

**НАРКО**

**3**

4. Средства для немигалицидного наркоза	45
4.1. ЛС кратковременного действия (до 15 мин)	47
4.2. ЛС средней продолжительности действия (15-30 мин)	49
4.3. ЛС длительного действия	52

## Введение

Лекарственные препараты, применяемые в анестезиологии, вызывают глубокое угнетение различных физиологических механизмов, т.е. вызывают состояние хирургического наркоза. Оно характеризуется выключением сознания, угнетением чувствительности, в том числе болевой, подавлением рефлекторных реакций, снижением тонуса скелетных мышц. Часто это необходимо выполнить на фоне сопутствующих заболеваний и применения других лекарств. У врача любой другой специальности не возникает необходимости применять лекарственные средства таким образом. Чтобы быть готовым к разрешению таких проблем, необходимо хорошо знать механизмы действия, фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных средств, используемых для наркоза. Это позволит управлять продолжительностью действия препаратов и при необходимости быстро устранить их эффект.

Данное учебное пособие предназначено для самостоятельной подготовки студентов, обучающихся по специальностям высшего образования: лечебное дело, педиатрия, стоматология, фармация. При изучении данной темы у студента должны быть сформированы знания основных лекарственных групп, их фармакотерапевтического действия, общие принципы оформления рецептов и составления рецептурных прописей лекарственных средств, используемых для наркоза; умение использовать различные лекарственные формы при проведении различных видов наркоза, исходя из особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики. Для закрепления изученного материала студентам предложены рецептурные задания и тестовые задания с ответами.

## 1. История открытия средств для наркоза

**Общие анестетики** — это группа лекарственных средств (ЛС), которые при введении в организм различными путями вызывают обратимое угнетение ЦНС, которое проявляется выключением сознания, подавлением всех видов чувствительности, снижением мышечного тонуса, рефлекторной активности при сохранении жизненно важных функций.

История медицины, свидетельствует об использовании анальгетических средств в Древнем Египте, Древней Индии, Древнем Китае, странах Ближнего Востока за несколько тысяч лет до нашей эры. Более полные материалы о способах болеутоления поступили из Древней Греции и Древнего Рима. Найденные при раскопках хирургические инструменты свидетельствуют о том, что хирурги уже тогда выполняли такие операции, как трепанация черепа, камнесечение и др. Хирурги стремились найти средство, которое позволило бы оперировать безболезненно. Было предложено множество способов, но все они были несовершенны.

Основу применяемых тогда болеутоляющих средств составляли настои и отвары растений, среди которых важное место занимали мак, дурман, индийская конопля, корень мандрагоры. Обезболивающие средства вводили различными путями: через кожу (втирание), через прямую кишку, принимали внутрь. Реальные предпосылки для разработки эффективных методов обезболивания начали складываться в конце XVIII в. Определяющее значение имело интенсивное развитие естественных наук, особенно химии и физики. Среди основных открытий того периода было получение кислорода в чистом виде (Джозеф Пристли, 1771) и закиси азота (Джозеф Пристли, 1772). В 1800 г. Хемфори

Деви опубликовал исследования физико-химических свойств закиси азота. Хемфори Деви, испытывая закись азота, наблюдал эйфорию и появление приятных видений, что нередко сопровождалось смехом. В 1881 г. Майкл Фарадей опубликовал аналогичные данные в отношении диэтилового эфира.

Еще более обстоятельные выводы сделал в 1824 г. Генри Хилл Хикман, который обстоятельно изучил наркотический эффект этих соединений.

Началом всей анестезиологии считается 16 октября 1846 г., когда дантист Уильям Мортон во время удаления подчелюстной опухоли впервые с целью обезболивания использовал ингаляционный наркоз эфиром (рис. 1). Вмешательство прошло в полной тишине, что произвело ошеломляющее впечатление на окружающих, привыкших к воплям во время операции. Один из при-

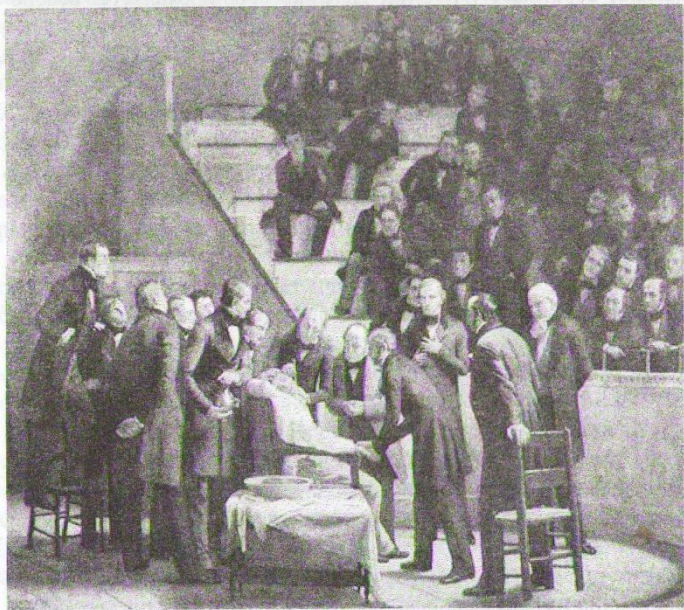


Рис. 1. В Массачусетской общей больнице дантист Уильям Мортон и хирург Джон Коллинз Уоррен произвели удаление сосудистой опухоли подчелюстной области у 20-летнего художника Эдварда Джилберта Эббота.

существовавших на операции — американский хирург Бигелоу, не сдержав своего восторга, воскликнул: "Джентльмены, сегодня я видел кое-что такое, что обойдет весь мир".

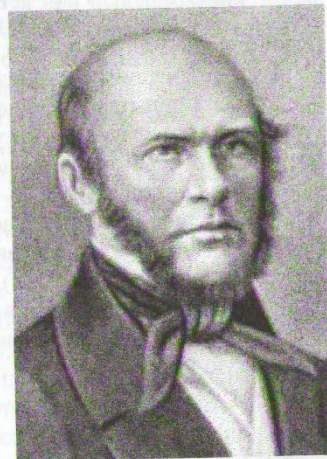
После этого началось триумфальное шествие эфира по всему миру. Уже через 4 месяца после демонстрации Мортон эфирный наркоз применили в России Ф.И.Иноземцев, Н.И.Пирогов и др.

Самый большой вклад в изучение эфирного наркоза на этапе его освоения сделал Н.И.Пирогов. После первого применения у больных он дал эфирному наркозу следующую оценку: «Эфирный пар есть действительно великое средство, которое в известном отношении может дать совершенно новое направление всей хирургии». Давая такую характеристику методу, он одним из первых привлёк внимание хирургов к осложнениям, связанным с наркотизацией.

**Николай Иванович Пирогов (1810-1881)** — великий русский хирург, которому медицина обязана многими важнейшими идеями и методами. Наиболее значительные из них: внедрение в хирургию эксперимента и разработка современной топографической анатомии, что сразу сделало хирургию действительно научной дисциплиной, организация медицинской помощи раненым на войне, в том числе применение наркоза на поле боя, и создание службы медицинских сестёр.

Н.И.Пирогов одним из первых в России применил наркоз эфиром и хлороформом.

Спустя год после открытия эфирного наркоза, в 1847 г., в качестве общего анестетика был использован хлороформ (Джеймсон Симпсон). Он также получил большое распространение во всем мире, порой даже вытесняя эфир, что обуславливалось более мощным наркотическим эффектом, быстрым наступлением сна, простотой применения, невозпламеняемостью. Однако вскоре обнаружили отрицательные свойства хлороформа, большое количество смертельных исхо-



Н.И.Пирогов (1810-1881).



Н.П.Кравков (1865-1924).

