**СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА**

Наркоз (греч. *narkoo* - делать оцепенелым, усыплять) - бессознательное состояние, характеризующееся потерей чувствительности, утратой рефлексов, снижением тонуса скелетных мышц при сохранении жизненно важных функций организма (дыхания, гемодинамики).

При введении человека в наркоз различают несколько стадий, классическое описание которых было дано для эфира (одного из первых анестезирующих средств). В эфирном накозе четко можно выделить 4 стадии:

1. Стадия анальгезии - продолжается с момента введения анестетика до потери сознания. В эту стадию сознание сохранено, болевая чувствительность отсутствует, реакция зрачка на свет сохранена, глоточные и корнеальные рефлексы в норме, тонус мышц сохранен, уровень АД, ЧСС и ЧД соответствуют нормальным показателям. В эту стадию допускается выполнение небольших хирургических манипуляций (вскрытие гнойных очагов, ревизия ран и т.д.)

2. Стадия возбуждения - продолжается с момента потери сознания до начала движения глазных яблок. В эту стадию сознание утрачено, отсутствуют все виды чувствительности, реакция зрачка на свет живая, корнеальный и глоточные рефлексы усилены, тонус мышц повышен, показатели АД и ЧСС увеличены, дыхание частое, глубокое несколько аритмичное. Отмечается речевое и двигательное возбуждение.

. Стадия хирургического наркоза - подразделяется на 4 уровня в зависимости от глубины наркоза. При использовании миорелаксирующих средств проведение хирургических операций возможно на I-II уровне наркоза, в их отсутствие - только на III уровне.

I. Поверхностный наркоз (уровень движения глазных яблок) - характеризуется появлением спонтанных круговых движений глазных яблок. Сознание и чувствительность отсутствуют, реакция зрачка на свет нормальная, корнеальный и глоточные рефлексы сохранены, тонус мышц возвращается к норме, АД и ЧСС вновь нормализуютс, дыхание глубокое ритмичное.

II. Легкий наркоз (уровень исчезновения глоточного рефлекса) - характеризуется отсутствием сознания и чувствительности, реакция зрачка на свет сохранена, глоточные рефлексы утрачены, тонус мышц незначительно снижен, АД и ЧСС понижены, дыхание глубокое ритмичное.

III. Глубокий наркоз (уровень исчезновения роговичного рефлекса) - характеризуется отсутствием сознания и чувствительности, реакция зрачка на свет сохранена, утрачены глоточные и корнеальный рефлекс, тонус мышц снижен, АД и ЧСС понижены, дыхание диафрагмальное, ритмичное, неглубокое.

IV. Сверхглубокий наркоз (уровень угнетения зрачкового рефлекса) - характеризуется утратой сознания и всех видов чувствительности, отсутствием корнеального и глоточных рефлексов, вялой реакцией зрачка на свет, резким снижением тонуса мышц, низкими показателями АД и ЧСС, поверхностным и неритмичным дыханием по диафрагмальному типу.

4. При продолжении введения наркотического средства развивается агональная стадия, которая заканчивается смертью пациента вследствие выключения дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга. При прекращении введения анестезирующего средства наблюдается пробуждение пациента с обратным развитием всех перечисленных признаков наркоза.

У современных анестезирующих средств сочетание этих 4 стадий наркоза качественно и количественно отличается от классической картины эфирного наркоза.

**Исторические концепции наркоза.** До конца XX века существовало несколько гипотез, пытающихся дать объяснение механизму действия средств для наркоза: наркоз анестезия организм

1. Липидная теория Meyer-Overton - объясняла наркоз способностью анестетиков растворяться в липидах мембран нейронов и тем самым нарушать процессы генерации мембранного потенциала.

2. Теория поверхностного натяжения - объясняла наркоз способностью анестетиков снижать поверхностное натяжение мембран нейрона и тем самым нарушать функционирование ферментов, сопряженных с мембраной клетки (АТФ-азы, аденилат- и гуанилатциклазы и т.п.).

. Теория оккупации мембран - является дальнейшим развитием предыдущей теории, согласно этой теории анестетики избирательно снижают поверхностное натяжение мембраны вблизи ионных каналов, что приводит к закрытию («схлопыванию») белков, образующих каналы.

. Теория нарушения окислительных процессов - объясняет наркоз нарушением функции мембран митохондрий нейронов, в которых растворяются наркотические вещества. Согласно этой теории нарушение процесса переноса электронов по дыхательным цепям и синтеза АТФ временно лишает нейрон активности.

