действия.

Применяется в анестезиологии с 1964 г.

Физико-химические свойства и фармакокинетика. Пропанидид представляет собой пропиловый эфир фенолуксусной кислоты. Выпускается в ампулах по 10 мл и представляет собой вязкий маслянистый раствор желтовато-белого цвета, приготовленный с использованием специального растворителя кремофора, так как в воде субстанция препарата нерастворима. В ампуле содержится 500 мг препарата. Пропанидид занимает особое место среди наркотических агентов благодаря своему ультракороткому эффекту (3–6 мин). В печени и крови быстро происходит его ферментативное расщепление до наркотически неактивных метаболитов. Через 25 мин с момента введения препарат перестает определяться в крови. Как и барбитураты, пропанидид частично связывается белками плазмы, наркотическое же действие оказывает свободная часть препарата, поэтому необходимая наркотическая доза его снижается при гипопроотеинемии. Продукты ферментативного расщепления пропанидида выделяются с мочой в течение 2 ч.

Стероидная общая анестезия

Первым препаратом стероидного ряда, нашедшим применение в анестезиологии, был гидроксидион (виадрил, пресурен, предион), близкий по химической структуре к гормонам коры надпочечников, но лишенный гормональной активности. После синтеза в 1955 г. виадрил широко применялся в США, а затем в Европе и в нашей стране на протяжении около 20 лет. Являясь препаратом метаболического ряда, он отличается минимальной токсичностью и большой терапевтической широтой действия благодаря сходству с естественными метаболитами человеческого организма. Это обуславливает особые преимущества применения его у больных с нарушением функции паренхиматозных органов, при анестезии в родах и при длительной терапии некоторых патологических состояний (столбняк, алкогольный психоз). Однако важным недостатком является местное раздражающее воздействие препарата на ткани, нередко приводящее к развитию флебитов. Это послужило причиной постепенного ограничения клинического использования виадрила. В настоящее время этот вид общей анестезии представляет в основном исторический интерес, несмотря на то что в нашей стране виадрил воссоздан в 1961 г. в лабораториях ВНИХФИ под названием «предион». Медицинской промышленностью он не производится.

Альтезин (альфатезин, СТ-1341) –новый представитель наркотических агентов стероидного ряда, синтезированный в Великобритании в начале 70-х годов.

Физико-химические свойства и фармакокинетика. Альтезин представляет собой смесь двух прегнандионовых дериватов: стероида I–альфаксолон и стероида II–альфадолон, растворенных в кремофоре–20% растворе полиоксиэтилированного касторового масла в воде. Стандартный раствор содержит 9 мг стероида I и 3 мг стероида II; рН его близок к нейтральному. Учитывая неоднородный состав препарата, его принято дозировать не в

миллиграммах, а в миллилитрах на 1 кг массы тела. Препарат не обладает гормональной активностью. В отличие от виадрила раздражающего влияния на эндотелий сосудов, даже артериальных, не оказывает.

По данным фирмы «Glaxo» (Великобритания), альтезин оказывает широкое терапевтическое действие. Его терапевтический индекс в 4,5 раза выше, чем тиопентал-натрия. Он удаляется из кровотока и инактивируется печенью, не перераспределяясь в тканях, чем объясняются кратковременность его действия и отсутствие кумуляции.

Анестезия натрия оксибутиратом

Первые сообщения H.Laborit и соавт. о фармакологических свойствах гамма-гидроксibuтирата натрия относятся к началу 60-х годов. Они сразу привлекли внимание клиницистов, поскольку речь шла о препарате со снотворными свойствами, потенцирующем эффект наркотических агентов и практически не оказывающем токсического действия ввиду химического сходства с естественным метаболитом мозговой ткани – гамма-аминомасляной кислотой, которая является тормозным медиатором ЦНС. Впервые натрия оксибутират был применен в невропатологии и психиатрии. Хорошие результаты, полученные при длительной терапии некоторых психических заболеваний, неврозов и судорожных состояний, подтвердили безвредность этого препарата для организма человека даже в больших дозах. С середины 60-х годов началось применение натрия оксибутирата в анестезиологии.

Физико-химические свойства и фармакокинетика. Натрия оксибутират представляет собой натриевую соль гамма-оксимасляной кислоты, относящуюся к классу оксикарбоновых кислот жирного ряда. Выпускается отечественной промышленностью в ампулах по 10 мл 20% раствора, хорошо переносимого при любом способе введения в организм (внутривенно, внутримышечно, ректально, внутрь).

Являясь фактически энергетическим субстратом, натрия оксибутират включается в метаболизм и после соответствующих преобразований выводится преимущественно легкими в виде углекислого газа [Лабори Г., 1974]. Только 5% его в первые 8 ч после введения выделяется с мочой. При внутривенном введении натрия оксибутирата в дозе 100 мг/кг максимальная концентрация его в крови достигается к 15-й минуте. При приеме внутрь этот срок удлиняется до 1,5 ч. Через 24 ч препарат перестает определяться в крови [Лебедеко В.Я.,

Общая анестезия кетамин

Клиническое применение кетамина началось с середины 60-х годов и сразу вызвало поток противоречивых публикаций. В дальнейшем наступил период трезвой оценки и тщательного экспериментального и клинического изучения этого ценного по основным свойствам, но «трудного» для клинического использования анестетика, дающего массу центральных побочных эффектов. В результате двадцатилетних исследований уточнены механизмы нейрофизиологического действия кетамина, разработаны оптимальные методы его клинического применения. В современной анестезиологии кетамин занимает одно из ведущих мест.