Андриус предложил вдыхать закись азота с кислородом. В нашей стране изучением закиси азота занимался С.К.Кликович. Н.П.Кравков, российский фармаколог, один из основоположников отечественной фармакологии, основатель научной школы, член-корреспондент РАН, профессор Военно-медицинской академии, в 1902 г. предложил проводить наркотизацию с помощью гедонала (неингаляционный анестетик).

В 1926 г. на смену гедоналу пришёл авертин. В 1927 г. была предпринята попытка использовать перноктон — первый барбитурат. Наиболее значительный успех был достигнут с появлением производных барбитуровой кислоты — натрия эвипана (1932 г.) и тиопентала натрия (1934 г.).

Накопление знаний в области физиологии, патофизиологии, фармакологии, биохимии позволило синтезировать такие препараты, как фторотан (1956 г.), метоксифлуран (1959 г.), натрия оксибутират (1960 г.), кетамин (1965 г.), пропофол (1989 г.), севофлуран (1990 г.), а затем внедрить их в широкую анестезиологическую практику.

дов, в связи с чем он был постепенно вытеснен из применения. В 50-х годах XX в. вновь возникла волна интереса к хлороформу, т.к. было установлено, что при использовании этого препарата совместно с кислородом (а не с воздухом) токсичность его значительно меньше. Но вскоре обнаружилось его отрицательное влияние на печень, в связи с чем он был окончательно исключён из арсенала анестезиологии.

В 1863 г. внимание хирургов вновь было привлечено к закиси азота. Однако широкое применение в практике началось лишь в 1868 г., когда Эмунд

## 2. Определение, стадии наркоза

**Общее обезболивание, или наркоз** — это состояние организма, которое характеризуется временным выключением сознания человека, его болевой чувствительности и рефлексов, а также расслаблением мышц скелетной мускулатуры, вызванное воздействием наркотических анальгетиков на ЦНС. В зависимости от путей введения наркотических веществ в организм выделяют ингаляционный и неингаляционный наркоз.

При введении в организм общих анестетиков установлена закономерная стадийность в клинической картине общей анестезии, которая наиболее чётко проявляется при использовании эфира. Проявления наркотизации другими анестетиками развиваются аналогично, но их разделение по стадиям менее выражено. Знание клинической картины стадий помогает анестезиологу при проведении общей анестезии. Из предложенных классификаций клинического течения эфирного наркоза наиболее широкое распространение получила классификация А.Гведела. В нашей стране она модифицирована И.С.Жоровым, который предложил вместо агональной стадии выделять стадию пробуждения (рис. 2).

*Первая стадия* — стадия анальгезии — начинается через 3-8 мин от начала ингаляции эфиром при концентрации во вдыхаемом воздухе 1,5-2,0% по объёму. В крови концентрация при этом колеблется в пределах 0,18-0,30 г/л. Для этой стадии характерно постепенное угнетение сознания: происходит потеря ориентации, речь становится бессвязной, наступает сонливость. Кожа лица гиперемирована, зрачки исходной величины или расширены, реагируют на свет. Частота пульса увеличена, АД несколько повышено. Дыхание учащено, неравномерно. Тактильная и температурная

Показатель	I стадия – аналгезия	II стадия – возбуждение	III стадия – толерантная				IV стадия – пробуждение	Передозировка
			1	2	3	4		
Сознание	■							
Дыхание	диафрагмальное							
	реберное							
Пульс								
АД								
Окраска кожи	Нормальная	Ярко-красная	Красная	Розовая	Розовая	Бледная	Розовая бледная	Бледно-цианотическая
Миотонус	скелетный							
	абдоминальный							
Движение глазного яблока								
Величина зрачка	с M							
	без M							
Веки	Закрытые	Крепко сжаты	Закрываются	Полуоткрыты	Открыты	Широко открыты	Переменно полуоткрыты или закрыты	Широко открыты
Рефлекс с век								
Рефлекс с конъюнктивы								
Роговичный рефлекс								
Реакция зрачка на свет								
Глотательный рефлекс								
Рвотный рефлекс								
Секреция								
Концентрация эфира в венозной крови, мг%	18-30	70-90	90-110	110-120	140-180			

Рис. 2. Схема течения эфирного наркоза по Гведелю.

чувствительность сохранены, болевая чувствительность ослаблена, что позволяет проводить кратковременные манипуляции. Средняя продолжительность этой стадии 6-8 мин.

*Вторая стадия* — стадия возбуждения — начинается сразу после потери сознания и длится 1-7 мин. Концентрация эфира в крови составляет 0,3-0,8 г/л. Характеризуется речевым и двигательным возбуждением. Кожа гиперемирована, веки сомкнуты, зрачки расширены, фотореакция сохранена.

Появляются слезотечение, плавающие движения глазных яблок. Ресничный рефлекс отсутствует. Мышцы напряжены, наблюдается тризм. Кашлевой и рвотный рефлексы усилены. При стимуляции гортани и глотки возможен ларингоспазм. Пульс частый, АД повышено. Дыхание частое, аритмичное. Во время этой стадии может развиваться фибрилляция желудочков сердца; иногда отмечаются непроизвольное мочеиспускание, рвота. В этой стадии необходимо увеличить подачу эфира.

*Третья стадия* — хирургическая, в которой выделяют четыре уровня. Наступает через 15-20 мин после начала наркоза при концентрации эфира во вдыхаемой смеси 4-10% по объёму, в крови — 0,9-1,2 г/л.

Первый уровень хирургической стадии (III1) — уровень движения глазных яблок. Он характеризуется тем, что на фоне спокойного сна ещё сохраняются мышечный тонус, гортанно-глоточные рефлексы. Дыхание ровное, несколько учащенное. Пульс учащен, АД на исходном уровне. Отмечаются медленные движения глазных яблок, зрачки сужены, реагируют на свет, роговичный рефлекс сохранен.

Второй уровень (III2) — уровень роговичного рефлекса. Глазные яблоки фиксированы, исчезает роговичный рефлекс, зрачки сужены, фотореакция сохранена. Гортанный и глоточный рефлексы отсутствуют. Мышечный тонус снижен. Дыхание ровное. Пульс и АД на исходном уровне. Кожа розовая, слизистые влажные.

Третий уровень (III3) — уровень расширения зрачка. Появляются признаки токсического действия анестетика. Зрачок расширяется, фотореакция ослаблена, появляется сухость роговицы. Кожа бледно-розовая. Мышечный тонус снижен. Дыхание становится диафрагмальным, учащенным. Пульс учащается, АД снижается (следует снизить подачу эфира, т.к. имеет место передозировка!).

Четвёртый уровень (Ш4) — уровень диафрагмального дыхания. Является признаком передозировки и не должен допускаться в клинической практике. Характерно резкое расширение зрачков, отсутствие фотореакции. Сохраняется только диафрагмальное дыхание — поверхностное, аритмичное. Кожа бледно-цианотичная. Пульс частый, нитевидный, АД резко снижено. В случае продолжения поступления анестетика происходит дальнейшее угнетение дыхания и кровообращения и развивается терминальное состояние.

*Четвёртая стадия* — стадия пробуждения. Она наступает после прекращения поступления анестетика и характеризуется постепенным восстановлением рефлексов, мышечного тонуса, чувствительности и сознания в обратном порядке.

Приведённая последовательность стадий наркоза справедлива лишь в качестве общей схемы и при использовании эфира. При применении внутривенных анестетиков стадия возбуждения практически отсутствует. Особенности течения анестезии при использовании различных анестетиков будут изложены далее.

**Базисный наркоз (базис-наркоз)** — вид общей анестезии, при котором до или совместно со средством главного наркоза вводят анестетическое средство для снижения дозы основного наркотического препарата с целью уменьшения побочных действий. Например, наркоз смесью фторотана и закиси азота.

**Комбинированный наркоз** — использование на протяжении операции различных средств для наркоза или сочетание их с веществами, избирательно действующими на некоторые функции организма. Например, для выключения сознания используется внутривенный анестетик пропофол, с целью анальгезии — наркотический анальгетик фентанил, для расслабления скелетной мускулатуры — миорелаксант антидеполяризующего действия пипекурония бромид.