. Теория клартратов (выдвинута *L. Polling*) - согласно этой теории анестезирующие средства способны взаимодействовать с диполями воды и белками, временно стабилизируя одну из 14 модификаций кристаллической решетки воды. Как известно, молекулы воды в жидком состоянии образуют 14 типов кристаллических решеток и 1 аморфную модификацию между которыми существуют непрерывные переходы, благодаря чему вода сохраняет жидкое состояние. При стабилизации одного из типов решетки вода образует «застывший микрокристалл», который подобно пробке перекрывает ионные каналы мембраны клетки.

В настоящее время все эти теории имеют сугубо историческое значение.

**Классификация средств для наркоза**

1. Ингаляционные анестетики.

I. Газы:

§ *закись азота (nitrogenium oxydulatum)*

II. Летучие жидкости:

§ *галотан (halotane);*

§ *изофлуран (isoflurane);*

§ *энфлуран (enflurane).*

2. Неингаляционные анестетики.

I. Короткого действия:

§ *пропанидид (propanidid);*

§ *этомидат (etomidate)*

§ *пропофол (propofol).*

II. Средней длительности действия:

§ *кетамин (ketamine);*

§ *тиопентал-натрия (thiopental sodium).*

III. Длительного действия:

§ *натрия оксибутират (natrii oxybutyras)*

**Основные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики средств для ингаляцонного наркоза.** Основной фармакодинамической характеристикой средств для наркоза является их сила действия. Сила ингаляционных анестетиков выражается величиной минимальной альвеолярной концентрации (МАК) - минимальной концентрации анестезирующего газа в альвеолах, которая предотвращает двигательную реакцию (эквивалент боли) у 50% пациентов. Чем сильнее анестетик, тем более низкое значение МАК он имеет. При хирургическом наркозе, как правило, добиваются концентрации анестетика в 0,5-2,0 МАК.

Важнейшими фармакокинетическими параметрами средств для наркоза являются скорость введения в наркоз и выхода из него при прекращении введения анестетика. Эти параметры зависят от растворимости анестезирующих средств в системе *газ:кровь:липиды*. При введении в наркоз газ из альвеол проникает в кровь и растворяется в ней. Лишь после того, как насыщение крови газом достигнет предельных значений, его давление станет достаточным для того, чтобы он начал поступать в ЦНС, ткани которой богаты липидами. Если растворимость газа в крови хорошая, то должно пройти достаточно много времени, чтобы парциальное давление газа обеспечило процесс поступления газа в ЦНС. Напротив, если газ плохо растворим в крови, то требуется всего несколько молекул, чтобы насытить кровь и обеспечить процесс поступления газа в ЦНС. Т.о., растворимость газа в системе *газ:кровь* определяет скорость введения в наркоз.

Если газ хорошо растворим в липидах ЦНС, то за время анестезии достаточно большие количества анестетика будут депонированы в ЦНС и после прекращения подачи газа потребуется достаточно продолжительное время, чтобы весь анестетик перешел обратно в кровь. Напротив, плохо растворимые в липидах газы лишь в минимальных количествах накапливаются в ЦНС и после прекращения ингаляции быстро покидают ее. Таким образом, растворимость газа в системе *кровь:липиды* определяет скорость выхода из наркоза.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **анестетик** | **коэфф. растворимости *газ:кровь:липиды*** | **МАК, %** | **метаболизм, %** |
| эфир для наркоза закись азота галотан энфлуран изофлуран | 1 : 12,1 : 349,3 1 : 0,47 : 0,52 1 : 2,3 : 6,7 1 : 1,8 : 2,5 1 : 1,4 : 3,6 | 3,75 105 0,75 1,6 1,2 | 10-15 0,004 20 2,4 0,2 |

**Ингаляционные анестетики**

**Закись азота (Nitrigenii oxydulatum).** Бесцветный газ без запаха и вкуса. Не горит, но поддерживает горение подобно кислороду.



*Схема 1. Механизм действия закиси азота (N2O). Glu - глютаминовая кислота.*



Механизм действия: закись азота связывается с аллостерическим центром NMDA рецепторов и блокирует их. NMDA-рецепторы сопряжены с кальциевыми каналами на мембране нейрона, их эндогенным лигандом является глутаминовая кислота, которая обеспечивает открытие канала. При блокаде аллостерического центра рецептора его сродство к глутаминовой кислоте резко падает и обычные концентрации медиатора уже неспособны активировать рецептор и открыть канал. Прекращение тока ионов кальция через пресинаптическую мембрану нарушает экзоцитоз медиатора, а прекращение тока ионов кальция через постсинаптическую мембрану - нарушает генерацию длительных возбуждающих потенциалов.

