

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

Реферат на тему:

«Внутривенная анестезия»

Выполнил: ординатор 2 года Шапкин Сергей Александрович

кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО

Красноярск 2018

План реферата:

1. Введение
2. Барбитураты
3. Бензодиазепины
4. Кетамин
5. Пропрофол
6. Этомидат
7. Дроперидол

Введение

Общая анестезия достигается не только с помощью ингаляционных анестетиков. Различные препараты, назначаемые внутрь, внутримышечно и внутривенно, вызывают анестезию или потенцируют ее. Седативные средства для премедикации, назначают внутрь или внутримышечно. У взрослых применяют внутривенную индукцию анестезии. Даже поддержание общей анестезии можно осуществить с помощью методики тотальной внутривенной анестезии.

Барбитураты

Механизм действия

Барбитураты угнетают ретикулярную активирующую систему — разветвленную полисинаптическую сеть нейронов и регуляторных центров ствола мозга. Ретикулярная активирующая система оказывает влияние на многие жизненно важные функции, в том числе и на сознание. В клинических концентрациях барбитураты в большей степени влияют на функцию синапсов, а не на аксональное проведение. Барбитураты подавляют эффекты возбуждающих нейротрансмиттеров (например, ацетилхолина) и стимулируют эффекты ингибирующих нейротрансмиттеров (например, гамма-аминомасляной кислоты). Специфические механизмы включают влияние на выделение нейротрансмиттера (пресинаптическое) и стереоселективное взаимодействие с рецепторами (постсинаптическое).

Влияние структуры на активность

Барбитураты — производные барбитуровой кислоты (рис. 8-3). Замещение атомов водорода различными радикалами в положении С5 влияет на гипнотическую мощность и противосудорожное действие. Например, длинная разветвленная цепь обеспечивает большую мощность, чем короткая неразветвленная. Фениловая группа обеспечивает противосудорожный эффект фенобарбитала, в то время как метиловая в метогекситале не оказывает такого влияния. Замещение атома кислорода в положении С2 атомом серы превращает оксибарбитураты в тиобарбитураты, что улучшает

их растворимость в жирах. В результате фармакологический эффект тиопентала и тиамилала более мощный, быстрый и кратковременный по сравнению с эффектом пентобарбитала и секобарбитала. Кратковременность действия метогекситала обеспечивается метиловой группой в положении N1. Натриевые соли барбитуратов водо-растворимы, но имеют выраженную щелочную реакцию (у 2,5 % раствора тиопентала $pH > 10$) и относительно нестабильны (срок хранения 2,5 % раствора тиопентала составляет 2 нед). Концентрации рекомендованных выше анестетиков неоправданно увеличивают риск возникновения боли при введении и тромбоза вен.

Фармакокинетика

А. Абсорбция. В клинической анестезиологии барбитураты чаще всего вводят через катетер в вену для индукции анестезии у взрослых и детей. Исключения — ректальное введение тиопентала или метогекситала для индукции анестезии у детей, а также в/м применение пентобарбитала или секобарбитала у больных всех возрастных групп.

Б. Распределение. Длительность действия препаратов, хорошо растворимых в жирах (тиопентала, тиамилала и метогекситала), определяется перераспределением, а не метаболизмом или элиминацией. Например, несмотря на большую степень связанности препарата с белками (80 %), поглощение тиопентала головным мозгом благодаря высокой жирорастворимости и большой неионизированной фракции (60 %) достигает максимума уже через 30 с после введения. Если объем центральной камеры уменьшен (например, при гиповолемическом шоке) или снижена концентрация альбумина в сыворотке (например, при тяжелом заболевании печени), или увеличена неионизированная фракция (например, при ацидозе), то при той же дозе концентрация препарата в сердце и головном мозге увеличится. Перераспределение препарата в периферическую камеру (главным образом в мышечную группу) приводит к уменьшению концентрации препарата, которая через 20-30 мин после введения составляет 10 % от пиковой (рис. 8-4). Обрисованный

фармакокинетический профиль соответствует клиническому опыту — утрата сознания наступает через 30 с и длится 20 мин. Доза тиопентала для индукции зависит от массы тела и возраста. В преклонном возрасте дозу следует снизить, что является отражением более высокой пиковой концентрации вследствие замедленного распределения. В противоположность быстрому начальному распределению, где период полусуществования составляет несколько минут, период полусуществования тиопентала в фазе элиминации длится от 3 до 12 ч. Распределение тиамилала и метогекситала протекает аналогично распределению тиопентала, в то время как у барбитуратов с меньшей растворимостью в жирах период полусуществования и продолжительность действия намного больше. Повторное введение барбитуратов приводит к насыщению периферических камер, перераспределения не возникает и продолжительность действия становится более зависимой от элиминации.