Потенцированным называется такой наркоз, когда наркотические вещества комбинируются с веществами другого типа действия, усиливающими действие наркотиков, в результате чего расход наркотического вещества резко сокращается и уменьшается возможность развития нежелательных побочных явлений. Например, нейролептанальгезия, когда нейролептик дроперидол усиливает действие наркотического анальгетика фентанила.

### 3. Механизмы действия средств для наркоза (теории наркоза)

Средства для наркоза угнетают все возбудимые ткани, включая центральные нейроны, миокард, гладкую и скелетную мускулатуру. Однако ткани обладают разной чувствительностью к общим анестетикам. Наиболее чувствительны к ним участки головного мозга, ответственные за сознание человека, поэтому существует возможность использовать наркотические средства в концентрации, вызывающей потерю сознания без угнетения жизненно важных центров (дыхательного, вазомоторного) и миокарда.

На макроскопическом уровне не существует единой области мозга, где реализуют свое действие все анестетики. Анестетики влияют на ретикулярную формацию, кору больших полушарий головного мозга, клиновидное ядро, обонятельную кору и гиппокамп. Анестетики также подавляют передачу возбуждения в спинном мозге, особенно на уровне вставочных нейронов задних рогов, опосредующих передачу боли. Различные компоненты анестезии обусловлены влиянием анестетиков на разных уровнях ЦНС. Например, утрата сознания и амнезия обусловлены действием анестетиков на кору больших полушарий, тогда как подавление целенаправленной реакции на боль — влиянием на ствол головного мозга и спинной мозг.

На микроскопическом уровне общие анестетики значительно нарушают синаптическую передачу возбуждения. Анестетики вызывают депрессию возбуждения как на пре-, так и на постсинаптическом уровне.

В настоящее время нет теории наркоза, чётко определяющей механизм наркотического действия анестезирующих веществ. Для

Наркоз базисный (n. basalis; син. базис-наркоз) Н., при котором до или одновременно с основным наркотическим средством вводят другое (неингаляционное) наркотическое средство с целью уменьшения дозы первого.

объяснения феномена наркоза выдвигалось большое количество теорий, многие из которых не выдержали проверки временем и представляют сугубо исторический интерес. В хронологическом порядке основные теории могут быть представлены в следующем виде:

- коагуляционная теория Клода Бернара (1875 г.);
- липоидная теория Мейера и Овертона (1899-1901 гг.);
- окислительно-восстановительная теория Варбурга (1911 г.) и Ферворна (1912 г.);
- адсорбционная теория (пограничного напряжения) Траубе (1904-1913 гг.) и Варбурга (1914-1918 гг.);
- теория водных микрокристаллов Полинга (1961 г.);
- мембранная теория.

### 3.1. Коагуляционная теория Бернара

Предпосылкой для нее явилось свойство диэтилового эфира и хлороформа вызывать своеобразное свертывание внутриклеточного белка с образованием зернистости в протоплазме. Эти значительные изменения в структуре клетки и рассматривались в качестве основной причины нарушения ее функции. Однако позже выяснилось, что отмеченные изменения возникают лишь при концентрациях анестетиков в тканях, значительно превосходящих уровень, достигаемый в клинических условиях.

### 3.2. Липоидная теория

Эта теория была основана на двух установленных к тому времени фактах:

- значительной липофильностью использовавшихся тогда наркотических веществ;
- высоком содержании липидов в нервных клетках.

Эту теорию поддерживает закон Мейера—Овертона: мощность анестетика находится в прямой зависимости от его жирорастворимости. Считалось, что анестетики растворяются в фосфолипидах мембран, изменяя их физические свойства (текучесть, объем, поверхностное натяжение), что влияет на степень упорядоченности внутри мембраны. Изменение физических свойств фосфолипидов мембраны оказывает вторичное воздействие на мембранные белки, изменяя их конформацию и, следовательно,

активность. Эти изменения снижают или полностью ингибируют высвобождение нейротрансмиттеров, или же так увеличивают объем и толщину липидного слоя, что ионные каналы теряют способность эффективно функционировать.

### 3.3. Окислительно-восстановительная теория Варбурга и Ферворна

В соответствии с ней торможение функции ЦНС при насыщении анестетиками возникает в результате нарушения энергетики клеток, что развивается в результате ингибирующего влияния анестетиков на ферментные комплексы, занимающие ключевое место в обеспечении окислительно-восстановительных процессов в клетке.

### 3.4. Адсорбционная теория

Согласно этой теории анестетики вызывают изменения на границе водной и липопротеиновой фаз мембраны нервных клеток. Исследования в этом направлении показали, что анестетики обладают свойством снижать поверхностное натяжение на границе между липоидной оболочкой клетки и окружающей ее жидкостью. Следствием такого влияния является повышение проницаемости мембраны вообще и для молекул анестетиков в частности и изменение физиологии нервной клетки.

### 3.5. Теория водных микрокристаллов Полинга

Анестетики в водном растворе образуют своеобразные кристаллы, препятствующие перемещению катионов через мембрану клетки, и тем самым блокируют процесс деполяризации и формирования потенциала действия в нейронах.

### 3.6. Мембранная теория

Анестетики вызывают изменение физико-химических свойств клеточных мембран, нарушается связь липидов с семейством быстрых нейротрансмиттерных каналов. Например, ингаляционные анестетики через активацию лигандзависимых калиевых каналов



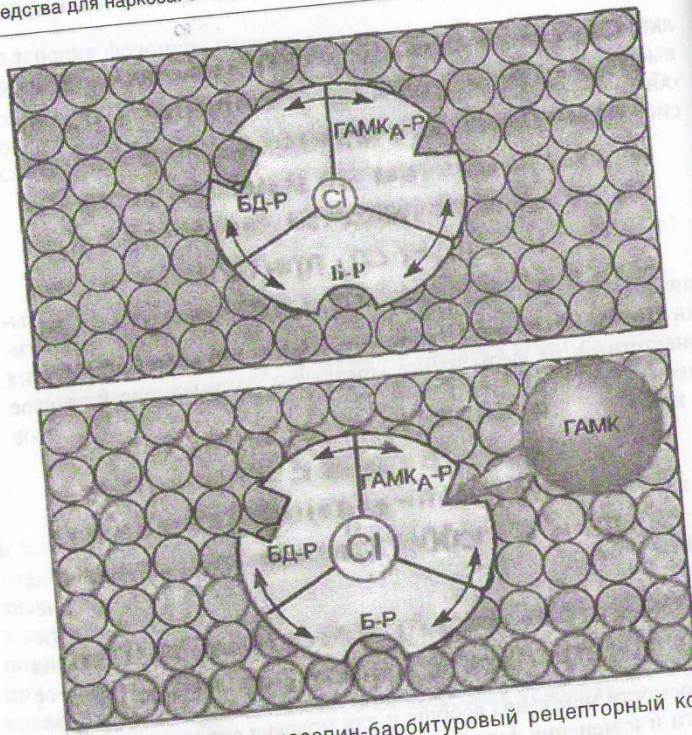


Рис. 3. ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-барбитуровый рецепторный комплекс.

вызывают гиперполяризацию мембран, тем самым оказывая ингибирующие действие.

В последние десятилетия появились сведения о том, что первичной молекулярной мишенью практически всех ингаляционных анестетиков (летучие жидкости) и неингаляционных средств для наркоза (за исключением кетамина) является ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-барбитуровый рецепторный комплекс (рис. 3).

В терапевтических концентрациях анестетики прямо активируют ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, в результате чего в нейронах открываются хлорные каналы, увеличивается поступление ионов хлора внутрь нейрона, развивается гиперполяризация мембраны, что усиливает тормозные эффекты. В концентрациях ниже терапевтических анестетики повышают аффинитет ГАМК к ГАМК<sub>A</sub>-рецепторам, что также усиливает тормозные эффекты.