ФК: закись азота плохорастворима в крови и липидах, поэтому при ингаляции обеспечивает быстрое введение в наркоз, а после прекращения подачи - такой же быстрый выход из него (в течение 4-5 минут). В организме закись азота практически не метаболизируется.

ФЭ:

1. Анестезирующий эффект (способность создавать наркоз) - закись азота оказывает слабое анестезирующее действие, ее МАК составляет 105%, т.е. хирургической стадии наркоза можно добить при ингаляции чистой закиси азота под избыточным давлением. Поскольку для нормального газообмена уровень кислорода в воздухе не должен быть ниже 20% обычно применяют смесь 70-80% закиси азота и 20% кислорода. Такая смесь обеспечивает лишь поверхностный наркоз и может быть использована только для создания вводного наркоза и поддержания наркоза на фоне других анестетиков.

2. В расчете на анальгетический эффект иногда используют ингаляции 45% смеси с закисью азота для обезболивания при инфаркте миокарда, родах (т.к. закись азота не влияет на тонус матки), снятии швов, экстракции зубов. Анальгезию под влиянием анестезирующих газов, которая возникает без выключения сознания, называют рауш-наркоз.

. Миорелаксирующее действие у закиси азота не выражено, стадия возбуждения чрезвычайно короткая, проявляется в виде эйфории, «опьянения».

НЭ: В целом закись азота малотоксичное соединение, но при ее применении возможно развитие ряда отрицательных эффектов.

1. Закись азота окисляет атом кобальта в составе цианокобаламина и нарушает активность зависимого от него фермента метионинсинтетазы, который участвует в процессе переноса метильных групп при синтезе ДНК в костном мозге. Поэтому, при длительной ингаляции возможно возникновение анемии и нейтропении. Согласно данным Международного общества по изучению боли в связи с угрозой этого осложнения максимальная длительность анестезии закисью азота не должна превышать 6 часов.

2. После прекращения наркоза возможно развитие диффузионной гипоксии. Плохо растворимая в крови закись азота начинает интенсивно выделяться из крови в альвеолы и вытесняет из них кислород. Поскольку альвеолы лишаются кислорода, газообмен прекращается. Во избежание гипоксии после прекращения наркоза закисью азота в течение 4-5 мин проводят ингаляции кислорода.

. Несмотря на то, что закись азота плохо растворима в крови, все же ее растворимость в 15 раз выше, чем растворимость кислорода и в 30 раз лучше растворимости азота, поэтому при прекращении ингаляции она начинает выделяться в полости организма в количествах значительно превышающих объемы газов атмосферного воздуха. Выделение закиси азота в кишечник приводит к развитию метеоризма, в придаточные пазухи носа - к чувству распирания и головной боли, в барабанную полость среднего уха - к боли и заложенности в ушах.



*Схема 2. Механизм действия галотана (Hal). Ach - ацетилхолин, Gly - глютаминовая кислота. Красными стрелками показаны тормозящие, зелеными - активирующие влияния галотана.*

**Галотан (Halotanum)**



Представляет собой легкоиспаряющуюся жидкость, не горит и не поддерживает горение. На свету распадается, поэтому выпускается в бутылках темного стекла с добавлением в качестве консерванта 0,01% тимола.

МД: Полагают, что галотан влияет на аллостерические центры ряда рецепторов, сопряженных с ионными каналами:

· Галотан блокирует аллостерические центры Нн-холинорецепторов, сопряженных с натриевыми каналами. При этом снижается сродство холинорецептора к ацетилхолину и обычные концентрации ацетилхолина не способны активировать рецерптор и открыть канал. Нарушение тока ионов натрия в клетку приводит к прекращению генерации спайковых потенциалов действия.

· Галотан активирует аллостерические центры ГАМКА-рецепторов, сопряженных с хлоридными каналами. Эндогенным лигандом ГАМКА-рецепторов является g-аминомасляная кислота, которая активируя рецептор вызывает открытие канала. На фоне галотана чувствительность ГАМКА-рецептора к ГАМК многократно возрастает и даже ничтожно малые концентрации ГАМК способны активировать рецептор и открыть канал. Поступление ионов хлора в клетку вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны (снижается возбудимость нейрона).