В. Биотрансформация. Биотрансформация барбитуратов обеспечивается окислением в печени до неактивных водорастворимых метаболитов. Вследствие высокой печеночной экстракции печеночный клиренс метогекситала в 3-4 раза превышает таковой для тиопентала и тиамилала. Хотя перераспределение обеспечивает пробуждение через одинаковый промежуток после однократного введения любого из этих трех жирорастворимых барбитуратов, полное восстановление психомоторных функций быстрее происходит при использовании метогекситала, метаболизм которого протекает интенсивнее.

Г. Экскреция. Значительная степень связывания с белками затрудняет проникновение барбитуратов через гломерулярный фильтр, тогда как высокая жирорастворимость увеличивает реабсорбцию в почечных канальцах. За исключением препаратов, меньше связанных с белками и слабее растворимых в жирах (например, фенобарбитал), почки выделяют только водорастворимые конечные продукты печеночного метаболизма. Метогекситал выводится с фекалиями.

Влияние на организм

А. Сердечно-сосудистая система. Индукционные дозы барбитуратов вызывают снижение артериального давления и увеличение ЧСС. Угнетение сосудодвигательного центра продолговатого мозга вызывает расширение емкостных периферических сосудов, что приводит к депонированию крови и снижает венозный возврат к правому предсердию. Тахикардия обусловлена центральной стимуляцией блуждающего нерва. Барорецепторные механизмы компенсаторно увеличивают ЧСС и сократимость миокарда, что нередко позволяет поддержать сердечный выброс. Активация симпатической нервной системы вызывает сужение сосудов, что увеличивает ОПСС. В отсутствие полноценных барорефлексов (например, при гиповолемии, сердечной недостаточности, при использовании β -адреноблокаторов) сердечный выброс и артериальное давление могут катастрофически снизиться вследствие некомпенсированного депонирования крови и выраженной депрессии миокарда. Нелеченная или плохо леченная артериальная гипертония значительно повышает риск скачков артериального давления во время индукции анестезии. Таким образом, влияние барбитуратов на кровообращение значительно варьируется в зависимости от объема циркулирующей крови, исходного тонуса вегетативной нервной системы и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Медленное введение препарата и полноценная нагрузка жидкостью перед операцией в большинстве случаев ослабляют неблагоприятные реакции кровообращения.

Б. Система дыхания. Барбитураты угнетают дыхательный центр продолговатого мозга, что подавляет компенсаторные реакции вентиляции на гипоксию и гиперкапнию. Индукционная доза барбитурата вызывает апноэ. Во время пробуждения дыхательный объем и частота дыхания остаются сниженными. Барбитураты не полностью угнетают ноцицептивные рефлексы с дыхательных путей, манипуляции на которых могут вызвать бронхо-спазм при бронхиальной астме или ларингоспазм при поверхностной анестезии.

После применения метогекситала частота развития ларингоспазма и икоты выше, чем после использования тиопентала.

В. Центральная нервная система. Барбитураты вызывают сужение сосудов головного мозга, что снижает мозговой кровоток и внутричерепное давление. Внутричерепное давление снижается сильнее, чем артериальное, поэтому церебральное перфузионное давление (ЦПД) обычно повышается (Церебральное перфузионное давление = Церебральное артериальное давление — Внутричерепное давление [или церебральное венозное давление]). Снижение мозгового кровотока не носит угрожающего характера, потому что барбитураты вызывают еще более значительное уменьшение потребления кислорода головным мозгом (до 50 % от физиологических значений). Изменения функциональной активности мозга и потребления кислорода отражаются на ЭЭГ, на которой прослеживается эволюция от низковольтажной быстрой активности после введения низких доз до высоковольтажной медленной активности и "биоэлектрического молчания" после введения очень высоких доз (в/в струйное введение 15-40 мг/кг тиопентала, сменяемое постоянной инфузией в дозе 0,5 мг/(кг x мин)). Уменьшение потребления кислорода головным мозгом под воздействием барбитуратов обеспечивает некоторую степень защиты мозга от преходящей очаговой ишемии (например, при эмболии мозговой артерии), но не от глобальной ишемии (например, при остановке кровообращения). Доза барбитуратов, позволяющая добиться депрессии ЭЭГ, замедляет пробуждение, вызывает необходимость в продленной ИВЛ и в инотропной поддержке.

Степень угнетения ЦНС под воздействием барбитуратов в зависимости от дозы варьируется от легкой седации до утраты сознания (табл. 8-2). В отличие от наркотиков барбитураты не способны селективно воздействовать на восприятие боли. Более того, барбитураты иногда дают антианалгетический эффект, снижая болевой порог. В некоторых случаях при использовании низких доз возникают возбуждение и дезориентация, что

может вызвать вполне понятную растерянность анестезиолога, ожидавшего седативного эффекта. Барбитураты не вызывают миорелаксации, а некоторые из них индуцируют произвольные сокращения скелетных мышц (например, метогекситал).