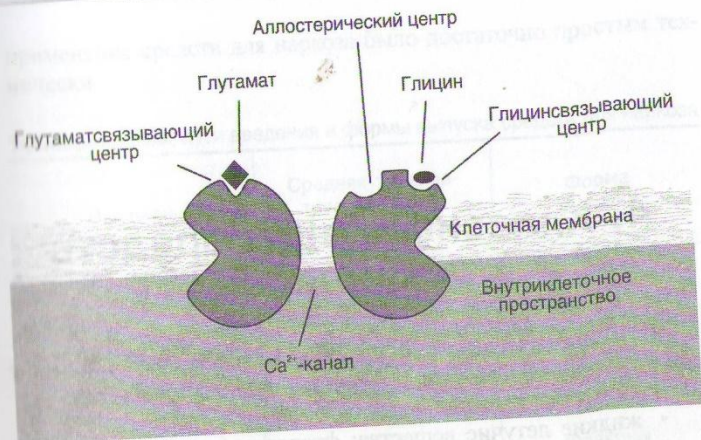


Рис. 4. NMDA-рецептор.

Механизм действия кетамина, ксенона и закиси азота связан с тем, что они являются антагонистами глутаматных NMDA-рецепторов (рис. 4).

Глутамат является возбуждающей аминокислотой ЦНС. При блокаде анестетиками NMDA-рецепторов не происходит взаимодействие глутамата с рецептором, вследствие этого закрываются ионные каналы, снижается проницаемость нейронов для катионов, особенно для Ca<sup>2+</sup>, что приводит к торможению ЦНС.

## 4. Классификация средств для наркоза

В основе классификации препаратов общей анестезии лежит способ их введения — ингаляционный или внутривенный:

### I. Средства для ингаляционного наркоза:

- жидкие летучие вещества: фторотан (галотан), энфлуран (этран), изофлуран (форан), севофлюран (севоран), эфир для наркоза (диэтиловый эфир);
- газообразные вещества: азота закись, ксенон.

### II. Средства для неингаляционного наркоза:

- кратковременного действия (до 15 мин): пропанидид, кетамин, бриетал, диприван;
- средней продолжительности действия (20-30 мин): тиопентал натрия, гексенал;
- длительного действия (60-90 мин): натрия оксибутират.

К средствам для наркоза предъявляются определенные требования. Идеальный анестетик должен обеспечивать плавное введение в наркоз, по возможности без стадии возбуждения, и достаточно быстрое выведение из него. При использовании анестетика должна быть хорошая управляемость глубиной наркоза. Идеальный анестетик должен обладать широким терапевтическим диапазоном — диапазон между концентрацией, в которой препарат вызывает наркоз, и его минимальной токсической концентрацией, при которой наступает угнетение жизненно важных центров ствола мозга. О терапевтической широте средств для ингаляционного наркоза судят по их концентрации во вдыхаемом воздухе, а средств для неингаляционного наркоза — по вводимым дозам (табл. 1). Чем больше терапевтическая широта, тем безопаснее препарат. У идеального анестетика побочные эффекты должны отсутствовать или быть минимальными. Анестетик не должен быть взрыво- или пожароопасным. Желательно, чтобы

применение средств для наркоза было достаточно простым технически.

Таблица 1. Дозы, пути введения и формы выпуска средств для наркоза

Название	Средняя терапевтическая доза, путь введения	Форма выпуска
<b>Средства для ингаляционного наркоза</b>		
Фторотан (Phthorothanum)	3-4 об.% — для введения в наркоз; 0,5-2 об.% — для поддержания анестезии	Флаконы по 50 мл
Севофлуран (Bevoflurane)	8 об.% — введение в наркоз; 1-2 об.% — для поддержания анестезии	Флаконы по 100 и 250 мл
Азота закись (Nitrogenium oxydulatum)	70-80 об.%	Металлические баллоны
Ксенон (Xenon)	60-80 об.%	Металлические баллоны
<b>Средства для неингаляционного наркоза</b>		
Пропанидид (Propanidide)	0,005-0,01 г/кг внутривенно	Ампулы по 10 мл 5% раствора
Тиопентал натрия (Thiopentalum natrium)	0,4-0,6 г внутривенно	Флаконы по 0,5 и 1 г
Пропофол (Propofol)	4-12 мг/кг/ч внутривенно	1% водная (изотоническая) эмульсия в ампулах по 20 мл
Натрия оксибутират (Natrii oxybutyras)	0,07-0,12 г/кг внутривенно; 0,1-0,2 г/кг внутрь	Порошок; ампулы по 10 мл 20% раствора; 5% сироп во флаконах по 400 мл
Кетамин гидрохлорид (Ketamini hydrochloridum)	0,002 г/кг внутривенно	Флаконы по 20 мл; ампулы по 2,5 и 10 мл 5% раствора

## 5. Средства для ингаляционного наркоза

Для ингаляционного наркоза (табл. 2) применяют летучие жидкости (фторотан, эфир и др.), легко переходящие в парообразное состояние, а также газообразные вещества (закись азота). Используют специальные наркозные аппараты, позволяющие создать во вдыхаемом воздухе необходимую концентрацию вещества.

Поступив из испарителя в дыхательный контур, анестетик преодолевает ряд промежуточных "барьеров", прежде чем достигает мозга (рис. 5).

При введении ингаляционных анестетиков в дыхательный контур сначала растёт их концентрация (ПД) во вдыхаемой газовой смеси ( $F_i$ ). Затем анестетик поступает в альвеолы, растёт альвеолярная концентрация ( $F_A$ ), и он путем диффузии поступает из лёгких в кровь. Далее наступает состояние общей анестезии, при которой ПД анестетика в тканях ЦНС уравнивается с его

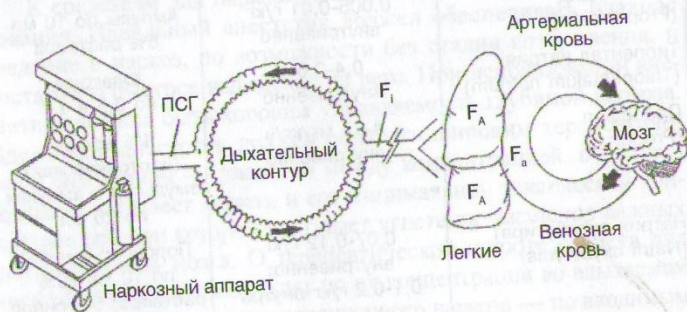


Рис. 5. "Барьеры" между наркозным аппаратом и головным мозгом. ПСГ — поток свежего газа;  $F_A$  — фракционная альвеолярная концентрация;  $F_i$  — фракционная концентрация анестетика во вдыхаемой смеси;  $F_a$  — фракционная концентрация анестетика в артериальной крови.

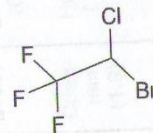
альвеолярной концентрацией. На интенсивность поступления анестетика из альвеол в кровь влияют три фактора: растворимость анестетика в крови, альвеолярный кровоток и разница ПД анестетика в альвеолярном газе и венозной крови. Когда низко-растворимые анестетики (закись азота) диффундируют из лёгких в кровь, требуется всего несколько молекул и, соответственно, немного времени для повышения его ПД. Наоборот, в случае хорошо растворимых анестетиков (галотан) для значительного повышения ПД нужно больше молекул и, следовательно, больше времени. Таким образом, чем меньше растворимость анестетика в крови, тем быстрее анестетик поступает из альвеол в кровь, тем быстрее возрастает его ПД в альвеолах. Чем выше альвеолярное ПД, тем выше ПД анестетика в крови и, в конечном счете, в головном мозге, что и определяет быстрое наступление анестезии.