· Галотан активирует аллостерические центры глициновых рецепторов, сопряженных с хлоридными каналами. Эндогенным лигандом глициновых рецепторов является аминокислота глицин, которая активируя рецептор вызывает открытие канала. На фоне галотана чувствительность рецептора к глицину многократно возрастает и даже ничтожно малые его концентрации способны активировать рецептор и открыть канал. Поступление ионов хлора в клетку вызывает гиперполяризацию пресинаптической мембраны (снижается выброс медиатора) и постсинаптической мембраны (снижается возбудимость нейрона).



*Схема 3. Влияние галотана (Hal) на экзоцитоз медиаторов.*

В норме поступление ПД на мембрану пресинаптического волокна открывает кальциевые каналы и ионы кальция активируют зависимую от кальмодулина (Calmod) протеинкиназу II типа (PkII). Под влиянием данной протеинкиназы происходит фосфорилирование синтаксина (Stn) - белка, который крепит везикулы с медиатором к микротрубочкам. Потеряв связь с микротрубочками, везикулы диффундируют в цитоплазму и при помощи белка синаптобревина (Sb) фиксируются на SNAP-25 протеине пресинаптической мембраны, изливая медиатор в щель. Галотан нарушает как процесс фосфорилирования синтаксина, так и инактивирует синаптобревин. (Ботулотоксин напротив, разрушает протеин SNAP-25).

В последнее время показано, что галотан нарушает процессы взаимодействия белков, ответственных за выброс медиатора из везикул пресинаптического окончания. В обычных условиях везикулы с медиатором, подобно гроздьям винограда, фиксированы на микротрубочках особым белком синтаксином. Под влиянием потенциала действия открываются кальциевые каналы пресинаптической мембраны и в клетку поступают ионы кальция, которые активируют кальмодулин и зависимую от него протеинкиназу II типа, которая фосфорилирует синтаксин. В фосфорилированном состоянии синтаксин не способен фиксировать везикулы и они отрываются от микротрубочек. В мембранах везикул находится белок синаптобревин, который легко связывается с белком SNAP-25, расположенным в пресинаптической мембране. Поэтому, везикулы быстро «заякориваются» в мебране и выбрасывают медиатор в синаптическую щель. Галотан нарушает процесс фосфорилирования синтаксина и везикулы не способны оторваться от микротрубочек, кроме того, галотан инактивирует синаптобревин и везикулы не способны фиксироваться в пресинаптической мембране.

ФК: Галотан лучше, чем закись азота растворим в крови и липидах, поэтому при его ингаляции введение в наркоз наступает относительно медленно (к 4-7мин), а выход из наркоза продолжается 15-20 мин. Около 20% галотана метаболизируется в печени с образованием потенциально токсичных метаболитов.

ФЭ:

1. Галотан высокоактивен (в 5 раз сильнее эфира и в 140 раз активнее закиси азота), вызывает глубокий наркоз с достаточно выраженной анальгезией и миорелаксацией, поэтому применяется для введения в наркоз и поддержания наркоза при различных видах хирургических операций.

2. При галотановом наркозе практически не выражена стадия возбуждения.

. Галотан вызывает некоторое снижение артериального давления. Гипотензивный эффект обусловлен рядом механизмов: блокадой аллостерических центров Нн-холинорецепторов вегетативных ганглиев (ганглиоблокирующий эффект) и каротидных клубочков, прямым угнетением сосудодвигательного центра продолговатого мозга и стимуляцией продукции окиси азота (NO) в эндотелиальных клетках сосудов.

. Бронхорасширяющий эффект. Полагают, что этот эффект галотана также связан со способностью оказывать ганглиоблокирующее действие и снижать вагустные влияния на бронхи. Галотан является средством выбора при проведении наркоза пациентам с бронхиальной астмой и бронхоспазмом.

. Галотан угнетает сократительную активность миокарда - снижает силу сердечных сокращений и сердечный выброс, поэтому у пациентов с сердечной недостаточностью возможно ее усугубление. Полагают, что этот эффект галотана обусловлен нарушением процесса поступления ионов кальция в миокард.

. При использовании галотана возможна брадикардия, т.к. галотан угнетает синусовый узел.

. Галотан снижает тонус и сократительную активность миометрия, поэтому его применяют в тех случаях, когда необходимо выключить потужной период у рожениц (угроза разрыва матки при неправильном положении плода или инсульта при высокой гипертонии).

НЭ:

1. Галотан усиливает кровоток с сосудах головного мозга и повышает внутричерепное давление, поэтому его нельзя применять при операциях у лиц с ЧМТ.