Показания к применению и дозы барбитуратов

Препарат	Показания к применению	Путь введения	Концентрация, %	Доза
Тиопентал	Индукция	В/в	2,5	3-6 мг/кг
Тиамилал	Седация	В/в	2,5	0,5-1,5 мг/кг
Метогекситал	Индукция	В/в	1	1-2 мг/кг
	Седация	В/в	1	0,2-0,4 мг/кг
	Индукция	Ректально (у детей)	10	25 мг/кг
Секобарбитал	Премедикация	Внутрь	5	2-4 мг/кг ¹
Пентобарбитал		В/м		2-4 мг/кг ¹
		Ректальный суппозиторий		3 мг/кг

Относительно низкие дозы тиопентала (50-100 мг в/в), как правило, быстро устраняют большие эпилептические припадки. К сожалению, быстро развиваются острая толерантность и физическая зависимость от седативного эффекта барбитуратов.

Г. Почки. Барбитураты снижают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации пропорционально уменьшению артериального давления.

Д. Печень. Печеночный кровоток снижается. Хроническое употребление барбитуратов оказывает двоякое действие на биотрансформацию в печени. Индукция печеночных ферментов, обусловленная барбитуратами, стимулирует метаболизм одних лекарственных средств (например, дигоксина), в то время как влияние на цитохром P450 препятствует биотрансформации других (например, трициклических антидепрессантов).

Индукция синтетазы аминокислоты стимулирует образование порфирина (промежуточного метаболита в синтезе гема), что у лиц группы риска может спровоцировать приступ острой интермиттирующей порфирии или смешанной порфирии.

Е. Иммунная система. Анафилактические и анафилактоидные реакции возникают редко. *In vitro* тиобарбитураты высвобождают гистамин из тучных клеток, тогда как оксибарбитураты этого не делают. Поэтому при бронхиальной астме и аллергии некоторые анестезиологи предпочитают использовать метогекситал, а не тиопентал или тиамилал.

Взаимодействие с лекарственными средствами

Рентгеноконтрастные препараты, сульфаниламиды и другие лекарственные средства, конкурирующие с тиопенталом за места связывания на белках плазмы, увеличивают количество несвязанного тиопентала и потенцируют его системные эффекты.

Этанол, наркотики, антигистаминные препараты и другие депрессанты ЦНС потенцируют седативный эффект барбитуратов. Распространенное в клинической медицине мнение, что хроническое употребление алкоголя увеличивает потребность в тиопентале, не имеет научного обоснования.

Бензодиазепины

Механизм действия

Бензодиазепины взаимодействуют со специфическими рецепторами ЦНС, особенно в коре больших полушарий. Связывание бензодиазепина с рецептором усиливает ингибирующие эффекты различных нейротрансмиттеров. Например, связывание бензодиазепина с рецептором облегчает связывание гамма-аминомасляной кислоты со специфическим рецептором, что в свою очередь повышает проницаемость мембраны для ионов хлора. Это изменяет поляризацию мембраны, что ингибирует функцию нейрона. Флумазенил (имидазолбензо-дiazепин) является специфическим антагонистом бензодиазепиновых рецепторов, поэтому он хорошо устраняет большинство центральных эффектов бензодиазепинов.

Влияние структуры на активность

Химическая структура бензодиазепинов представляет собой бензольное кольцо и семичленное diaзепиновое кольцо (рис. 8-5). Замещение различных атомов радикалами влияет на мощность препаратов и биотрансформацию. Имидазольное кольцо мидазола обеспечивает водорастворимость при низком рН. Нерастворимость диазепама и лоразепама в воде вызывает необходимость использовать в растворах для парентерального введения пропилен-гликоль, который раздражает стенки вен.

Фармакокинетика

А. Абсорбция. Бензодиазепины назначают внутрь, в/м или в/в для седации или индукции анестезии (табл. 8-3). Диазепам и лоразепам хорошо всасываются из ЖКТ, концентрация в плазме достигает пика через 1 и 2 ч соответственно. Хотя назначение мидазола внутрь еще не получило одобрения Управления по контролю за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами США, этот путь введения очень популярен для премедикации у детей.

Внутримышечная инъекция диазепама болезненна, абсорбция препарата непредсказуема. Мидазолам и лоразепам, наоборот, хорошо абсорбируются после в/м введения, концентрация в плазме достигает пика через 30 и 90 мин соответственно.

Индукцию анестезии осуществляют путем в/в инъекции.

Б. Распределение. Диазепам представляет собой исключительно жирорастворимый препарат, он легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Хотя при низком рН мидазолам водорастворим, при физиологическом рН имидазольное кольцо замкнуто, что свидетельствует о преимущественной жирорастворимости препарата. Умеренная жирорастворимость лоразепама обуславливает более медленное поглощение препарата головным мозгом и отсроченное начало действия. Для всех бензодиазепинов характерно быстрое перераспределение (период полусуществования в фазе начального распределения составляет 3-10 мин),

которое, аналогично барбитуратам, совпадает с длительностью сна. Мидазолам часто применяют для индукции анестезии, несмотря на то что ни один из бензодиазепинов не имеет свойственного барбитуратам сочетания быстрого начала и короткой продолжительности действия. Все три бензодиазепина в значительной степени связываются с белками (90-98 %).