Физико-химические свойства и фармакокинетика. Кетамин (С1–581, кеталар, кетанест, кетажект, калипсол) представляет собой производное фенциклидина, близкое по химической структуре к галлюциногенам из ряда лизергиновой кислоты. Выпускается во флаконах по 10 мл 5% раствора, стабилизированного хлорбуталом. Водные растворы кетамина стабильны при комнатной температуре; их рН составляет 3,5–5,5. Препарат хорошо переносим при внутривенном и внутримышечном введении. В нашей стране используется преимущественно калипсол фирмы «Гедеон Рихтер» (ВНР).

Кетамин обладает большой терапевтической широтой действия и ничтожной токсичностью, подтвержденными при длительном применении

больших доз в эксперименте и клинике у больных с ожогами. После введения кетамин в силу хорошей жирорастворимости быстро попадает в мозг, а оттуда уже через 10 мин основная его часть перераспределяется в органы с хорошим кровоснабжением. С белками крови он связывается мало. Через 2 ч препарат разрушается в печени с образованием нескольких метаболитов, два из которых обладают каталептогенными свойствами, и в течение 2,5–4 ч выделяется с мочой и кишечным содержимым. Бензодиазепины удлиняют действие кетамина за счет торможения расщепления, галогеносодержащие анестетики – за счет замедления перераспределения из мозга [Larsen R., 1985].

Общая анестезия этомидатом

Этомидат (гипномидат), синтезированный в 1965 г., пополнил арсенал средств для кратковременной анестезии. В анестезиологии применяется с начала 70-х годов.

Физико-химические свойства и фармакокинетика. Этомидат представляет собой карбоксилированный дериват имидазола. Гипномидат выпускается в ампулах по 10 мл раствора, стабилизированного пропиленгликолем и содержащего 2 мг препарата в 1 мл. Максимальная концентрация в крови достигается уже через 1 мин после введения, причем более половины вещества связывается с белками плазмы. В это же время максимум препарата поступает в мозг и другие ткани с хорошим кровоснабжением. Период полураспада этомидата составляет 75 мин [Larsen R., 1985]. Он быстро расщепляется в печени до неактивных метаболитов и в течение 24 ч выводится почками и частично кишечником. В специальном клиническом фармакокинетическом исследовании установлена возможность кумулирующего эффекта этомидата при длительной инфузии (начальная доза 0,2 мг/кг, поддерживающая 2 мг/мин). После 60 мин инфузии действие продолжается в течение 30 мин [Schwilden M. et al., 1981], что требует

последовательного снижения почасовых доз препарата при уштельнойинфузионной анестезии.

Пропофол

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) состоит из фенольного кольца, к которому присоединены две изопротильные группы. Изменение длины боковых цепей этого алкилфенола влияет на мощность, быстроту индукции и пробуждения.

Пропофол не растворяется в воде, но в клинике используют 1% водный раствор (10 мг/мл) в виде эмульсии, содержащей соевое масло, глицерол и яичный лецитин. Аллергия на яйца не является абсолютным противопоказанием к использованию пропофола, потому что в большинстве случаев такая аллергия обусловлена реакцией на белок яйца (яичный альбумин), в то время как лецитин выделяют из желтка.

Фармакологические свойства.

Пропофол - жирорастворимый, быстродействующий препарат для внутривенного наркоза. Наркоз наступает через 30-60 секунд у большинства пациентов.

Связывание с белками - 98 %.

Распределение препарата наилучшим образом может быть описано с помощью трехкамерной модели: быстрое распределение между кровью и тканями (период полужизни 2-3 минуты), быстрое исчезновение из крови в ходе метаболизма (период полужизни 30-60 минут) и более медленная окончательная фаза, во время которой пропофол выводится из слабо перфузируемых тканей. Объем распределения при постоянной инфузии 2-10 л/кг.

Быстрое наступление эффекта обусловлено высокой липофильностью пропофола и легким прохождением через гематоэнцефалический барьер. Пропофол метаболизируется в печени в неактивные конъюгаты. Умеренный цирроз не влияет на фармакокинетику пропофола. Хроническая почечная недостаточность не влияет на клиренс препарата, хотя его метаболиты экскретируются с мочой. Клиренс 20-30 мл/мин/кг.

Механизм действия.

Возможно, что механизм действия пропофола обусловлен способностью облегчать передачу ингибиторного нервного импульса, опосредованного гамма-аминомасляной кислотой.

Показания к применению.

Вводный наркоз и поддержание общей анестезии.

Обеспечение седативного эффекта во время интенсивной терапии (используется как один, так и в сочетании с другими седативными препаратами, например, дормикумом, что обеспечивает взаимное усиление необходимых и полезных свойств, уменьшение недостатков и существенное удешевление терапии).

Обеспечение седативного эффекта при хирургических или диагностических процедурах, сочетающихся с регионарной или местной анестезией (нейроаксиальные блокады при ортопедо-травматологических вмешательствах, комбинации эпидуральной, субарахноидальной и комбинированной спинально-эпидуральной блокад с контролируемой седацией пропофолом).