2. Угнетение сократительной активности миокарда может привести к развитию сердечной недостаточности.

. Галотан угнетает дыхательный центр и может вызвать остановку дыхания.

. 20% галотана подвергается метаболизму с образованием фторэтанола, фторацетальдегида, трифторуксусной кислоты, которые накапливаются в мембранах гепатоцитов и могут привести к фатальному некрозу печени (с частотой 1:10.000 случаев), поэтому повторные применения галотана допускаются не ранее чем через 6 мес после первой ингаляции.

. Галотан активирует аллостерический центр b-адренорецепторов миокарда и повышает их чувствительность к катехоламинам. Поэтому введение на фоне галотана адреналина или норадреналина с целью повышения АД может привести к развитию фибрилляции желудочков. Если необходимо обеспечить поддержание АД во время галотанового наркоза, следует использовать фенилэфрин или метоксамин.

ФВ: флаконы темного стекла по 50 мл.

**Изофлуран (Isoflurane).** Механизм действия изофлурана аналогичен галотану.



ФК: Изофлуран несколько хуже галотана растворим в системе *газ:кровь:липиды*, поэтому быстрее, чем галотан вводит в наркоз и обеспечивает выход из него (в пределах 3-5 мин).

ФЭ: По основным фармакологическим эффектам изофлуран напоминает галотан, но имеется и ряд отличий:

1. Изофлуран обеспечивает более глубокий наркоз с выраженной миорелаксацией.

2. В отличие от галотана изофлуран не снижает сократительную функцию миокарда, поэтому его можно применять у лиц с сердечной недостаточностью, он не ухудшает кровоток во внутренних органах.

. В отличие от галотана изофлуран практически не влияет на уровень ВЧД и его можно применять у пациентов с травмами головы.

НЭ:

1. Изофлуран обладает едким, приторным запахом, поэтому он оказывает раздражающее действие на слизистые оболочки бронхов и усиливает секрецию бронхиальных желез. Скопление слизи в дыхательных путях может привести к их обтурации (закупорке) и развитию ателектаза (спадению ткани легкого). Для предупреждения этого при изофлурановом наркозе проводят премедикацию атропином (он снижает секрецию желез).

2. Как и галотан изофлуран снижает АД за счет расширения сосудов, но вазодилятирующее действие изофлурана в большей степени выражено в нормальных сосудах, чем в сосудах пораженных атеросклерозом. Поэтому кровоток усиливается только в тех участках, где сосуды не изменены, при этом в пораженных атеросклерозом сосудах кровоток еще больше ослабевает и возникает т.н. «синдром обкрадывания» с развитием приступа стенокардии.

. Изофлуран практически не метаболизируется, поэтому не оказывает гепатотоксического действия.

ФВ: флаконы по 100 мл.

**Энфлуран (Enflurane).**



По основным характеристикам энфлуран близок к изофлурану (фактически он является его изомером). Однако, энфлуран имеет ряд отличительных черт:

1. По растворимости в крови и липидах он занимает промежуточное положение между галотаном и изофлураном, поэтому по скорости наступления наркоза и выхода из него он также лежит между этими средствами.

2. При введении в наркоз энфлуран вызывает подергивание мимических и жевательных мышц, а у чувствительных к нему пациентов может спровоцировать тонико-клонические судороги.

. Энфлуран в большей степени, чем галотан повышает ВЧД и мозговой кровоток, поэтому его применение при травмах черепа также противопоказано.

ФВ: флаконы по 125 и 250 мл.

# **Неингаляционные анестетики**

**Пропанидид (Propanidid, Sombrevin).** Маслянистая жидкость, которая выпускается в виде раствора в кремофоре.



Механизм действия: пропанидид активирует аллостерический центр Нн-холинорецепторов и многократно усиливает их сродство к ацетилхолину. При этом даже минимальные концентрации ацетилхолина, которые остаются после разрушения ацетилхолинэстеразой способны поддерживать рецептор и связанный с ним натриевый канал в длительно активированном состоянии. Постоянный ток ионов натрия в клетку приводит к стойкой деполяризации мембраны нейрона и его возбудимость падает.

ФК: после внутривенного введения наркоз развивается через 15 сек и сохраняется до 8 минут, сознание возвращается через 2 мин после окончания наркоза. Кратковременность действия пропанидида обусловлена его быстрым разрушением псевдохолинэстеразой сыворотки крови. При этом даже попытка длительного капельного введения пропанидида существенно не увеличивает продолжительность наркоза.