В. Биотрансформация. В печени бензодиазепины образуют водорастворимые конъюгаты с глюкуроновой кислотой. Метаболиты диазепама, образовавшиеся в ходе реакций I фазы, фармакологически активны. Медленная печеночная экстракция и большой объем распределения объясняют длительный период полусуществования диазепама в фазе элиминации (30 ч). Хотя отношение печеночной экстракции для лоразепама тоже невелико, но меньшая жирорастворимость ограничивает объем распределения, что укорачивает период полусуществования в фазе элиминации (15 ч). Тем не менее лоразепам часто действует очень долго вследствие чрезвычайно высокой аффинности к рецепторам.

ТАБЛИЦА 8-3. Показания к применению и дозы бензодиазепинов

Препарат	Показания к применению	Путь введения	Доза
Диазепам	Премедикация	Внутрь	0,2-0,5 мг/кг ¹
	Седация	В/в	0,04-0,2 мг/кг
	Индукция	В/в	0,3-0,6 мг/кг
Мидазолам (дормикум)	Премедикация	В/м	0,07-0,15 мг/кг
	Седация	В/в	0,01-0,1 мг/кг
	Индукция	В/в	0,1-0,4 мг/кг
Лоразепам	Премедикация	Внутрь	0,05 мг/кг ²
	Седация	В/м	0,03-0,05 мг/кг ²
	Индукция	В/в	0,03-0,04 мг/кг ²

Напротив, объем распределения мидазолама аналогичен таковому диазепама, но его период полу-существования в фазе элиминации самый короткий в

этой группе (2 ч), что обусловлено высоким отношением печеночной экстракции.

Г. Экскреция. Конечные продукты метаболизма бензодиазепинов выделяются в основном с мочой. Энтерогепатическая циркуляция вызывает вторичный пик концентрации диазепама в плазме через 6-12 ч после введения.

Влияние на организм

А. Сердечно-сосудистая система. Даже в индукционных дозах бензодиазепины практически не влияют на кровообращение. Незначительно снижаются артериальное давление, сердечный выброс и ОПСС, в то время как ЧСС иногда возрастает. Мидазолам снижает артериальное давление и ОПСС в большей степени, чем диазепам.

Б. Система дыхания. Бензодиазепины угнетают реакцию вентиляции на гиперкапнию. Если бензодиазепины применять внутрь или внутримышечно, а также не сочетать их с другими депрессантами, то значительного угнетения дыхания не возникает. После введения барбитуратов риск развития апноэ выше, тем не менее даже небольшие дозы диазепама и мидазолама, введенные внутривенно, могут вызвать остановку дыхания. Крутой подъем кривой "доза-эффект", слегка отсроченное начало действия (по сравнению с тиопенталом или диазепамом) и высокая мощность обуславливают необходимость тщательного дробного введения мидазолама во избежание передозировки и развития апноэ. При внутривенном введении бензодиазепинов следует проводить мониторинг вентиляции, необходимо также иметь наготове реанимационное оборудование.

В. Центральная нервная система. Бензодиазепины снижают потребление кислорода головным мозгом, мозговой кровоток и внутричерепное давление, но в меньшей степени, чем барбитураты. Бензодиазепины очень эффективны в профилактике и лечении больших судорожных припадков. Седативные дозы препаратов при приеме внутрь часто вызывают антероградную амнезию — полезное свойство для премедикации. Бензодиазепины вызывают

умеренную миорелаксацию, действуя на уровне спинного мозга (а не на уровне нервно-мышечного соединения). Низкие дозы устраняют тревожность, вызывают амнезию и седативный эффект, в то время как индукционные дозы — ступор и утрату сознания. По сравнению с тиопенталом бензодиазепины вызывают менее глубокую утрату сознания и действуют дольше. Бензодиазепины не дают непосредственного анальгетического эффекта.

Взаимодействие с лекарственными средствами

Циметидин связывается с цитохромом P450, что препятствует метаболизму диазепам. Эритромицин подавляет метаболизм мидазолама, что удлиняет и усиливает его действие. Гепарин вытесняет диазепам из мест его связывания с белком, что увеличивает свободную фракцию препарата (200 % повышения после введения 1000 ЕД гепарина).

Сочетанное применение диазепам и опиоидов значительно снижает артериальное давление и ОПСС. Этот неблагоприятный синергизм особенно сильно выражен при ИБС и клапанных пороках сердца. Бензодиазепины на 30 % снижают МАК ингаляционных анестетиков. Этанол, барбитураты и другие депрессанты ЦНС потенцируют седативные эффекты бензодиазепинов.