Использование ларингеальной маски (ЛМ) в процессе контролируемой седации на фоне нейроаксиальной блокады.

Противопоказания.

Показанная ранее гиперчувствительность к пропофолу или другим составляющим препарата. Анестезия у детей младше 3-х лет. Обеспечение седативного эффекта у детей младше 16-ти лет.

Влияние на организм.

Сердечно-сосудистая система.

Пропофол значительно уменьшает ОПСС, сократимость миокарда и преднагрузку, что приводит к значительному снижению артериального давления. Следует отметить, что стимуляция симпатической нервной системы, обусловленная ларингоскопией и интубацией трахеи, обычно быстро возвращает артериальное давление к норме.

Артериальную гипотонию усугубляет использование больших доз пропофола, чрезмерно быстрое введение и преклонный возраст пациента.

Пропофол значительно угнетает барорецепторный рефлекс. При отсутствии болезней сердечно-сосудистой системы и гиповолемии изменения ЧСС и СВ носят преходящий и незначительный характер. Дисфункция желудочка увеличивает риск значительного снижения СВ в результате уменьшения давления наполнения желудочков сердца и сократимости миокарда.

Система дыхания.

Пропофол вызывает глубокую депрессию дыхания: индукционная доза обычно вызывает апноэ. Даже более низкие дозы пропофола, которые позволяют проводить так называемую "седацию в сознании", угнетают реакцию дыхания на гипоксию и гиперкапнию. Глубокое угнетение рефлексов с дыхательных

путей позволяет проводить интубацию трахеи и установление ларингеальной маски без миорелаксации.

Центральная нервная система.

Пропофол снижает мозговой кровоток и внутричерепное давление. При внутричерепной гипертензии без прессорной поддержки пропофол может вызвать недопустимое снижение церебрального перфузионного давления ниже критического уровня (т.е. < 50 мм.рт.ст.).

Пропофол устраняет рвоту и зуд, что является уникальным свойством для анестетиков. В некоторых случаях пропофол эффективно устраняет судороги. Иногда во время индукции возникают сокращения мышц, непроизвольные движения, икота. Пропофол снижает внутриглазное давление.

Способ применения и дозы.

Взрослые.

Вводный наркоз.

Доза пропофола должна подбираться индивидуально в зависимости от реакции пациента и может введена путем болюсной инъекции или инфузии. Обычная начальная доза для взрослых составляет 40 мг (4 мл) и вводится в виде медленной внутривенной болюсной инъекции с 10 секундными интервалами до появления клинических признаков установления анестезии. Обычная доза для вводного наркоза для здоровых пациентов в возрасте до 55 лет составляет 1,5-2,5 мг/кг. Общая доза может быть снижена путем замедления скорости введения препарата (от 20 до 50 мг/мин). Доза 1,0-1,5 мг/кг обычно является достаточной для пожилых пациентов. Более низкие дозы, чаще всего - 20 мг (2 мл) с 10-

секундными интервалами, рекомендуются для пациентов со степенью анестезиологического риска по ASA 3-й и 4-й степеней.

Поддержание общей анестезии.

Анестезия может поддерживаться введением пропофола с помощью постоянной инфузии, либо с помощью повторных болюсных инъекций.

-Постоянная инфузия. Требуемая скорость инфузии варьирует у разных пациентов от 6 до 12 мг/кг/ч. У пожилых, ослабленных и пациентов с гиповолемией, а также у пациентов со степенью анестезиологического риска по ASA 3-й и 4-й степеней дозу пропофола следует снизить до 4 мг/кг/ч. Для наступления анестезии (в течение приблизительно первых 10-20 минут) некоторым пациентам может потребоваться немного более высокая скорость инфузии (8-10 мг/кг/ч).

-Повторные болюсные инъекции. Доза повторных болюсных инъекций составляет 25-50 мг (2,5-5,0 мл) в зависимости от реакции пациента.

Обеспечение седативного эффекта при проведении интенсивной терапии.

В начале следует использовать болюсные инъекции 1,0-2,0 мг/кг, а затем проводить постоянную инфузию для поддержания необходимого уровня седации. Обычно достаточной является скорость инфузии 0,3-4,0 мг/кг/ч. постоянное введение пропофола не должно превышать семи дней.

Обеспечение седативного эффекта при проведении хирургических и диагностических процедур.

Дозы следует подбирать индивидуально. Значительный седативный эффект достигается введением первоначально 0,5-1,0 мг/кг в течение 1-5 мин и

поддерживать постоянной инфузией со скоростью 1,0-4,5 мг/кг/ч. При необходимости достижения большего седативного эффекта дополнительно можно вводить болюсные дозы 10-20 мг. Более низкие дозы пропофола обычно являются достаточными для пациентов со степенью анестезиологического риска по ASA 3-й и 4-й степени и пациентов старшего возраста.

Дети.

Пропофол не разрешен для использования у детей младше 3-х лет, поскольку его безопасность не доказана.

Введение в общую анестезию.

Доза пропофола для детей рассчитывается в зависимости от возраста и веса. Средняя доза для вводного наркоза для детей старше 8 лет составляет 2,5 мг/кг и вводится путем медленной внутривенной инъекции до появления признаков наступления анестезии. Дети более младшего возраста могут потребоваться более высокие дозы пропофола на килограмм веса.