ФЭ: пропанидид вызвает достаточный по глубине, но кратковременный наркоз и применяется в основном в амбулаторной практике при выполнении кратковременных хирургических манипуляций, а также для введения в наркоз.

НЭ:

1. Пропанидид увеличивает тонус скелетных мышц, может вызвать их подергивания, поэтому его не применяют при вправлении вывихов и репозиции переломов, т.к. высокий мышечный тонус препятствует репозиции костных отломков.

2. Пропанидид оказывает слабое b-адреноблокирующее действие и снижает силу сердечных сокращений, поэтому его не рекомендуется применять у пациентов с сердечной недостаточностью.

. За счет кремофора возможен выброс больших количеств гистамина и серотонина из тучных клеток, что приводит к бронхоспазму и анафилактоидной реакции.

. При быстром введении пропанидида возможно развитие асептического воспаления вен по ходу инъекции.

. Пропанидид оказывает стимулирующее действие на дыхательный центр, это приводит к возникновения гипервентиляции и избыточному удалению углекислоты и кислых валентностей из организма. Протоны необходимы для стимуляции дыхательного центра, поэтому по мере выведения кислых валентностей дыхание урежается и возникает кратковременная его остановка (на 40-60 сек), за это время в организме вновь образуется углекислота в ходе оксиления и дыхание возобновляется.

ФВ: ампулы 5% раствор 10 мл

**Этомидат (Etomidate, Radenarkon).**



Выпускается в форме R-изомера, т.к. S-изомер фармакологически неактивен. По своим свойствам близок к пропанидиду. Наркоз после его введения продолжается 3-5 минут. В отличие от пропанидида практически не влияет на дыхательный и сосудодвигательный центры (хотя и способен несколько понизить артериальное давление). Подобно тиопенталу способен снизить кровоток в головном мозге и внутричерепное давление.

НЭ: этомидат достаточно часто вызывает рвоту, миоклонические подергивания мышц, угнетает стероидогенез в надпочечниках.

ФВ: ампулы 0,2% раствор по 10 мл

**Пропофол (Propofol, Diprivan).**



Производное диизопропилфенола. Высоколипофилен, поэтому применяется в виде 1% раствора в интралипиде (эмульсии 10% соевого масла, 2,25% глицерина и 1,2% фосфолипидов яичного желтка). Механизм действия неясен.

ФК: Пропофол быстро вызывает наркоз после внутривенного введения, по скорости наступления наркоза он сопоставим с тиопенталом натрия, хирургическая стадия наркоза продолжается 4-8 мин. В отличии от барбитуровых производных выведение из наркоза быстрое, не сопровождается развитием посленаркозного сна. Кратковременное действие пропофола, как полагают, обусловлено его быстрым разрушением в печени с образованием неактивных глюкуронидов и сульфатов.

ФЭ: Пропофол вызывает кратковременный, но глубокий наркоз. Применяется в амбулаторной практике при вправлении вывихов, экстракции зубов, снятии швов и дренажных трубок, вскрытии небольших абсцессов, выполнении биопсии, диагностических выскабливаниях матки и т.п.

В отличие от тиопентала пропофол не вызывает рвоты. Полагают, что ему даже свойствено противорвотное действие.

НЭ:

1. Пропофол достаточно легко вызывает угнетение дыхания.

2. В высоких дозах пропофол может вызвать артериальную гипотензию.

. После введения пропофола возможно кратковременное возникновение мышечных фибрилляций или тремора.

. При частом введении к пропофолу быстро формируется толерантность (привыкание), которая требует увеличения дозы для обеспечения адекватной анестезии, поэтому пропофол не применяется для поддеражния наркоза при длительных оперативных вмешательствах.

ФВ: ампулы 1% эмульсии по 20 мл, флаконы 1% эмульсии 20, 50 и 100 мл, шприцы 1% эмульсии 50 мл.

**Тиопентал-натрий (Thiopental sodium, Pentotal).** Является производным барбитуровой кислоты.



Механизм действия: при введении в организм тиопентал взаимодействует с барбитуровым рецептором, который входи в состав ГАМКА-хлоридного-ионофорного комплекса. Этот комплекс включает сам хлоридный канал и связанный с ним ГАМКА-рецептор и 2 аллостерических участка - барбитуровый и бензодиазепиновый. Активация барбитурового центра приводит к резкому повышению сродства ГАМКА-рецептора к g-аминомасляной кислоте, поэтому даже ничтожно малые концентрации ГАМК способны активировать рецептор и открыть канал. Поступление ионов хлора в клетку вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны (снижается возбудимость нейрона).