Кетамин

Механизм действия

Кетамин оказывает многостороннее влияние на ЦНС, включая блокаду полисинаптических рефлексов спинного мозга и подавление эффектов возбуждающих нейротрансмиттеров в отдельных участках головного мозга. В отличие от барбитуратов, вызывающих депрессию ретикулярной активирующей системы, кетамин функционально разобщает, или диссоциирует, таламус (который переключает сенсорные импульсы из ретикулярной активирующей системы на кору больших полушарий) и лимбическую кору (которая вовлечена в осознание ощущений). В то время как некоторые нейроны головного мозга функционально подавлены, другие,

наоборот, находятся в состоянии тонического возбуждения. Клинически состояние диссоциативной анестезии характеризуется тем, что больной кажется бодрствующим (он открывает глаза, глотает, мышцы сокращаются), но у него отсутствует способность анализировать сенсорные стимулы и реагировать на них. Доказано существование специфических кетаминных рецепторов и их взаимодействие с опиатными рецепторами.

Влияние структуры на активность

Кетамин (рис. 8-9) представляет собой структурный аналог фенциклидина. Кетамин в 10 раз слабее фенциклидина и вызывает многие из его психомиметических эффектов. Увеличение силы действия изомера свидетельствует о существовании стереоспецифического рецептора.

Фармакокинетика

А. Абсорбция. Кетамин применяют в/в или в/м. Через 10-15 мин после в/м введения концентрация кетамина в плазме достигает пиковых значений.

Б. Распределение. Кетамин сильнее, чем тиопентал, растворяется в жирах и в меньшей степени связывается с белками; при физиологическом рН степень их ионизации одинакова. Наличие таких свойств, наряду с обусловленным действием препарата увеличением мозгового кровотока и сердечного выброса, приводит к быстрому поглощению кетамина мозгом и последующему перераспределению (период полусуществования в фазе распределения составляет 10-15 мин). Пробуждение обусловлено перераспределением препарата в периферическую камеру.

В. Биотрансформация. Кетамин подвергается биотрансформации в печени, при этом образуется несколько метаболитов. Некоторые метаболиты (например, норкетамин) сохраняют анестетическую активность. При многократных анестезиях кетамин может возникнуть толерантность к препарату, что частично объясняется индукцией печеночных ферментов. Короткий период полусуществования кетамина в фазе элиминации обусловлен значительным поглощением в печени (отношение печеночной экстракции составляет 0,9).

Г. Экскреция. Конечные продукты биотрансформации выделяются через почки.

Влияние на организм

А. Сердечно-сосудистая система. Резко отличаясь от всех остальных анестетиков, кетамин увеличивает артериальное давление, ЧСС и сердечный выброс. Этот опосредованный эффект обусловлен стимуляцией центральных отделов симпатической нервной системы. Данным изменениям сопутствует увеличение работы сердца и повышение давления в легочной артерии. Вследствие стимуляции кровообращения кетамин нецелесообразно использовать при ИБС, нелеченной или неправильно леченной артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и артериальных аневризмах. С одной стороны, кетамин оказывает прямое угнетающее влияние на миокард, которое проявляется при симпатической блокаде (например, при разрыве спинного мозга) или истощении запасов катехоламинов (например, в терминальной фазе шока). С другой стороны, опосредованная стимуляция кровообращения делает кетамин препаратом выбора при остром гиповолемическом шоке.

Б. Система дыхания. Стандартные индукционные дозы кетамина влияют на дыхание незначительно. При быстром струйном введении или при сочетании с опиоидами возможно развитие апноэ. Кетамин — мощный бронходилататор, что при бронхиальной астме делает его идеальным анестетиком для индукции. Хотя рефлексы с верхних дыхательных путей обычно не угнетаются, при повышенном риске аспирации показана интубация трахеи (гл. 15, раздел "Случай из практики"). Кетамин усиливает слюноотделение, что можно предотвратить предварительным введением холино-блокатора.

В. Центральная нервная система. Параллельно стимуляции кровообращения кетамин увеличивает потребление кислорода головным мозгом, мозговой кровотоком и внутричерепное давление. Следовательно, внутричерепные объемные образования — противопоказание к применению кетамина.

Кетамин может вызывать миоклонические движения, обусловленные подкорковой электрической активностью, не выявляемой на ЭЭГ. Нежелательные психомиметические эффекты (например, иллюзии, устрашающие сновидения, делирий) на этапе пробуждения реже возникают при использовании бензодиазепинов в премедикации и у детей. Кетамин — самый "полноценный" из неингаляционных анестетиков, потому что он вызывает аналгезию, амнезию и утрату сознания.

ТАБЛИЦА 8-7. Показания к применению и дозы кетамина, этоמידата, пропофола и дроперидола

Препарат	Показания к применению	Путь введения	Доза
Кетамин	Индукция	В/в, в/м	1-2 мг/кг, 3-5 мг/кг
Этомидат	Индукция	В/в	0,2-0,5 мг/кг
Пропофол (диприван)	Индукция	В/в	1-2,5 мг/кг
	Интраоперационная анестезия	В/в инфузия	50-200 мкг/(кг х мин)
	Седация	В/в инфузия	25-100 мкг/(кг х мин)
Дроперидол	Премедикация	В/м	0,04-0,07 мг/кг
	Седация	В/в	0,02-0,07 мг/кг
	Устранение рвоты	В/в	0,05 мг/кг ¹

Взаимодействие с лекарственными средствами

Кетамин потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов. Сочетанное применение теofilлина и кетамина повышает риск развития судорог. Диазепам ослабляет обусловленную кетамином стимуляцию кровообращения и удлиняет период его полусуществования в фазе элиминации. Кетамин вызывает депрессию миокарда при введении на фоне галотана или, в меньшей степени, других ингаляционных анестетиков. Препараты лития могут пролонгировать действие кетамина.