При мононаркозе пропофолом для расчета индукционной дозы можно использовать следующую формулу: $\text{мг/кг} = 5 - 0.125 \cdot \text{возраст (годы)}$

Нет доступных данных для детей со степенью анестезиологического риска по ASA 3-й и 4-й степени.

Поддержание анестезии.

Поддержание анестезии может осуществляться путем постоянной инфузии или болюсных инъекций. Дозы подбирают индивидуально, в среднем 9-15 мг/кг/ч.

Травматичные операции: первые 10 мин - 12-15 мг/кг/час
следующие 10 мин - 6-8 мг/кг/час

следующие 10 мин - 6 мг/кг/час

затем - 4 мг/кг/час

Аппендэктомия: 9 мг/кг/час первые 30 мин, затем 6 мг/кг/час.

Обеспечение седативного эффекта при проведении интенсивной терапии, хирургических и диагностических процедур.

Для этих целей пропофол у детей не используют, поскольку его безопасность и эффективность в этом случае доказаны не были.

Несмотря на отсутствие установления причинной взаимосвязи, в случаях использования пропофола не по рекомендациям отмечались серьезные побочные эффекты. Побочные реакции наиболее часто встречались у детей с инфекционными заболеваниями дыхательных путей в случае, если применяемые дозы превышали рекомендуемые для взрослых.

Специальные предостережения по обращению с препаратом.

Пропофол и любое оборудование, необходимое для его введения, должны быть строго стерильными, поскольку пропофол не содержит antimicrobial консервантов, а липидная эмульсия поддерживает рост бактерий и других микроорганизмов.

Любые жидкие растворы, применяемые одновременно с пропофолом, следует вводить как можно ближе к месту расположения канюли. Пропофол не следует вводить через микробиологический фильтр.

В соответствии с общими рекомендациями в отношении использования липидных эмульсий продолжительность инфузии неразведенного пропофола не должна превышать 12 часов за один раз. Не применять в дальнейшем

оставшееся количество пропофола, а используемое для инфузионного введения оборудование выбросить по окончании или не позже, чем через 12 часов после начала инфузии. Инфузию при необходимости повторить.

Метод введения.

Пропофол назначается только внутривенно. Для уменьшения болевых ощущений при введении, начальная доза пропофола может смешиваться непосредственно перед введением с лидокаином (10 мг/мл) для инъекций в соотношении 1 часть лидокаина на 20 частей пропофола. С этой целью также могут использоваться и другие анальгетики - фентанил, алфентанил, меперидин, трамадол.

Пропофол можно вводить как разведенным, так и не разведенным.

Для соблюдения необходимой скорости инфузии и предупреждения случайной передозировки следует использовать соответствующее оборудование (счетчики капель, мерные инфузионные и шприцевые насосы).

Пропофол может быть разведен 5%-ной глюкозой для инфузий. Разводить следует не более, чем в 5 раз (минимальное содержание пропофола - 2 мг/мл). Любые разведенные растворы необходимо использовать в течение 6 часов после приготовления.

Специальные предостережения и меры предосторожности при использовании.

Средства реанимации должны иметься на случай любых осложнений.

Во время введения пропофола следует проводить постоянный мониторинг пациентов для выявления возможной гипотензии, обструкции дыхательных путей, гиповентиляции или недостаточного поступления кислорода на ранней

стадии введения. Особое внимание следует уделить пациентам, которым пропофол вводится для обеспечения седативного эффекта при проведении хирургических и диагностических процедур без искусственной вентиляции легких.

Следует применять особые меры предосторожности при назначении пропофола пациентам с сердечной, дыхательной, почечной или печеночной недостаточностью. Пациенты с гиповолемией и те, общее состояние которых ухудшено, представляют собой другую группу риска.

Поскольку пропофол не обладает способностью уменьшать тонус блуждающего нерва, может возникать брадикардия и даже асистолия. Следует вводить антихолинергические средства перед введением в наркоз, особенно, если пропофол используется совместно с другими средствами, которые могут вызвать брадикардию и в случаях преобладания тонуса блуждающего нерва.

Особые меры предосторожности следует предпринимать у пациентов с высоким внутричерепным давлением и низким средним артериальным давлением, поскольку существует риск значительного снижения внутричерепного перфузионного давления.

Поскольку пропофол представляет собой липидную эмульсию, следует применять особые меры предосторожности для пациентов с тяжелыми расстройствами жирового обмена, такими, например, как патологическая гиперлипидемия. Если пропофол назначается пациентам, для которых избыточное потребление жиров является фактором риска, следует проводить постоянный мониторинг уровня липидов в крови и при необходимости снижать дозу препарата. Если пациент парентерально получает другие липидные

эмульсии в дополнение к пропофолу, при подсчете общего потребления жиров следует принимать во внимание количество липидов, содержащихся в пропофоле (0,1 г/мл).

У пациентов с эпилепсией пропофол может вызвать судороги.

Анальгетический эффект у пропофола отсутствует, поэтому его введение следует сочетать с анальгетиками или регионарным обезболиванием.

Взаимодействия.