Пробуждение после анестезии зависит от снижения концентрации анестетика в тканях головного мозга. Элиминация анестетика происходит через лёгкие, а также путем биотрансформации в печени и чрезкожной диффузии. Биотрансформация незначительно влияет на скорость снижения ПД анестетика в альвеолах. Биотрансформация осуществляется под действием микросомальных ферментов печени (особенно CYP 1E1). В наибольшей степени подвергаются метаболизму высоко-растворимые анестетики. Диффузия анестетика через кожу незначительна.

Выведение через легкие является самым важным путём элиминации ингаляционных анестетиков.

### 5.1. Жидкие летучие вещества

#### Фторотан (галотан)



Относится к фторсодержащим алифатическим соединениям. Представляет собой бесцветную летучую жидкость. Хранится в герметичных флаконах тёмного цвета, потому что легко раз-

Таблица 2. Сравнительная характеристика средств для ингаляционного наркоза

Препарат	Актив-ность <sup>1</sup>	Скорость индукции и выхода из наркоза <sup>2</sup>	Мио-ре-лак-сация	Влияние на дей-ствие антидепо-ляризую-щих мио-релаксан-тов	Органотропность	Влияние на сердечно-сосудистую систему и дыхание	Раздра-жающее дей-ствие на слизистую оболочку дыха-тельных путей	Опасность в пожар-ном отно-шении
Фторотан	Высо-кая (0.75)	Средняя (2.4)	Хоро-шая	Усиливает	Угнетение мио-карда; сенсби-лизация адрено-рецепторов мио-карда к действию катехоламинов; возможно нару-шение функции печени	Гипотензия; брадикардия; угнетение дыхания	-	-
Энфлуран	Высо-кая (1.6)	Высокая (1.9)	Очень хоро-шая	Усиливает	То же	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	-	-
Изофлуран	Высо-кая (1.2)	Высокая (1.4)	Хоро-шая	Усиливает	Практически не оказывает влияние на внутренние органы	Возможна тахикардия; небольшая гипотензия; угнетения дыхания	-	-

Сево-флуран	Высо-кая (1.7-2.05)	Высокая (0.68)	Хоро-шая	Усиливает	То же	То же	-	+
Десфлуран	Сред-няя (6.0)	Очень высокая (0.47)	Хоро-шая	Усиливает	То же	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	+	+
Закись азота	Низкая (100)	Очень высокая (0.47)	Не вы-зывает	Не влияет	То же	-	-	Не горит, но горение поддержи-вает
Эфир для наркоза	Сред-няя (1.9)	Низкая (12.0)	Хоро-шая	Усиливает	Преходящее угнетение функции почек	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	+++	+

**Примечание.** <sup>1</sup>В скобках — МАК препаратов, в которой они у 50% пациентов устраняют двигательную реакцию на боль (например на разрез кожи) (об. %). Чем меньше МАК, тем выше активность препарата. <sup>2</sup>В скобках дано значение коэффициента распределения препарата в крови/газе. Чем меньше значение коэффициента (и соответственно растворимости препарата в крови), тем выше скорость индукции и выхода из наркоза. Плюс — наличие эффекта; минус — его отсутствие.

рушается на свету. Смесь фторотана с кислородом или воздухом не воспламеняется и не взрывоопасна.

#### **Фармакологические свойства**

Характеризуется высокой наркотической активностью (в 3-4 раза превосходит эфир). Вызывает быстрое введение в анестезию (через 3-5 мин) без или с минимальным проявлением стадии возбуждения. Введение в анестезию начинают с подачи галотана в концентрации 0,5 об.% (с кислородом), затем постепенно увеличивают концентрацию паров галотана в смеси до 2-4 об.%. Обычная поддерживающая концентрация 0,5-2,0 об.%. Концентрация в крови 7-12 об.% соответствует хирургической стадии общей анестезии. МАК для взрослых при смеси с кислородом составляет 0,77 об.%. Наркоз фторотаном легко управляем. При прекращении вдыхания препарата больной просыпается через 5-10 мин.

Обладает анальгезирующим и миорелаксирующим действием (не создает достаточного расслабления мускулатуры, в связи с чем обязательно требуется дополнительное применение миорелаксантов).

#### **Влияние на систему дыхания**

Фторотан угнетает дыхание. При использовании фторотана дыхание становится частым и поверхностным. Влияние фторотана на вентиляцию обусловлено как центральными (депрессия дыхательного центра продолговатого мозга), так и периферическими (угнетение функции межрёберных мышц) механизмами. Фторотан угнетает реакцию дыхательного центра на гиперкапнию и гипоксию. Фторотан — мощный бронходилататор за счет снижения холинергического тонуса. Фторотан подавляет индуцированную гистамином бронхоконстрикцию и поэтому может быть полезен при сопутствующей бронхиальной астме. Фторотан подавляет мукоцилиарный клиренс в дыхательных путях. Следовательно, он повышает риск возникновения ателектазов и пневмоний в послеоперационном периоде. Не раздражает дыхательных путей, снижает секрецию слюнных и бронхиальных желез. Угнетает кашлевой и рвотный рефлексы.

#### **Влияние на сердечно-сосудистую систему**

Повышает тонус *n. vagus*, вызывает брадикардию (предупреждается введением атропина). В результате угнетения со-

судодвигательного центра и блокады ганглиев симпатической нервной системы, а также прямого миотропного влияния фторотан расширяет артерии кожи и мышц, снижает АД. Фторотан угнетает сократимость миокарда за счёт влияния препарата на натрий-кальциевый обмен. Снижается захват внутриклеточного кальция. Фторотан усиливает чувствительность кардиомиоцитов к катехоламинам за счет сенсibilизации адренорецепторов. Повышается вероятность развития аритмий. Этот феномен обусловлен влиянием фторотана на проводимость медленных кальциевых каналов. В связи с этим на фоне фторотанового наркоза введение адреналина, норадrenalина и эфедрина противопоказано. Если возникает необходимость в прессорных веществах, то следует применять мезатон.

#### **Влияние на ЦНС**

Фторотан — это церебральный вазодилататор, он снижает сопротивление сосудов головного мозга и повышает мозговой кровоток. Анестетик подавляет ауторегуляцию мозгового кровообращения, повышает ВЧД, снижает потребность мозга в кислороде.

#### **Нервно-мышечная проводимость**

Фторотан вызывает миорелаксацию и потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов. В реализации этого эффекта участвуют как центральные, так и периферические механизмы. Галогензамещённые анестетики подавляют активность ЦНС, угнетают пресинаптическое высвобождение ацетилхолина и могут вызывать десенситизацию постсинаптических N-холинорецепторов.

#### **Метаболизм**

Приблизительно 20-25% галотана под воздействием CYP 2E1 подвергается метаболизму до трифторуксусной кислоты, хлора и брома. Эти метаболиты медленно выделяются с мочой: после длительной анестезии ионы брома можно обнаружить в организме спустя еще несколько недель, и их концентрация может быть достаточно высокой, чтобы вызвать значительное угнетение сознания в послеоперационном периоде. Если в печени активно протекают окислительные процессы, то дефторирование галотана крайне незначительно или вообще не происходит, так что ионы фтора не образуются. Напротив, в условиях гипоксии

в печени начинает преобладать восстановительный метаболизм галотана, и при этом образуются ионы фтора и другие восстановленные метаболиты (хлортрифтор-этан и хлордифторэтилен), которые в конъюгированной форме выделяются с мочой. Следовательно, в зависимости от напряжения кислорода в гепатоцитах метаболизм галотана может быть либо окислительным, либо восстановительным.

#### *Побочное действие*

Со стороны ЦНС: после пробуждения возможны головная боль, тремор; повышение ВЧД.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, брадикардия, нарушения сердечного ритма.

Со стороны пищеварительной системы: нарушение функции печени вплоть до развития желтухи, гепатита, некроза гепатоцитов, особенно при повторных введениях; после пробуждения возможна тошнота.

Прочие: в отдельных случаях возможно развитие злокачественной гипертермии.