ТАБЛИЦА 8-8. Влияние неингаляционных анестетиков на организм

Сердечно-сосудистая

система	Система дыхания			Центральная нервная система			
Препарат	ЧСС	АДср.	Вент. драйв	БД	МК	CMRO ₂	ВЧД
Барбитураты							
Тиопентал	↑↑	↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Тиамилал	↑↑	↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Метогекситал	↑↑	↓↓	↓↓↓	0	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Бензодиазепины							
Диазепам	0/↑	↓	↓↓	0	↓↓↓	↓↓	↓↓
Лоразепам	0/↑	↓	↓↓	0	↓↓	↓↓	↓↓
Мидазолам	↑	↓↓	↓↓	0	↓↓	↓↓	↓↓
Опиоиды							
Меперидин ¹	↑	↓	↓↓↓	↑	↓	↓	↓
Морфин ¹	↓	↓	↓↓↓	↑	↓	↓	↓
Фентанил	↓↓	↓	↓↓↓	0	↓	↓	↓
Суфентанил	↓↓	↓	↓↓↓	0	↓	↓	↓
Алфентанил	↓↓	↓↓	↓↓↓	0	↓	↓	↓
Кетамин	↑↑	↑↑	↓	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑↑↑
Этомидат	0	↓	↓	0	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Пропофол	0	↓↓↓	↓↓↓	0	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Дроперидол	↑	↓↓	0	0	↓	0	↓

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; АДср. — среднее артериальное давление; Вент, драйв — вентиляционный драйв; БД — бронходилатация; МК — мозговой кровоток; CMRO₂- метаболические потребности мозга в кислороде; ВЧД — внутричерепное давление; 0 — эффекта нет;

0/↑ — эффекта нет или незначительное увеличение; ↓ — уменьшение (умеренное, среднее, выраженное); ↑ — увеличение (умеренное, среднее, выраженное). 1 Влияние меперидина и морфина на АДср. и просвет бронхов обусловлено высвобождением гистамина.

Этомидат

Механизм действия

Этомидат угнетает ретикулярную активирующую систему и имитирует ингибирующие эффекты гамма-аминомасляной кислоты. В отличие от барбитуратов этомидат может устранять ингибирующее влияние центров, регулирующих экстрапирамидную двигательную активность. Миоклоническая активность в 30-60 % случаев обусловлена именно этим растормаживанием.

Влияние структуры на активность

Этомидат, который содержит карбоксилированный имидазол, структурно отличается от остальных анестетиков (рис. 8-9). Наличие имидазольного кольца обеспечивает водорастворимость в кислой среде и жирорастворимость при физиологическом значении pH. Препарат этомидата растворен в пропилен-гликоле. При введении раствор этомидата часто вызывает боль по ходу вены, которую можно уменьшить предварительной инъекцией лидокаина.

Фармакокинетика

А. Абсорбция. Этомидат применяют только внутривенно и используют для индукции анестезии (табл. 8-7).

Б. Распределение. Несмотря на высокую степень связи с белками, этомидат характеризуется очень быстрым началом действия вследствие высокой жирорастворимости и большой неионизированной фракции при физиологическом pH. Пробуждение обусловлено перераспределением.

В. Биотрансформация. Ферменты микросом печени и эстеразы плазмы быстро гидролизуют этомидат до неактивных метаболитов. Биотрансформация этомидата протекает в 5 раз быстрее таковой тиопентала.

Г. Экскреция. Конечные продукты метаболизма выделяются в основном с мочой.

Влияние на организм

А. Сердечно-сосудистая система. Этомидат оказывает незначительное влияние на кровообращение. Умеренно снижаются ОПСС и артериальное давление. Сократимость миокарда и сердечный выброс не изменяются. Высвобождения гистамина не происходит.

Б. Система дыхания. Этомидат влияет на вентиляцию в меньшей степени, чем барбитураты и бензодиазепины. Даже индукционные дозы обычно не вызывают апноэ, если только одновременно не вводить опиоиды.

В. Центральная нервная система. Этомидат снижает метаболические потребности головного мозга, мозговой кровотока и внутричерепное давление аналогично тиопенталу. Церебральное перфузионное давление не снижается благодаря отсутствию депрессии кровообращения. Этомидат вызывает изменения ЭЭГ, аналогичные таковым при образовании барбитуратов. Амплитуда сома-тосенсорных вызванных потенциалов под действием этомидаата увеличивается. Послеоперационная тошнота и рвота возникают чаще, чем после введения барбитуратов. Риск появления тошноты и рвоты значительно снижается при включении в премедикацию противорвотных препаратов. Этомидат дает седативный и гипнотический эффект, но не обладает аналитической активностью.