Использование пропофола хорошо сочетается со спинальной и эпидуральной анестезией, а также с различными препаратами для премедикации, мышечными релаксантами, ингаляционными анестетиками и анальгетиками. Некоторые из вышеупомянутых препаратов могут снижать артериальное давление или угнетать дыхание, тем самым усиливая эффекты пропофола. Если для премедикации вводят опиоидные анальгетики, апноэ может возникать чаще и быть более продолжительным.

У пациентов, получающих циклоспорин, введение липидных эмульсий, подобных пропофолу, в некоторых случаях приводило к лейкоэнцефалопатии.

Не отмечалось фармакологических несовместимостей. В случае использования пропофола в качестве дополнительного средства при применении местной анестезии, могут быть достаточны более низкие дозы. Одновременное использование опиоидных анальгетиков может потенцировать угнетение дыхания, вызванное пропофолом.

Беременность и лактация.

В качестве меры предосторожности пропофол противопоказан во время беременности. Пропофол проходит через плацентарный барьер и может оказывать угнетающее действие на плод. Пропофол противопоказан для анестезии при родоразрешении. Поскольку не была доказана безопасность для детей, пропофол противопоказан в период лактации.

Побочные эффекты.

Местные.

Обычно пропофол переносится хорошо. Наиболее часто встречающимся нежелательным эффектом является боль при инъекции, которая может быть уменьшена путем смешивания препарата с лидокаином или введением его в более крупную вену. Редко наблюдаются тромбозы и флебиты. В отдельных случаях могут наблюдаться тяжелые тканевые реакции после околовенозного введения препарата.

Если пропофол вводится вместе с лидокаином, могут наблюдаться следующие побочные реакции, вызванные лидокаином: головокружение, рвота, сонливость, конвульсии, брадикардия, нарушение сердечной деятельности, шок.

Общие.

Анестезия может вызвать понижение давления и временное апноэ, которые могут быть особенно тяжелы у больных с общим ухудшенным состоянием. В период пробуждения у некоторых пациентов отмечались случаи головных болей, тошноты, реже рвоты.

В некоторых случаях отмечалась гиперчувствительность, сопровождаемая анафилактическими симптомами: выраженная гипотензия, бронхоспазм, отек и лицевая эритема.

В связи с длительным введением пропофола может отмечаться изменение цвета мочи на зеленый или красно-коричневый, что связано с наличием хинольных метаболитов пропофола и не опасно.

Передозировка.

Передозировка может вызвать угнетение сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Угнетение дыхания следует лечить искусственной вентиляцией легких, а угнетение сердечной деятельности - с помощью вазопрессоров и плазмозамещающих растворов.

Мидазолам

Состав и формы выпуска.

- Одна ампула с 1 мл раствора для в/в, в/м и ректального введения содержит:
- Мидазолама гидрохлорида по 5 мг
- Одна ампула с 3 мл раствора для в/в, в/м и ректального введения содержит:
- Мидазолама гидрохлорида по 15 мг
- Одна ампула с 5 мл раствора для в/в, в/м и ректального введения содержит:
- Мидазолама гидрохлорида по 5 мг

Фармакологическое действие.

Активное вещество Дормикума, мидазолам, относится к группе имидобензодиазепинов. Свободное основание является липофильным веществом, плохо растворимым в воде. Наличие основного атома азота в положении 2 имидобензодиазепинового кольца позволяет мидазолamu

образовывать с кислотами водорастворимые соли, которые дают стабильные и хорошо переносимые растворы для инъекций. Мидазолам становится водорастворимым при $pH < 4$.

Фармакологическое действие мидазолама отличается быстрым началом и - из-за быстрой биотрансформации - короткой продолжительностью. Благодаря своей низкой токсичности, мидазолам имеет большой терапевтический интервал.

Дормикум обладает очень быстрым седативным и выраженным снотворным эффектом. Он также оказывает анксиолитическое, противосудорожное и миорелаксирующее действие. На структуру сна влияет мало. Последствие не характерно.

После парентерального введения возникает непродолжительная антероградная амнезия (больной не помнит о событиях, происходивших в период наиболее интенсивного действия активного вещества).

Фармакокинетика.

Всасывание после в/м введения.

Мидазолам всасывается из мышечной ткани быстро и полностью.

Максимальная концентрация в плазме достигается в пределах 30 минут.

Биодоступность составляет более 90%.

Всасывание после ректального введения.

Мидазолам всасывается быстро. Максимальная концентрация в плазме достигается в пределах 30 мин. Биодоступность составляет около 50 %.

Распределение.

После в/в введения кривая концентрации мидазолама в плазме характеризуется двумя четко выраженными фазами распределения. Объем распределения в равновесном состоянии составляет 0,7-1,2 л/кг массы тела. Степень связывания с белками плазмы составляет 96-98 %. Период начального распределения $T_{1/2\alpha}$ равен 7,2 мин.

В исследованиях на животных и у человека было показано, что мидазолам проходит через плацентарный барьер и попадает в кровоток плода. Малые его количества обнаруживаются в женском грудном молоке.

Метаболизм.

Мидазолам подвергается полной и быстрой биотрансформации. Основным метаболитом является α -гидроксимидазолам. В печени происходит экстракция 40-50% дозы. Обнаружено, что *in vitro* многие лекарственные препараты подавляют образование этого метаболита. Для некоторых из них это было подтверждено *in vivo* (см. "Лекарственные взаимодействия").

Выведение.