ФК: растворы тиопентала готовят экстемпорально, т.к. они нестойки и подвергаются гидролизу (при температуре +8°С раствор тиопентала сохраняется 1 неделю). После внутривенного введения наркоз возникает уже через 15-20 сек (т.е. «на конце иглы»), это связано с высокой липофильностью тиопентала и его быстрым проникновением через ГЭБ. Однако, продолжительность хирургического наркоза под влиянием тиопентала не превышает 20-25 мин, полагают, что это связано с его быстрым перераспределением из мозга в органы с менее интенсивным кровотоком - скелетные мышцы и жировую ткань.

ФЭ:

1. Тиопентал вызывает достаточно глубокий наркоз, однако, уровень анальгезии при этом слабый и у пациентов могут сохраняться вегетативные рефлексы на хирургические манипуляции. Стадия возбуждения при тиопенталовом наркозе не выражена.

2. Тиопентал практически не вызывает миорелаксации и способен несколько повышать тонус мышц, поэтому его редко применяют при полостных операциях.

. Тиопентал уменьшает интенсивность мозгового кровотока, снижает ВЧД и потребность мозга в кислороде, поэтому его применяют при наркозе у пациентов с травмами головы.

Как правило тиопенталовый наркоз применяют в качестве вводного наркоза, а также для поддержания наркоза на фоне введения других анестетиков.

НЭ:

1. Тиопентал следует вводить только внутривенно, поскольку при экстравазальном введении возможно раздражение и некроз кожи и подкожной клетчатки. При быстром внутривенном введении возможно развитие асептического флебита.

2. Тиопентал повышает тонус блуждающего нерва, оказывает прямое стимулирующее влияние на секрецию желез ЖКТ и дыхательных путей, поэтому во время тиопенталового наркоза часто возникает слюнотечение, поташнивание, рвота, бронхорея. Аспирация (вдыхание) слюны или рвотных масс в дыхательные пути приводит к тяжелой пневмонии. Ввиду прямого стимулирующего влияния тиопентала на секрецию желез премедикация атропином практически малоэффективна.

. Тиопентал угнетает дыхательный центр и может привести к остановке дыхания.

. В высоких дозах тиопентал вызывает гипотензию, снижает сократительную активность миокарда.

. После применения тиопентала возникает длительный посленаркозный сон (около 8-10 часов), который обусловлен повторным выходом тиопентала в кровоток из жирового и мышечного депо.

. После введения тиопентала может наблюдаться появление чесночного привкуса во рту.

## ФВ: флаконы с порошком по 0,5 и 1,0

**Кетамин (Ketamine, Calypsol).** Кетамин можно рассматривать как производное мощного галлюциногенного наркотического средства фенциклидина.



Механизм действия: Кетамин связывается с фенциклидиновым участком аллостерического центра NMDA-рецептора и блокирует его. NMDA-рецепторы сопряжены с кальциевыми каналами на мембране нейрона, их эндогенным лигандом является глутаминовая кислота, которая обеспечивает открытие канала. При блокаде аллостерического центра рецептора его сродство к глутаминовой кислоте резко падает и обычные концентрации медиатора уже неспособны активировать рецептор и открыть канал. Прекращение тока ионов кальция через пресинаптическую мембрану нарушает экзоцитоз медиатора, а прекращение тока ионов кальция через постсинаптическую мембрану - нарушает генерацию длительных возбуждающих потенциалов.

Основное влияние кетамина осуществляется на рецепторы таламокортикальных областей мозга, которые принадлежат ретикулярной фармации. В итоге, устраняется стимулирующее влияние этой системы на корковые структуры.

ФК: после внутривенного введения наркоз возникает уже через 1-2 минуты и продолжается 15-20 мин. После внутримышечного введения скорость наступления наркоза замедляется (возникает через 3-4 мин), но его длительность увеличивается до 40 мин. Кратковременность действия кетамина обусловлена его перераспределением из ткани мозга в жировую и мышечную ткань, а также деметилированием в печени.

ФЭ:

1. Кетамин вызывает диссоциативную анестезию, которая характеризуется сочетанием анальгезии (потерей болевой чувствительности), амнезии (потерей памяти на период действия кетамина) и кататонии (обездвиженностью) при сохранении сознания у пациента.