Г. Эндокринная система. Индукционные дозы этомидаата вызывают преходящее угнетение ферментов, вовлеченных в синтез кортизола и альдостерона. При длительной инфузии этомидаата возникает недостаточность коры надпочечников, что увеличивает смертность у больных в критическом состоянии.

Взаимодействие с лекарственными средствами

Фентанил повышает концентрацию этомидаата в плазме и увеличивает его период полусуществования в фазе элиминации. Опиоиды снижают частоту миоклонуса при индукции этомидаатом.

Пропофол (диприван)

Механизм действия

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

Влияние структуры на активность

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) состоит из фенольного кольца, к которому присоединены две изопропильные 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. При введении пропофола может возникать боль по ходу вены; ее можно уменьшить предварительной инъекцией лидокаина. Раствор пропофола не содержит консервантов, поэтому чрезвычайно важно соблюдать строгую стерильность при использовании препарата, включая обработку горлышка ампулы (или флакона) пропитанным спиртом тампоном. По истечении 6 ч после открытия ампулы пропофол становится непригодным. При использовании контаминированного раствора пропофола высок риск развития сепсиса и смерти.

Фармакокинетика

А. Абсорбция. Пропофол применяют только внутривенно (табл. 8-7).

Б. Распределение. Высокая жирорастворимость пропофола обеспечивает быстрое начало действия, аналогичное таковому тиопентала (утрата сознания происходит через промежуток, необходимый для доставки препарата кровью от руки к головному мозгу). Пробуждение после однократного струйного введения также происходит очень быстро вследствие чрезвычайно короткого периода полу существования пропофола в фазе быстрого распределения (2-8 мин). Большинство исследователей считают, что пробуждение после

анестезии пропофолом происходит быстрее и влечет за собой меньше остаточных явлений, чем после анестезии метогекситалом, тиопенталом и этомидатом.

В. Биотрансформация. Клиренс пропофола превышает печеночный кровоток, что указывает на существование внепеченочного метаболизма. Исключительно высокий клиренс (в 10 раз выше, чем у тиопентала), вероятно, и обеспечивает относительно быстрое пробуждение после длительной инфузии пропофола. Конъюгация в печени приводит к появлению неактивных метаболитов. Умеренный цирроз не влияет на фармакокинетику пропофола.

Г. Экскреция. Хроническая почечная недостаточность не влияет на клиренс пропофола, хотя его метаболиты и выделяются с мочой.

Влияние на организм

А. Сердечно-сосудистая система. Пропофол значительно уменьшает ОПСС, сократимость миокарда и преднагрузку, что приводит к значительному снижению артериального давления. Пропофол снижает артериальное давление сильнее, чем тиопентал. 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 существенно угнетает барорецепторный рефлекс. В отсутствие болезней сердечно-сосудистой системы и гиповолемии изменения ЧСС и сердечного выброса преходящи и невелики. Дисфункция желудочка увеличивает риск значительного снижения сердечного выброса в результате уменьшения давления наполнения желудочков сердца и сократимости миокарда. Хотя потребление кислорода миокардом и коронарный кровоток снижаются в равной степени, концентрация лактата в коронарном синусе в ряде случаев увеличивается. Это свидетельствует о регионарном

несоответствии между доставкой кислорода к миокарду и потребностями в нем.

Б. Система дыхания. Подобно барбитуратам 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. Пропофол угнетает рефлексы с дыхательных путей сильнее, чем тиопентал, что позволяет проводить интубацию трахеи и установку ларингеальной маски без миорелаксации.

В. 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. менее 50 мм рт. ст.). Степень защиты головного мозга от очаговой ишемии приблизительно одинакова для пропофола и тиопентала. Пропофол устраняет рвоту и зуд, что является уникальным свойством для анестетиков. Пропофол не обладает противосудорожной активностью. (Это не совсем так. В некоторых случаях пропофол эффективно устраняет эпилептический статус.— Примеч. пер.). Иногда во время индукции возникают сокращения мышц, непроизвольные движения, икота. Пропофол снижает внутриглазное давление.

Взаимодействие с лекарственными средствами

Содержащие кремафор растворы пропофола (сейчас их уже не применяют) потенцировали действие недеполяризующих миорелаксантов. Современные растворы не дают такого эффекта.

При сочетанном применении с опиатами пропофол повышает концентрацию фентанила и ал-фентанила.

Дроперидол

Механизм действия

Дроперидол — антагонист дофаминовых рецепторов. В ЦНС Дроперидол оказывает влияние на хеморецепторы триггерной зоны продолговатого мозга

и хвостатое ядро, а также воздействует на передачу нервного импульса, опосредованную серотонином, норадреналином и гамма-аминомасляной кислотой. Этими эффектами обусловлено противорвотное и седативное действие дроперидола. Помимо того, дроперидол вызывает блокаду периферических α -адренорецепторов.