У здоровых добровольцев период полувыведения составляет 1,5-2,5 часа. Плазменный клиренс находится в пределах 300-400 мл/мин. Если мидазолам вводится в/в капельно, кинетика его выведения не отличается от таковой после струйного введения. Период полувыведения основного метаболита, α -гидроксимидазолама, короче, чем исходного вещества. Он образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой (инактивация). Метаболиты выводятся через почки.

Фармакокинетика в особых клинических случаях.

У больных старше 60 лет период полувыведения может увеличиваться до 3 раз, а у некоторых больных на интенсивной терапии, получающих мидазолам в/в

капельно для длительной седации - до 6 раз. При постоянной скорости инфузии у этих больных наблюдаются более высокие равновесные концентрации мидазолама в плазме.

Период полувыведения может увеличиваться также у больных с застойной сердечной недостаточностью и со сниженной функцией печени.

У детей от 3 до 10 лет период полувыведения составляет 1-1,5 ч.

У новорожденных в силу незрелости печени период полувыведения увеличен и составляет, в среднем, 6 ч (3-12ч).

Показания.

Седация с сохраненным сознанием перед диагностическими и лечебными процедурами, производимыми под местным обезболиванием или без него (внутривенное введение).

Премедикация (в/м или ректально у детей).

Введение в наркоз и поддержание наркоза. В качестве средства для вводного наркоза при ингаляционной анестезии или как седативный компонент при комбинированной анестезии, в том числе при тотальной внутривенной анестезии - ТВА (внутривенно струйно и капельно).

Атаралгезия в комбинации с кетамином у детей (внутримышечно).

Длительная седация в интенсивной терапии (внутривенно струйно или капельно).

Мидазолам применяется в сочетании с различными методами региональной анестезии путем постоянной перфузии в дозе 0,08-0,12 мг/кг/час.

У детей применение мидазолама для седации при адено- и тонзилэктомиях в дозе 0,4-0,5 мг/кг , в сочетании с местной анестезией, благодаря антероградной амнезии, позволили практически снять психоэмоциональное напряжение и страх повторного посещения врача.

Способ применения.

Мидазолам - сильное седативное средство, требующее медленного введения и индивидуального подбора дозы.

Дозу следует титровать до достижения нужного седативного действия, которое соответствует клинической потребности, физическому состоянию и возрасту больного, а также получаемой им медикаментозной терапии.

У больных старше 60 лет, ослабленных или хронически больных дозу следует выбирать осторожно, учитывая особые факторы, присущие каждому больному.

Внутривенная седация с сохранением сознания.

Дормикум следует вводить в/ медленно, со скоростью приблизительно 1 мг/30 сек. Эффект наступает примерно через 2 мин после введения.

Для взрослых больных начальная доза составляет 2,5 мг за 5-10 минут до начала процедуры. При необходимости вводят последующие дозы по 1 мг. Обычно бывает достаточно суммарной дозы, не превышающей 5 мг.

Больным старше 60 лет, ослабленным или хронически больным, начальную дозу снижают до 1-1,5 мг и вводят ее за 5-10 минут до начала процедуры. При необходимости вводят последующие дозы по 0,5-1 мг. Обычно бывает достаточно суммарной дозы, не превышающей 3,5 мг.

Анестезия.

Вводный наркоз.

Нужный уровень анестезии достигается постепенным подбором дозы.

Индукционная доза дормикума вводится в/в медленно, дробно. Каждую повторную дозу, не превышающую 5 мг, следует вводить в течение 20-30 секунд, делая интервалы по 2 мин между введениями.

Взрослые больные, получившие премедикацию: 0,15-0,2 мг/кг, суммарная доза - не более 15 мг.

Взрослые больные, не получившие премедикацию: 0,3-0,35 мг/кг массы тела, суммарная доза обычно - не более 20 мг.

Больным старше 60 лет, ослабленным или хронически больным требуются меньшие дозы.

Поддержание анестезии.

Поддержание нужного уровня утраты сознания может достигаться либо путем дальнейшего дробного введения, либо путем непрерывной внутривенной инфузии дормикума, обычно в сочетании с анальгетиками.

Доза для поддержания анестезии составляет 0,03-0,1 мг/(кг⁵ ч), если дормикум применяется в сочетании с наркотическими анальгетиками, и 0,03-0,3 мг/(кг⁵ ч), если он применяется в комбинации с кетамином.

Больным старше 60 лет, ослабленным или хронически больным требуются меньшие дозы.

Детям, получающим с целью анестезии (атаралгезии) кетамин, рекомендуется вводить дозу от 0,15 до 0,2 мг/кг внутримышечно.

Достаточно глубокий сон достигается обычно через 2-3 мин.

Внутривенная седация в интенсивной терапии.

Нужный седативный эффект достигается путем постепенного подбора дозы, за которым следует либо непрерывная инфузия, либо дробное струйное введение препарата.

Внутривенную нагрузочную дозу вводят дробно, медленно. Каждую повторную дозу в 1-2,5 мг вводят в течение 20-30 сек, соблюдая 2-минутные интервалы между введениями.

Величина внутривенной нагрузочной дозы может колебаться в пределах 0,03-0,3 мг/кг, причем обычно достаточно суммарной дозы не более 15 мг.

Больным с гиповолемией, вазоконстрикцией или гипотермией нагрузочную дозу уменьшают или не вводят вообще.