2. Кетамин не снижает мышечный тонус и не вызывает миорелаксации, напротив, он способен несколько усиливать рефлексы (в том силе гортанные и глоточные), что затрудняет проведение интубации трахеи.

. После применения кетамина возникает длительная анальгезия (около 3-4 часов), полагают, что это связано с образованием в печени фармакологически активного метаболита норкетамина. В большей степени кетамин понижает соматическую и в меньшей степени висцеральную чувствительность, поэтому его редко применяют при операциях на внутренних органах.

. Кетамин - единственный анестетик, который способен оказывать стимулирующее влияние на силу сердечных сокращений, увеличивать АД и СВ. Полагают, что это связано с его способностью нарушать обратный захват катехоламинов. В итоге повышается уровень катехоламинов в синапсах симпатической нервной системы и усиливается ее влияние на миокард и артериальные сосуды. Поэтому кетамин часто применяют у пациентов с гипотонией, после кровопотери.

Чаще всего кетамин применяют в качестве вводного наркоза, изредка - для поддержания наркоза при относительно непродолжительных операциях.

НЭ:

1. Кетамин усиливает мозговой кровоток, повышает внутричерепное давление и потребность мозга в кислороде.

2. Повышение артериального давления на фоне кетамина может привести гипертоническому кризу.

. Кетамин усиливает выход ионов калия из мышц, поэтому его нельзя сочетать с деполяризующими миорелаксантами (сукцинилхолином), которые также увеличивают выделение калия из мышц. При совместном применении кетамина и сукцинилхолина возможно развитие гиперкалиемии и остановка сердца.

. Галлюцинаторный синдром - возникает после выхода из наркоза, характеризуется дезориентацией в пространстве, красочными зрительными галлюцинациями, которые носят иногда устрашающий характер, осязательными галлюцинациями. Данный эффект может быть предупрежден введением дроперидола или диазепама.

ФВ: ампулы 5% раствора по 2 и 10 мл.

**Натрия оксибутират (Natrii oxybutyras, GOBA).** Является натриевой солью g-оксимасляной кислоты. Механизм действия: ГОМК легко проникает через ГЭБ в ЦНС, где превращается путем транаминирования в эндогенный медиатор g-аминомасляную кислоту. ГАМК активирует ГАМКА-рецепторы, которые сопряжены с хлоридными каналами. Поступление ионов хлора в клетку вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны (снижается возбудимость нейрона). Сама по себе ГОМК является агонистом ГАМКВ-рецепторов, которые локализованы на пресинаптической мембране холинергических и адренергических синапсов и тормозят выделение медиатора в синаптическую щель.

ГАМК-рецепторы располагаются главным образом в корковых структурах мозга, поэтому ГОМК влияет преимущественно на кортикальные функции и рефлексы спинного мозга.

ФК: после внутривенного введения наркоз возникает через 0,5 ч и продолжается до 1,5-3,0 часов. При внутримышечном или пероральном введении скорость наступления наркоза замедляется (развивается через 1 час), но его длительность существенно не меняется.

ФЭ:

1. Введение ГОМК вызывает наркоз с выраженной миорелаксацией, но неполным выключением рефлексов, поэтому достаочно часто ГОМК применяют при хирургическом осмотре у маленьких детей, это позволяет устранить сопротивление ребенка врачебному осмотру, но при этом сохраняются диагностически значимые рефлексы.

2. В малых дозах ГОМК применяют иногда в расчете на успокаивающее и снотворное действие.

. ГОМК оказывает антигипоксическое действие (повышает устойчивость ткани к гипоксии). Полагают, что это связано с тем, что часть ГОМК превращается в янтарный полуальдегид и состема ГОМК/полуальдегид выступает в роли альтернативного переносчика протонов в обход дыхательной цепи митохондрий, устраняя ацидоз и накопление недоокисленных продуктов.

. ГОМК практически не влияет на работу дыхательного, сосудодвигательного центра, уровень АД и ВЧД.

. ГОМК оказывает слабое ноотропное действие (улучшает когнитивно-мнестические функции нервной системы).

В настоящее время ГОМК применяется достаточно редко. Обычно это средство используют для поддержания наркоза, при обезболивании родов, у лиц с черепно-мозговыми травмами.

НЭ: ГОМК относительно малотоксичное средство. При быстром внутривенном введении возможно подергивание мышц конечностей и языка, развитие рвоты. Во время выхода из наркоза иногда наблюдается двигательное и речевое возбуждение.

ФВ: ампулы 20% раствора по 10 мл