Влияние структуры на активность

Дроперидол является бутирофеноном, структурно похожим на галоперидол (рис. 8-9). Структурные отличия объясняют нейролептический эффект первого препарата и антипсихотическую активность второго.

Фармакокинетика

А. Абсорбция. Дроперидол иногда применяют в/м для премедикации, однако чаще его вводят в/в.

Б. Распределение. Несмотря на быстрое распределение (период полусуществования 10 мин), седативное действие дроперидола длится долго в результате замедленного проникновения через гематоэнцефалический барьер, что в свою очередь обусловлено относительно высокой молекулярной массой и высокой степенью связи с белками. Продолжительность действия (3-24 ч) можно объяснить стойкой связью препарата с рецептором.

В. Биотрансформация. Дроперидол подвергается интенсивному метаболизму в печени, и печеночный клиренс так же высок, как и у кетамина и этоמידата.

Г. Экскреция. Конечные продукты метаболизма выделяются главным образом через почки.

Влияние на организм

А. Сердечно-сосудистая система. Дроперидол вызывает умеренную блокаду α -адренорецепторов, что приводит к периферической вазодилатации и снижению артериального давления. При гиповолемии высок риск развития тяжелой артериальной гипотонии. Блокада α -адренорецепторов может объяснить антиаритмический эффект дроперидола. Феохромоцитомы — противопоказание к применению дроперидола, потому что он вызывает

выброс катехоламинов из мозгового вещества надпочечников, что обуславливает тяжелую артериальную гипертонию.

Б. Система дыхания. Стандартные дозы дроперидола (без сочетания с другими препаратами) не вызывают депрессии дыхания: наоборот, препарат стимулирует реакцию системы дыхания на гипоксию.

В. Центральная нервная система. Дроперидол сужает сосуды головного мозга, что вызывает уменьшение мозгового кровотока и внутричерепного давления. Однако в отличие от барбитуратов, бензодиазепинов и этомидата дроперидол не снижает потребности мозга в кислороде. ЭЭГ не претерпевает значительных изменений. Дроперидол — мощное противорвотное средство, хотя риск замедленного пробуждения ограничивает его интраоперационное использование в низких дозах (0,05 мг/кг, максимум 2,5 мг). В редких случаях антидофаминергический эффект препарата провоцирует экстрапирамидные реакции (окулогирические кризы, кривошею, возбуждение), что устраняют с помощью дифенгидрамина. Тем не менее при болезни Паркинсона дроперидол применять нецелесообразно.

Хотя после премедикации дроперидолом больные кажутся спокойными и безучастными, на самом деле они могут испытывать чувство тревоги и страха. Поэтому премедикацию нельзя ограничивать введением одного дроперидола. Сочетанное применение дроперидола с опиоидами уменьшает частоту развития дисфории. Дроперидол — транквилизатор, и в стандартных дозах он не вызывает ни аналгезии, ни амнезии, ни утраты сознания. Сочетанное использование фентанила и дроперидола (инновар) вызывает состояние, которое характеризуется аналгезией, неподвижностью и некоторой амнезией (нейролептаналгезия). Добавление закиси азота к этому сочетанию приводит к утрате сознания — наступает общая анестезия (нейролептанестезия), которая по своим характеристикам напоминает обусловленную кетамином диссоциативную анестезию.

Взаимодействие с лекарственными средствами

Дроперидол является антагонистом леводопы и может провоцировать симптомы паркинсонизма. Дроперидол нивелирует влияние дофамина на почки.

Теоретически дроперидол может устранять действие клонидина на центральные α -адреноре-цепторы и потенцировать реактивную артериальную гипертонию.

Дроперидол ослабляет влияние кетамина на кровообращение.

Список литературы:

1. Дж. Эдвард Морган-мл. Мэвид С. Михаил Перевод с английского под редакцией академика РАМН А. А. Бунятына, канд. мед. наук А. М. Цейтлина Издание 2-е, исправленное
2. Анестезиология — Национальное руководство — Бунятын А.А.
3. Анестезия Рональда Миллера - Р. Миллер

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

Рецензия доцента, ДМН, кафедры Анестезиологии и Реаниматологии ИПО Ростовцева Сергея Ивановича на реферат ординатора второго года обучения специальности Анестезиология и реаниматология Шапкина Сергея Александровича по теме: «Внутривенная анестезия».

Тема реферата имеет большую актуальность, внутривенный наркоз сегодня используется повсеместно при кратковременных гинекологических и хирургических операциях. Длительность таких оперативных вмешательств не должна превышать 10-15 минут. Обезболивающий эффект наступает максимум через минуту после введения наркотических веществ. В настоящее время фарм индустрия шагает вперед выбор внутривенных препаратов велик. В реферате представлены разные группы препаратов для внутривенной анестезии.

Содержание реферата в полной мере отражает значимость и актуальность темы. Реферат принят и оценен на (5) отлично.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора второго года обучения специальности Анестезиология и реаниматология:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата:

Подпись рецензента:

Подпись ординатора: