1. Что такое внутривенные анестетики **(ВА)?**

ВА — это препараты, которые при внутривенном введении угнетают сознание и вызывают анестезию. Применяются для индукции и поддержания анестезии. После окончания их действия угнетенные структуры восстанавливают свою функцию.

1. Каков механизм действия **ВА?**

Из множества теорий наиболее широко принята теория воздействия на ГАМК-ергическую передачу импульса в нейронах, что препятствует изменению трансмембранного потенциала. ГАМК — это наиболее распространенный ингибитор межнейрональной передачи импульса в человеческом организме.

1. Опишите свойства идеального **ВА**.
2. Растворимость в воде, стабильность в водном растворе, химическая стабильность, возможность внутривенного введения.
3. Анестезия должна наступать быстро (в пределах одного периода «рука—мозг») без нежелательных движений или непредсказуемых побочных эффектов со стороны сердечно сосудистой системы и ЦНС.
4. Препарат должен обладать противосудорожной, противорвотной, анальгетической и амнестической активностью.
5. Пробуждение должно быть быстрым и предсказуемым (зависящим от дозы).
6. Не должна нарушаться функция почек или печени, гормональный фон, не должно быть тератогенного действия.

Не существует идеального препарата для индукции анестезии, однако многие из ныне применяемых веществ обеспечивают большую часть желаемых клинических и фармакологических эффектов, С возрастом повышается объем распределения препарата и снижается клиренс, что отражается в удлинение действия анестетика. Пожилые пациенты более чувствительны к ВА, что может потребовать уменьшения дозы. Расчет дозы ВА, необходимой для индукции, следует производить, исходя из должной массы тела.

4. Каковы свойства и побочные эффекты барбитуратов?

Все барбитураты являются производными барбитуровой кислоты. В анестезиологической практике применяются только барбитураты короткого действия. В зависимости от дозы они больше или меньше угнетают ЦНС, вызывают сон и амнезию. Высокая растворимость в жирах обусловливает быстрое начало действия (1 период «рука—мозг», с максимальным эффектом менее 1 мин). Действие препаратов длительного действия и средней продолжительности действия обусловлено метаболизмом. Длительность эффекта препаратов короткого действия обусловлена перераспределением из ЦНС. Чаще всего из последней группы применяют тио-пентал (пентотал) и метогекситал (бревитал).

Тиопентал натрия (пентотал) — типичный представитель барбитуратов, относящийся к подгруппе тиобарбитуратов. Обычно готовится в виде 2,5% раствора (при хранении в холоде его можно использовать в течение недели). Раствор имеет щелочную реакцию (рН=10,5) и может вызвать раздражение вены при введении. Обычно доза для в/в индукции составляет 3-5 мг/кг массы тела. Эффект наступает не более чем через 15 с и длится 5—10 мин. Метаболизм на 99% происходит в печени (10—15% за 1 ч), менее 1% выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения составляет 6—12 ч, возможно замедленное пробуждение и восстановление чувствительности. Примерно 28—30% препарата может обнаруживаться в крови через 24 ч; тиопентал не используется для поддержания общей анестезии, поскольку при введении повторных доз происходит его накопление в организме. Исследования на здоровых добровольцах показали, что способность управлять автомобилем восстанавливается не ранее, чем через 8 ч.

Метогекситал (бревитал) обычно готовят в виде 1% раствора. Его растворимость в жирах и процент ионизированных частиц несколько меньше, чем у тиопентала. В дозе для вводного наркоза (1—2 мг/кг) потеря сознания и скорость восстановления примерно аналогичны таковым у тиопентала. Однако клиренс у метогекситала в 3—4 раза быстрее, а период полувыведения составляет 2—4 ч. Приготовленные растворы сохраняются в течение 6 нед. Полное восстановление функций ЦНС происходит гораздо быстрее, чем после тиопентала.

Барбитураты могут вызывать мышечные подергивания, во время индукции может возникнуть икота, но обычно она выражена не сильно и не требует лечения. Быстрое введение барбитуратов может вызвать угнетение дыхательного центра. Угнетение сердечнососудистой системы возможно только у пожилых людей или на фоне гиповолемии (как и угнетение дыхания, это побочное действие зависит от дозы).

1. Каковы свойства и побочные эффекты пропофола?

Пропофол (диприван) по химической структуре является алкилфенолом (2,6 диизопро-пилфеыол). Это препарат для внутривенного введения, обладающий седативными и гипнотическими свойствами, предназначен для седации, а также для индукции и поддержания общей анестезии. При комнатной температуре он плохо растворим в воде. Препарат представляет собой взвесь в белой эмульсии (смесь соевого масла и яичного желтка), подобно 10% интралину. Он высоко растворим в жирах (объем распределения 2,8 л/кг), что объясняет его способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