Поддерживающая доза может составлять 0,03-0,2 мг/(кг⁵ ч).

Если позволяет состояние больного, следует регулярно оценивать степень седации.

Больным с гиповолемией, вазоконстрикцией или гипотермией поддерживающую дозу уменьшают, иногда вплоть до 25% обычной дозы.

Если дормикум применяют одновременно с сильными анальгетиками, последние следует вводить до него, с тем, чтобы дозу дормикума можно было безопасно титровать на высоте седации, вызванной анальгетиком.

Особые указания по дозированию.

Раствор дормикума в ампулах можно разводить 0,9% раствором хлорида натрия, 5% и 10% раствором глюкозы, раствором Рингера и раствором Хартмана в соотношении 15 мг мидазолама на 100-1000 мл инфузионного раствора. Эти растворы остаются физически и химически стабильными в течение 24 часов при комнатной температуре или 3 суток при температуре 5°C.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к бензодиазепинам, миастения.

Побочные действия.

Дормикум переносится хорошо. Довольно часто отмечаются небольшое повышение артериального давления, небольшие изменения частоты пульса и дыхания.

В редких случаях отмечались побочные реакции со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Они заключались в угнетении и остановке дыхания и/или остановке сердечной деятельности. Такие угрожающие жизни случаи более вероятны у больных старше 60 лет и при наличии легочной или сердечной недостаточности, особенно, если инъекция производится слишком быстро или вводятся большие дозы.

Отмечались также тошнота, рвота, головная боль, икота, ларингоспазм, одышка, галлюцинации, избыточный седативный эффект, сонливость, атаксия. В отдельных случаях амнезия после применения дормикума была продолжительной.

В редких случаях возникали такие парадоксальные реакции, как повышенная активность и агрессивность, а также непроизвольные движения (в том числе, тонико-клонические судороги и мышечный тремор).

Могут развиваться местные реакции со стороны вен (боль при введении, тромбофлебит).

Описаны отдельные случаи генерализованной гиперчувствительности в виде кожной сыпи, крапивницы, ангионевротического отека, судорог у новорожденных, в том числе недоношенных детей.

После продолжительного внутривенного применения дормикума возможно развитие лекарственной зависимости, внезапная его отмена может сопровождаться симптомами абстиненции.

Меры предосторожности.

Особая предосторожность нужна при парентеральном введении дормикума больным группы повышенного риска: старше 60 лет, с органическим повреждением головного мозга, ослабленным и хроническим, страдающим обструктивными легочными заболеваниями, хронической почечной недостаточностью, нарушениями функции печени и застойной сердечной недостаточностью. Этим больным повышенного риска требуются меньшие дозы и постоянное наблюдение с целью раннего выявления нарушений жизненно важных функций.

В редких случаях наблюдались такие парадоксальные реакции, как повышенная активность и агрессивность, а также непроизвольные движения (в том числе, тонико-клонические судороги и мышечный тремор). При появлении подобных симптомов следует оценить реакцию больного на дормикум, прежде чем продолжать его введение.

Дормикум для инъекций следует применять только при наличии реанимационного оборудования, поскольку его внутривенное введение может угнетать сократительную способность миокарда и вызывать остановку дыхания.

После парентерального введения препарата больных можно отпускать из стационара или поликлиники не ранее, чем через 3 часа и только с сопровождением. До введения дормикума больных нужно предостеречь от вождения транспортных средств в течение, по крайней мере, 12 часов.

Резкая отмена дормикума после продолжительного внутривенного применения может сопровождаться симптомами абстиненции. Следовательно, дозу рекомендуется уменьшать постепенно.

Беременность, кормление грудью.

Как и другие лекарственные средства, дормикум не следует назначать в первые три месяца беременности, за исключением тех случаев, когда лечащий врач считает это абсолютно необходимым. Особую осторожность следует проявлять в случаях применения бензодиазепинов в первом и втором периоде родов, так как высокие разовые дозы могут вызвать угнетение дыхания, гипотонию, гипотермию и нарушение сосательного рефлекса у новорожденного.

Мидазолам проникает в грудное молоко и, как правило, его не следует применять у кормящих матерей.

Лекарственные взаимодействия.

Если дормикум применяется с антипсихотическими, снотворными, седативными средствами, антидепрессантами, наркотическими анальгетиками, противосудорожными, анестетиками и седативными антигистаминными препаратами, может происходить усиление угнетающего действия на ЦНС.

Существует потенциально важное взаимодействие между мидазоламом и соединениями, угнетающими некоторые ферменты печени (в особенности цитохром P450 III A). Имеющиеся данные убедительно показывают, что эти соединения влияют на фармакокинетику мидазолама и могут удлинять его седативное действие. В настоящее время известно, что данную реакцию *in vivo* вызывают кетоконазол, итраконазол, эритромицин, дилтиазем, верапамил и циметидин.

По этой причине больных, получающих вышеуказанные соединения (или другие, угнетающие цитохром P450 III A), следует внимательно наблюдать в течение первых нескольких часов после введения мидазолама. Согласно проведенным исследованиям, ранитидин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику вводимого внутривенно мидазолама.

Алкоголь может усиливать седативное действие мидазолама.

Передозировка.

Симптомы передозировки дормикума выражаются, главным образом, в усилении его фармакологических эффектов: угнетении центральной нервной деятельности (от чрезмерного седативного действия до комы), спутанности сознания, вялости, мышечной слабости или парадоксального возбуждения. В большинстве случаев нужно лишь контролировать жизненно важные функции.

Чрезвычайно высокая передозировка может вызвать кому, арефлексию, угнетение сердечно-легочной деятельности и апноэ, что требует применения соответствующих мер (искусственная вентиляция легких, поддержка сердечно-сосудистой деятельности). Явления передозировки можно купировать антагонистом бензодиазепинов - анексатом (активное вещество - флюмазенил).

Особые замечания.

Несовместимость.

Раствор дормикума в ампулах нельзя разводить 6% раствором Макродекса в растворе глюкозы. Нельзя смешивать дормикум со щелочными растворами, так как мидазолам дает осадок с бикарбонатом натрия.

Условия хранения.

Ампулы дормикума не следует замораживать, поскольку они могут лопнуть. Кроме того, возможно выпадение осадка, который растворяется при встряхивании при комнатной температуре.

Литература

1. Авруцкий М.Я., Шлозников Б.М., Тверской А.А. и др. Сравнительная оценка эффективности некоторых методов послеоперационной электроанальгезии //Анест и реаниматол 1985 №3. С. 13–16
2. Бажанов Н.Н., Ганина С.С. Обезболивание в поликлинической стоматологической практике. / М Медицина 1979
3. Бунятян А.А., Пиляева И.С., Флеров Е.В. и др. Многокомпонентная внутривенная анестезия на основе капельной инфузии кетамина //Анест и реаниматол 1981 №5 С 3–6
4. Бунятян А А Выжигина М А Флеров Е В и др Оценка и контроль состояния гемодинамики на различных этапах общей анестезии и операции с помощью аналого цифрового вычислительного комплекса «Симфония 3 МТ» в торакальной хирургии //Анест и реанимагол 1983 No 2 С. 24–30.
5. Каневский В Л Гриненко С А Электроанестезия. Реальное значение метода в современном анестезиологическом пособии // Современные проблемы анестезиологии и интенсивной терапии у детей раннего возраста Волгоград 1986 Т 2 С 89 90
6. Виноградов В М Дьяченко П К Основы клинической анестезиологии Л Медицина 1961 С. 186–207
7. Гадалов В.П., Заугольников В.С., Хмелевский Е.Г. и др. Общая анестезия кетаминотетракаином и иммунитет //Анест и реаниматол 1985 №5 С. 20–24
8. Гологорский В.А., Гриненко Т.Ф., Аскарров Н.М. Насосная и сократительная функция сердца при брюшко-полостных операциях в условиях комбинированной анестезии на основе капельной инфузии кетамина //Анест и реаниматол. 1985 №3 С. 3–8
9. Дарпинян Т.М., Головчинский В.Б. Б Механизмы наркоза М Медицина 1972

10. Дарбинян Т.М., Тверской А.Л., Натансон. М.Г. Премедикация, наркоз и дыхание. – М.: Медицина, 1973.
11. Дарбинян Т.М., Хашман Т.А. Гемодинамика при комбинированном вводном наркозе у хирургических больных с сопутствующей артериальной гипертензией // Анест. и реаниматол. – 1982. – №6. – С. 18–21.
12. Долгих В.Т., Меерсон Ф. 3. Применение гамма-оксибутирата натрия для предупреждения повреждений сердца при острой смертельной кровопотере // Анест. и реаниматол. – 1982. – №5. – С. 71–74.
13. Дуринян Р.А. Атлас аурикулярной рефлексотерапии. – Ташкент: Медицина, 1983.
14. Дуринян Р.А. Физиологические основы аурикулярной рефлексотерапии. – Ереван: Айастан, 1983.
15. Кузин М.И., Сачков В.И., Сигаев В. В и др. Теория и практика электроанестезии (итоги 15-летнего изучения электроанестезии в клинике и эксперименте) // Вести. АМН СССР. – 1976. – №11. – С. 12–18.
16. Лабори А. Метаболические и фармакологические основы нейрофизиологии: Пер. с франц. – М.: Медицина, 1974.
17. Михельсон В.А., Острейков И.Ф., Попова Т.Г. и др. Сравнительная оценка эффективности различных видов премедикации с применением кетамина у детей // Анест. и реаниматол. – 1980. – М 3. – С. 22–25.
18. Михельсон В.А., Острейков И.Ф., Агзамходжаев Т.С. и др. Сравнительная оценка адекватности общей анестезии кетаминотранквилянтовой и комбинированной нейрорелептанальгезии у детей // Анест. и реаниматол. – 1981. – №3. – С. 21–25.
19. Осипова Н.А., Заеробельный О.Н., Светлов В.А. О природе вегетативных эффектов сомбревина // Вести. АМН СССР. – 1981. – №1. – С. 76–82.
20. Полуянова Л.А., Зольников С.М. Динамика биоэлектрической активности головного мозга при применении электроакупунктуры // Анест. и реаниматол. – 1984. – №5. – С. 19–22.

21. Полюхов С.М., Гурский Н.М., Коркус А.А. Длительная общая анестезия сомбревином с сохраненным самостоятельным дыханием // Анест. и реаниматол. – 1981. – №6. – С. 66–69.