Для вводного наркоза используют дозу 2—2,5 мг/кг, что вызывает менее чем через 1 мин потерю сознания, которая длится 4—6 мин. Пропофол быстро перестает действовать за счет перераспределения в жировую ткань и преобразования в печени в неактивные метаболиты, которые выводятся почками. Скорость наступления анестезии приблизительно соответствует таковой у тиопентала и метогекситала, однако некоторые исследования показали гораздо более быстрое пробуждение и восстановление активности после применения пропофола. В послеоперационном периоде у пациентов гораздо меньше выражено угнетение сознания и психомоторной функции, чем при использовании барбитуратов. Значительно реже встречается послеоперационная тошнота и рвота. У 38—90% пациентов в момент введения препарата возникают болевые ощущения. Они могут быть связаны как с самим препаратом, так и со скоростью введения жировой эмульсии. Добавление к раствору 40 мг л идо-каина или предварительное введение небольшой дозы опиоидов может сгладить это побочное действие. Быстрое расширение артериального и венозного русла, а также умеренное отрицательное инотропное действие вызывают снижение артериального давления во время индукции на 20—30%. Эта гипотония чаще проявляется у больных, находящихся в состояние гиповолемии. Избежать гипотонии можно при помощи медленной скорости введения и преинфузии.

1. Каковы свойства и побочные эффекты этомидата?

Этомидат (амидат) — это карбоксилированный имидазол, растворенный в 35% пропилен-гликоле, по своей химической структуре он не похож ни на один из ВА. Обычная доза для индукции составляет 0,2—0,4 мг/кг, что обеспечивает быструю потерю сознания, которая длится от 3 до 12 мин. Степень угнетения ЦНС зависит от дозы, а восстановление психомоторной функции сопоставимо с тиопенталом. Короткая продолжительность действия связана с перераспределением и быстрым превращением (в печени) в неактивные метаболиты угольной кислоты, которые выводятся с мочой. Этомидат становится неактивным в 5 раз быстрее, чем тиопентал, а его период полувыведения в 2—3 раза короче (2—5 ч).

При быстром введении возможно раздражение вены, поскольку этомидат является слабым основанием, растворенным в пропиленгликоле. Мышечные подергивания возможны в результате растормаживания подкорковых структур. Премедикация опиатами может сгладить этот эффект. Часто встречаются тошнота и рвота, поэтому рекомендуется профилактическое применение противорвотных средств.

1. Каковы свойства и побочные эффекты кетамина?

Кетамин (кеталар, каллипсол) — это производное фенилциклидина, существующее в виде рацемической смеси двух изомеров. В 1970 г. он был предложен для вводного наркоза. Его растворимость в 10 раз больше, чем у тиопентала, он вызывает быстрое угнетение ЦНС: сон (наступает в течение 30 с), седацию, амнезию и аналгезию. Доза для индукции анестезии составляет 1—2 мг/кг при в/в введении, при этом эффект длится 5-10 мин. Как вариант возможно внутримышечное введение в дозе 10 мг/кг, при этом эффект длится 3-5 мин. Доза в 4 мг/кг внутримышечно иногда вводится неадекватным пациентам (или детям, с которыми трудно установить контакт) для установки в/в катетера или проведения иных процедур.

Кетамин быстро перераспределяется в мышечную и жировую ткань и метаболизируется в печени до слабоактивного норкетамина. Клиренс зависит от кровотока в печени, а период полувыведения составляет примерно 3 ч. Уникальным свойством кетамина является способность стимулировать сердечно-сосудистую систему, повышая при этом ЧСС, артериальное давление и сердечный выброс, это действие не зависит от дозы. Помимо этого, кетамин расслабляет гладкие мышцы бронхов, что может пойти на пользу больным с ХОБЛ или бронхо-спазмом.

Кетамин часто вызывает яркие реалистичные галлюцинации, ощущение отрешенности от своего тела, иллюзии. Повышается секреторная активность слюнных желез, поэтому рекомендуется предварительное введение антагонистов (таких, как гликопирролат). Кетамин также может взаимодействовать с трициклическими антидепрессантами, что отражается нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы (гипертензия и аритмии). Кетамин повышает внутричерепное давление (ВЧД) и метаболизм головного мозга, и поэтому его не рекомендуют применять у пациентов с повышенным ВЧД.

1. Каковы свойства и побочные эффекты бензодиазепинов?

В анестезиологической практике чаще всего применяются три препарата из этой группы: мидазолам (версед), диазепам (валиум) и лоразепам (ативан). Мидазолам чаще всего применяется для премедикации, седации или вводного наркоза. По химической структуре он является водорастворимым производным имидазолбензодиазепина с седативным и снотворным действием. Помимо этого, мидазолам вызывает антероградную амнезию. Во время инъекции мидазолам попадает в кровь, ее слабощелочная реакция преобразует препарат в жирорастворимую форму. В связи с этим свойством мидазолам меньше всех бензодиазепинов раздражает стенку вены. Мидазолам действует быстро: при в/в введении индукционной дозы в 0,15-0,2 мг/кг потеря сознания происходит в течение 60—90 с. Время действия препарата ограничено перераспределением в периферические ткани, метаболизм в печени играет здесь меньшую роль. Период полувыведения составляет 2,5 ч. Однако у тучных и пожилых людей клиренс и период полувыведения увеличены, что требует коррекции дозы. Восстановление сознания после введения индукционной дозы препарата происходит медленнее, чем у пропофола, этомидата и метогекситала.

Наиболее значимыми побочными эффектами диазепама и лоразепама являются раздражение вен и тромбофлебиты, что связано с использованием органического растворителя (оба препарата нерастворимы в воде). Все бензодиазепины могут вызывать продленную послеоперационную амнезию, седацию и, редко, угнетение дыхания.

1. Как избежать побочного действия бензодиазепинов?

Флумазенил (ромазикон) — первый специфический антагонист бензодиазепинов, ставший доступным для практических врачей. Рекомендуемая доза в 0,2 мг внутривенно вызывает быстрое обратное развитие эффектов бензодиазепинов (седация, угнетение сознания и дыхания). Если желаемый эффект не достигнут в течение 45 с, то вводят дополнительные дозы в 0,2 мг каждые 60 с до достижения эффекта или до общей дозы в 1 мг. Лоразепам обычно требует больших доз флумазенила, чем мидазолам и диазепам. В связи с коротким периодом полураспада флумазенила, который обычно составляет 60 мин (для сравнения: у мидазолама - 1,7-2,5 ч, у диазепама - 26-50 ч, у лоразепама — 11-22 ч), нередко седация развивается вновь. Особенно это характерно для диазепама и, несколько меньше, для лоразепама.

1. Каковы свойства и побочные эффекты опиоидов?

Фентанил (сублимазе) в 100 раз сильнее морфина. Применяемый в дозе 30—100 мкг/кг он начинает действовать через 1—2 мин с максимальным эффектом через 4—5 мин. Фентанил вызывает минимальный выброс гистамина, и поэтому незначительно влияет на сердечно-сосудистую систему (возможна брадикардия), когда применяется только для индукции.

Суфентанил (суфента), структурный аналог фентанила. Он в 5—7 раз сильнее фентанила и действует быстрее. Период полувыведения составляет 2—3 ч, что значительно короче, чем у фентанила, обеспечивает более быстрое пробуждение и более короткое послеоперационное угнетение дыхания. Доза для индукции анестезии составляет 5-13 мкг/кг.

Альфентанил (альфента) — аналог фентанила, но по силе действия в 3—5 раз слабее фентанила. В связи с более низкой жирорастворимостью у него более быстрое наступление эффекта и более короткая продолжительность действия. На организм он действует так же, как и фентанил. В связи с более короткой продолжительностью действия он чаще применяется в амбулаторной анестезиологии, хотя нередко возникает тошнота и рвота, что ограничивает его применение в этой области.

Все опиоиды угнетают дыхание и ЦНС (фентанил < суфентанил < альфентанил), причем этот эффект зависит от дозы. После операции нередко возникает тошнота и рвота, что связано со стимуляцией триггерных хеморецепторов в продолговатом мозге. Помимо этого, они могут вызывать спазм сфинктера Одди — повышается давление в желчном пузыре. Исходя из этого, у пациентов с заболеваниями желчных путей опиоиды должны применяться строго по показаниям, особенно если по ходу операции будет выполняться холангиография. На введение индукционной дозы опиоидов часто возникает мышечная ригидность, этот эффект больше выражен у альфентанила. Недавние исследования показали, что предварительное введение мидазолама уменьшает ригидность. В качестве альтернативы мидазоламу можно рассматривать введение небольших доз недеполяризующих миорелаксантов с сохранением спонтанного дыхания.

**11.** Какие анестетики предпочтительны для амбулаторной анестезии?

Пропофол быстро стал анестетиком выбора для амбулаторной анестезиологии в связи с быстрым началом действия и быстрым восстановлением сознания. Это последнее обстоятельство, а также редкое возникновение тошноты и рвоты позволяют сократить время пребывания пациента в восстановительной палате и увеличивают количество пациентов, оставшихся довольными качеством анестезиологического пособия.

1. Какие ВА рекомендованы к применению при множественной травме или других гиповолемических состояниях?

У пациентов, находящихся в состояние гиповолемии, рекомендуют применять кетамин, поскольку он стимулирует симпатическую нервную систему, повышает частоту сердечных сокращений и вызывает периферическую вазоконстрикцию. Однако у пациентов со сниженными запасами эндогенных катехоламинов этот эффект кетамина может не проявиться. В этом случае на первый план может выйти прямое угнетающее действие кетамина на миокард (которое трудно контролировать), что, в свою очередь, приводит к выраженной гипотонии.

Этомидат также может быть использован как анестетик при травме, поскольку он способен стабилизировать сердечнососудистую систему.

1. Какие анестетики повышают ВЧД, а какие снижают?

Этомидат, тиопентал, пропофол и фентанил снижают ВЧД в связи с уменьшением мозгового кровотока, метаболизма и потребности нервной ткани в кислороде. Кетамин, напротив, повышает ВЧД и потребность головного мозга в кислороде.

14. Каковы особенности применения ВА у детей?

В качестве индукции у детей чаще всего применяется ингаляционный масочный наркоз. В дальнейшем, после установки внутривенного катетера, можно вводить ВА, однако их дозы чаще всего следует увеличить:

Тиопентал: 5-6 мг/кг (у новорожденных 7-8 мг/кг).

Пропофол: 2,5—3,5 мг/кг.