#### *Показания для применения*

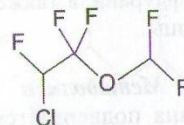
Фторотан получил широкое распространение в анестезиологии. Ингаляционная общая анестезия при больших и малых хирургических вмешательствах, диагностических процедурах у различных категорий больных (в том числе с хроническими obstructивными заболеваниями лёгких, бронхиальной астмой и сахарным диабетом).

#### *Противопоказания*

Гиперчувствительность, желтуха, злокачественная гипертермия (в анамнезе на фоне галотана), заболевания печени, внутричерепная гипертензия, необходимость локального применения эпинефрина в операционном поле (высок риск развития аритмии); феохромоцитома, гипертиреоз, гиперкатехоламинемия, печёночная недостаточность, артериальная гипотензия, аритмия, миастения, применение галотана для общей анестезии менее 3 месяцев назад, беременность (1 триместр), период родов и ранний послеродовой период.

С осторожностью — при приёме сердечных гликозидов.

### Энфлуран



Галогенированный эфир со слабым сладковатым эфирным запахом. Представляет собой структурный изомер изофлурана. Является бесцветной летучей жидкостью. Смесь энфлурана с кислородом или воздухом не воспламеняется и не взрывоопасна.

#### *Влияние на систему дыхания*

Энфлуран угнетает дыхание сильнее, чем другие современные фторзамещённые анестетики. Энфлуран способствует развитию выраженной депрессии дыхания. Угнетает реакцию вентилиции на гиперкапнию и гипоксию, ухудшает мукоцилиарный клиренс и вызывает бронходилатацию.

#### *Влияние на сердечно-сосудистую систему*

Энфлуран угнетает сократимость миокарда. В большей степени, чем фторотан, расширяет периферические сосуды, что приводит к снижению АД и рефлекторной тахикардии. Энфлуран значительно слабее галотана сенсibiliзирует миокард к действию катехоламинов, поэтому риск желудочковых аритмий при подкожном или местном применении адреналина невелик.

#### *Влияние на ЦНС*

Энфлуран повышает мозговой кровоток и ВЧД, усиливает образование цереброспинальной жидкости и затрудняет ее всасывание. В высокой концентрации (приблизительно 3%) энфлуран вызывает судорожную активность на ЭЭГ, особенно на фоне гипоксии, обусловленной гипервентиляцией. У детей могут развиваться пароксизмы генерализованной электрической активности, напоминающие большие эпилептические припадки. У взрослых чаще наблюдают очаговую судорожную активность.

#### *Нервно-мышечная проводимость*

Энфлуран вызывает расслабление скелетных мышц и усиление действия недеполяризующих миорелаксантов. В этом от-

ношении он мощнее фторотана. Этот феномен обусловлен центральным действием энфлурана, а также периферическим влиянием на скелетные мышцы.

#### Метаболизм

Около 2% энфлурана подвергается биотрансформации в печени. Метаболизм энфлурана зависит от активности изофермента CYP 2E1. Основными метаболитами энфлурана являются двуокись углерода, диформетокен-дифторуксусная кислота, неорганические фтор и хлор. Известно, что высокая концентрация фтора в плазме (>40 мкмоль/л) вызывает обратимую нефропатию и резистентную к АДГ полиурию.

#### Побочное действие

Со стороны дыхательной системы: возможно угнетение дыхания, в отдельных случаях бронхоспазм.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможна артериальная гипотензия.

Со стороны пищеварительной системы: в отдельных случаях изменение активности печёночных ферментов и нарушение функции печени.

Со стороны ЦНС: при применении энфлурана в высоких концентрациях или наличии гипоксии возможны судороги.

Прочие: в отдельных случаях злокачественная гипертермия.

В послеоперационном периоде возможны озноб, тошнота, рвота.

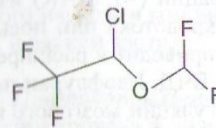
#### Показания для применения

В качестве средства для ингаляционного наркоза в комбинации с кислородом или со смесью кислорода и закиси азота; в качестве анальгезирующего компонента при родах.

#### Противопоказания

Известная или предполагаемая генетическая предрасположенность к злокачественной гипертермии; повышенная чувствительность к энфлурану.

### Изофлуран



Изомер энфлурана, но значительно отличается от него по физико-химическим характеристикам. Прозрачная, бесцветная, невоспламеняющаяся жидкость.

#### Влияние на систему дыхания

Изофлуран вызывает депрессию дыхания: слабее, чем энфлуран, но сильнее, чем галотан. Изофлуран угнетает реакцию дыхательного центра на гиперкапнию и гипоксию в той же степени, что и фторотан. Изофлуран обладает несколько эфирным запахом; он раздражает верхние дыхательные пути, но не вызывает бронхоконстрикции неизменённых бронхов. Изофлуран является слабым бронходилататором и вызывает обратимое угнетение продукции слизи в дыхательных путях.

#### Влияние на сердечно-сосудистую систему

В отличие от энфлурана и галотана изофлуран оказывает весьма слабое непосредственное воздействие на сердце, значительно уменьшает сократительную способность миокарда и ударный объём. Изофлуран является мощным вазодилататором и снижает АД. Каротидный барорефлекс частично сохраняется. Вследствие этого возрастает рефлекторная симпатическая активность, приводящая к тахикардии, позволяющей поддерживать сердечный выброс на уровне выше исходного. В большинстве случаев изофлуран поддерживает или усиливает артериальное давление, что улучшает оксигенацию тканей. Изофлуран не вызывает значительной сенсibilизации миокарда к катехоламинам. Изофлуран является мощным коронарным вазодилататором, и было высказано предположение, что он может вызывать феномен обкрадывания (неблагоприятное перераспределение кровотока из плохо кровоснабжаемых участков миокарда в хорошо кровоснабжаемые).

### **Влияние на ЦНС**

В низкой концентрации (<1 МАК) изофлуран не вызывает увеличения мозгового кровотока или повышения ВЧД. В более высокой концентрации приводит к расширению сосудов головного мозга и повышению ВЧД. Изофлуран не вызывает значительного нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, а также реакции мозговых сосудов на изменение  $CO_2$ , что позволяет широко использовать его при нейрохирургических вмешательствах. Изофлуран подавляет биоэлектрическую активность коры головного мозга (вплоть до появления изолинии) и не вызывает появления судорожной активности.

### **Нервно-мышечная проводимость**

Изофлуран вызывает расслабление скелетных мышц и усиление действия недеполяризующих миорелаксантов. Этот феномен вызывается как центральным действием, так и периферическим влиянием на скелетные мышцы. В этом отношении он приблизительно равен по силе энфлурану, десфлурану и севофлурану. Он вызывает расслабление матки; тем не менее в низкой концентрации (0,50-0,75%) его применяют для выключения сознания во время кесарева сечения.

### **Метаболизм**

Изофлуран элиминируется из организма преимущественно в неизменённом виде; приблизительно 0,2% подвергается метаболизму под действием изофермента CYP 2E1. Основные метаболиты — трифторуксусная кислота, ионы фтора и небольшое количество других фторированных соединений. Максимальная концентрация неорганического фтора составляет 5 мкмоль/л и даже в присутствии индукторов печёночных ферментов никогда не достигает уровня, способного вызвать повреждение почек.

### **Побочное действие**

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны нарушения сердечного ритма, артериальная гипотензия.

Со стороны лабораторных показателей: рост количества лейкоцитов даже при отсутствии хирургического стресса.

Со стороны системы дыхания: возможно угнетение дыхания.  
В период пробуждения: редко — тремор, тошнота, рвота.

### **Показания для применения**

Для ингаляционного наркоза в комбинации с кислородом или его смесью кислорода и закиси азота.

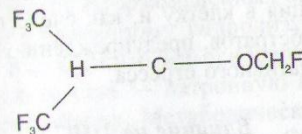
### **Противопоказания**

Злокачественная гипертермия в анамнезе, повышенная чувствительность к изофлурану.

### **Особые указания**

С осторожностью применяют при внутричерепной гипертензии (может потребоваться проведение гипервентиляции).

### **Севофлуран**



Относится к наиболее современным препаратам. По структуре представляет собой галогенированный фторсодержащий эфир. Прозрачная, бесцветная, невоспламеняющаяся жидкость со сладким запахом. Он вызывает быструю утрату сознания, которое быстро восстанавливается после прекращения анестезии. Вводная анестезия сопровождается минимальным возбуждением и признаками раздражения верхних дыхательных путей. При использовании в субанестетических концентрациях севофлуран проявляет анальгетические свойства.

### **Влияние на систему дыхания**

Севофлуран угнетает дыхание и устраняет бронхоспазм в той же степени, что и изофлуран. Севофлуран обладает приятным запахом и не раздражает дыхательные пути. У детей широко применяется для индукции анестезии.

### **Влияние на сердечно-сосудистую систему**

Севофлуран незначительно угнетает сократимость миокарда. Он вызывает расширение периферических сосудов и снижает АД, но несколько меньше по сравнению с изофлураном. Севофлуран снижает АД преимущественно за счет снижения



ОПСС. Кровоток в большинстве периферических бассейнов поддерживается на исходном уровне или возрастает (например, в органах брюшной полости и в почках). Поскольку севофлуран практически не вызывает рефлекторного увеличения ЧСС, то сердечный выброс не поддерживается так же хорошо, как при использовании изофлурана. Севофлуран не вызывает значительной сенсibilизации миокарда к действию адреналина и других катехоламинов. Севофлуран увеличивает коронарный кровоток; следует подчеркнуть, что он не вызывает феномена обкрадывания коронарных артерий. Севофлуран обладает кардиопротективным эффектом. Предполагается, что наступающая под влиянием севофлурана устойчивость кардиомиоцитов к гипоксии обусловлена открытием митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов ( $K_{ATP}$ ). Это приводит к гиперполяризации мембраны и снижению поступления кальция в клетку и, как следствие, к сохранению энергетических субстратов, предупреждению развития апоптоза и снижению оксидативного стресса.

#### **Влияние на ЦНС**

В больших концентрациях (>2 МАК) увеличивает мозговой кровоток и повышает ВЧД. Севофлуран угнетает ауторегуляцию мозгового кровотока слабее, чем изофлуран. Севофлуран подавляет электрическую активность коры головного мозга, что отражается на картине ЭЭГ, и не вызывает появления судорожной активности коры. Потребность головного мозга в кислороде уменьшается.

#### **Нервно-мышечная проводимость**

Севофлуран вызывает миорелаксацию и потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов. Этот феномен осуществляется за счёт как центрального, так и периферического действия севофлурана; потенцирование быстро исчезает после отключения подачи севофлурана. Его действие на нервно-мышечные синапсы аналогично по силе изофлурану. Севофлуран вызывает также расслабление гладкой мускулатуры матки, хотя в низкой концентрации его можно использовать при плановом кесаревом сечении.

#### **Метаболизм**

Севофлуран подвергается относительно активному метаболизму в печени (приблизительно на 3%). Главные продукты

метаболизма —  $CO_2$ , неорганические фториды и гексафторизопропанол. Метаболизм происходит при участии изофермента CYP 2E1, активность которого индуцируют этанол, изофлонид и, возможно, фенobarбитал. Эти индукторы стимулируют метаболизм севофлурана. Во время анестезии и в раннем послеоперационном периоде концентрация фторидов в плазме может достигать достаточно высокого уровня (приблизительно 20-50 мкмоль/л). Уровень фторидов обычно бывает максимальным в течение 1-2 ч и возвращается к норме через 24-48 ч. Основным фторорганическим метаболитом севофлурана является гексафторизопропанол, который быстро конъюгируется в печени с образованием глюкуронида с относительно длительным  $T_{1/2}$  (около 55 ч). Образование фторидов можно уменьшить применением дисульфирама (селективного ингибитора CYP2E1).

В отличие от других фторзамещённых анестетиков севофлуран подвергается частичному гидролизу при длительном контакте с водой или с сильными основаниями, включая поглотители углекислого газа — натронную известь, известь с добавкой гидроксида бария. Метаболическая деградация севофлурана при контакте с поглотителями  $CO_2$  — это процесс, зависящий от температуры и приводящий к образованию пяти продуктов (соединения А, В, С, D и E); в условиях, которые встречаются в клинической практике, образуются только соединения А и В.

Соединение А (пентафторизопропенилфторметилловый эфир, PIFE) при введении подопытным крысам в течение 3 ч в концентрации 50 частиц на миллион или в течение 1 ч в концентрации 200 частиц на миллион вызывает некроз почечных канальцев. Эти концентрации значительно (до 8 раз) превышают те, которые могут возникнуть в дыхательном контуре в клинической практике. Причины повышенной концентрации соединения А: высокая температура дыхательной смеси; длительное поддержание высокой концентрации севофлурана; низкотоочная анестезия (поток свежего газа <1 л); применение извести с добавкой гидроксида бария (температура увеличивается больше, чем при использовании натронной извести). При взаимодействии с поглотителями  $CO_2$  также образуется соединение В (пента-фторметоксипропилфторметилловый эфир, PMFE). При использовании реверсивного контура соединения В можно обнаружить у 70% больных, хотя и в очень низкой, следовой концентрации (1,5 частицы на милли-

он). Оказывает меньшее гепатотоксическое действие в сравнении с фторотаном.

#### **Побочное действие**

Севофлуран может вызвать дозозависимое подавление сердечной деятельности и дыхания. Большинство нежелательных реакций являются лёгкими или умеренными и преходящими. Основными нежелательными явлениями, возможно, связанными с введением севофлурана, являются тошнота, рвота, усиление кашля, снижение или повышение АД, житация, сонливость после выхода из общей анестезии, озноб, брадикардия или тахикардия, головокружение, повышенное слюноотделение, дыхательные нарушения (апноэ после интубации, ларингоспазм) и лихорадка.

Описаны редкие случаи злокачественной гипертермии и аллергические реакции, такие как сыпь, крапивница, зуд, бронхоспазм и анафилактические или анафилактоидные реакции.

В течение нескольких дней после применения севофлурана как и других средств для общей анестезии, могут отмечаться небольшие изменения настроения. Пациентов следует информировать о том, что в течение некоторого времени после общей анестезии может ухудшиться способность к выполнению различных задач, требующих быстрой реакции, таких как вождение автомобиля или использование опасной техники.

Как и при введении других средств для общей анестезии может наблюдаться преходящее повышение уровня глюкозы и числа лейкоцитов.

Во время и после общей анестезии севофлураном может отмечаться преходящее повышение сывороточных уровней неорганического фтора. Концентрация его обычно достигает максимума в течение 2 ч после прекращения введения севофлурана и возвращается к дооперационному уровню в течение 48 ч. В клинических исследованиях повышение концентрации фтора не сопровождалось нарушением функции почек.

При использовании севофлурана описаны случаи преходящего нарушения показателей функции печени.

#### **Показания для применения**

Вводная и поддерживающая общая анестезия у взрослых и детей при хирургических операциях в стационаре и в амбулаторных условиях.

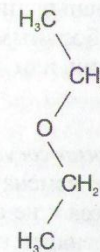
#### **Противопоказания**

Подтверждённая или подозреваемая генетическая предрасположенность к развитию злокачественной гипертермии.

Повышенная чувствительность к севофлурану или другим галогенизированным препаратам.

С осторожностью применяют при нарушении функции почек, при нейрохирургических вмешательствах.

#### **Эфир для наркоза**



По химическому строению представляет собой диэтиловый эфир. Бесцветная, прозрачная, весьма подвижная, летучая, легко воспламеняющаяся жидкость со своеобразным запахом и жгучим вкусом. Легко воспламеняется (воспламенение иногда возможно даже при контакте со спиралью закрытых электронагревателей), пары эфира в определенном соотношении с кислородом, воздухом и азотом взрывоопасны. Он обладает выраженной наркотической активностью, достаточной наркотической широтой, относительно низкой токсичностью. При концентрации 0,2-0,4 г/л развивается стадия анальгезии, при 1,8-2,0 г/л наступает передозировка препарата. Эфирный наркоз довольно легко управляем, но не настолько хорошо, как наркоз, вызываемый газообразными средствами для наркоза или фторотаном. При использовании эфира отчетливо выражены стадии наркоза. Для эфирного наркоза характерна длительная стадия возбуждения (до 10-20 мин). Это существенно затрудняет введение в наркоз. Стадия возбуждения объясняется повышением активности подкорковых структур (в основном среднего мозга). Связано это с угнетением коры большого мозга и выключением субординационных механизмов, контролирующих состояние нижележащих

центров. Сознание утрачено. Наблюдается двигательное и речевое возбуждение.

#### **Влияние на систему дыхания**

Незначительно, по сравнению с другими общими анестетиками, угнетает дыхание. Пары эфира вызывают раздражение слизистых оболочек дыхательных путей и значительное усиление слюноотделения и секреции бронхиальных желез. Раздражение дыхательных путей может сопровождаться в начале наркоза рефлекторными изменениями дыхания и ларингоспазмом. Для уменьшения рефлекторных реакций и ограничения секреции больным перед началом наркоза необходимо вводить атропин или другие холинолитические средства.

#### **Влияние на сердечно-сосудистую систему**

Под влиянием эфира не изменяется АД на уровнях I и II стадий хирургического наркоза и не сенсibiliзируется миокард к адреналину, а поэтому препарат не провоцирует нарушения ритма сердечной деятельности. Оказывает прямое отрицательное инотропное действие. Активируя центральные звенья симпатической адреналовой системы и освобождая адреналин, увеличивает ЧСС (тахикардия).

#### **Влияние на ЦНС**

Угнетает ЦНС: блокирует синаптическую передачу возбуждения (в основном, афферентной импульсации), функционально дезинтегрирует корково-подкорковые взаимодействия при сохранении активности бульбарных центров.

#### **Нервно-мышечная проводимость**

Эфир для наркоза вызывает в стадии хирургического наркоза хорошую миорелаксацию, облегчающую проведение операции. Миорелаксация связана не только с влиянием эфира на центральные механизмы регуляции мышечного тонуса, но и с некоторым угнетающим его действием на нервно-мышечную структуру. Вызывая курарезирующий эффект в отношении skeletal мускулатуры, он обеспечивает достаточную релаксацию мышц.

#### **Метаболизм**

Метаболизируется в организме лишь незначительная часть эфира (10-15%). В основном (85-90%) в неизменённом виде выводится через лёгкие.

Эфир лишен выраженной гепато- и нефротоксичности.

#### **Побочное действие**

Пары эфира вызывают раздражение слизистых оболочек дыхательных путей и значительное усиление слюноотделения и секреции бронхиальных желез. Раздражение дыхательных путей может сопровождаться в начале наркоза рефлекторными изменениями дыхания и ларингоспазмом (спазмом гортани). Могут наблюдаться резкое повышение АД, тахикардия (учащенное сердцебиение) в связи с увеличением содержания норадреналина и адреналина в крови, особенно в период возбуждения. В послеоперационном периоде часто наблюдаются рвота, угнетение дыхания. В связи с раздражающим действием на слизистые оболочки дыхательных путей в последующем возможны бронхопневмония (сочетанное воспаление бронхов и легких).

#### **Показания для применения**

Ингаляционная общая анестезия по открытой (капельно), полуоткрытой, полужакрытой и закрытой системам (в основном, при кратковременных хирургических вмешательствах). Поддержание общей анестезии при проведении комбинированной общей анестезии с применением психоактивных ЛС и периферических миорелаксантов.

#### **Противопоказания**

Гиперчувствительность, острые заболевания дыхательных путей, внутричерепная гипертензия, артериальная гипертензия; ХСН, печёночная и/или почечная недостаточность, кахексия, сахарный диабет, ацидоз. Необходимость проведения в ходе хирургического вмешательства электрокоагуляции или использования электроножа.

В настоящее время эфир для наркоза применяется редко.

## 5.2. Газообразные вещества

$N_2O$  (закись азота, “веселящий газ”) — единственное неорганическое соединение из применяющихся в клинической практике ингаляционных анестетиков. Закись азота бесцветна, фактически не имеет запаха, не воспламеняется и не взрывается, но поддерживает горение подобно кислороду. В отличие от всех остальных ингаляционных анестетиков при комнатной температуре атмосферном давлении закись азота является газом (все жидкие ингаляционные анестетики с помощью испарителей преобразуются в парообразное состояние, поэтому их иногда называют паробразующими анестетиками). Под давлением закись азота можно хранить как жидкость, потому что ее критическая температура выше комнатной.

Закись азота — относительно недорогой ингаляционный анестетик. Индукция анестезии и пробуждение при использовании закиси азота наступают очень быстро. Во время индукции могут возникать возбуждение и эйфория. Закись азота представляет собой хороший анальгетик, но слабый анестетик. Жирорастворимость закиси азота невысока: ее МАК при атмосферном давлении составляет 104%. Закись азота вызывает наркоз лишь в концентрации 94–95% во вдыхаемом воздухе. Использовать такие концентрации невозможно, т.к. при этом наступает резкая гипоксия. В связи с этим в анестезиологии обычно применяют смесь 80% закиси азота и 20% кислорода. Поскольку из-за невысокой мощности закись азота не позволяет обеспечить полноценную общую анестезию, ее часто применяют в сочетании с другими ингаляционными анестетиками (например, с фторотаном).

Закись азота является мощным анальгетиком. В концентрации 20–50% она оказывает такой же обезболивающий эффект, как стандартные разовые дозы морфина. В связи с этим закись азота применяют не только для ингаляционного наркоза, но при инфаркте миокарда и других состояниях, сопровождающихся болевым синдромом. Механизмы анальгетического эффекта до конца неизвестны; возможно, закись азота влияет на опиатные рецепторы, поскольку анальгетический эффект частично снимается налоксоном (антагонист наркотических анальгетиков).

### Влияние на систему дыхания

Не раздражает слизистые оболочки дыхательных путей. Концентрация азота увеличивает частоту дыхания (т.е. вызывает тахипноэ) и снижает дыхательный объем в результате стимуляции ЦНС и, возможно, активации легочных рецепторов растяжения. Суммарный эффект — незначительное изменение минутного объема дыхания и  $PaCO_2$  в покое. Гипоксический драйв, т.е. увеличение вентиляции в ответ на артериальную гипоксемию, усугубленное периферическими хеморецепторами в каротидных тельцах, значительно угнетается при использовании закиси азота даже в невысокой концентрации. Закись азота ингибирует активность мукоцилиарного эпителия и подвижность нейтрофилов.

### Влияние на сердечно-сосудистую систему

Закись азота стимулирует симпатическую нервную систему, что и объясняет ее влияние на кровообращение. Хотя *in vitro* закись азота вызывает депрессию миокарда, на практике АД, сердечный выброс и ЧСС не изменяются или немного увеличиваются вследствие повышения концентрации катехоламинов. Закись азота вызывает сужение легочной артерии, что увеличивает легочное сосудистое сопротивление и приводит к повышению давления в правом предсердии. Несмотря на сужение сосудов коронарных артерий, ОПСС изменяется незначительно. Так как закись азота повышает концентрацию эндогенных катехоламинов, ее использование увеличивает риск возникновения аритмий. Нет никаких данных о том, что закись азота влияет на чувствительность к эндо- или экзогенным катехоламинам.

### Влияние на ЦНС

Закись азота увеличивает мозговой кровоток, вызывает некоторое повышение ВЧД. Закись азота также увеличивает потребление кислорода головным мозгом.

### Нервно-мышечная проводимость

В отличие от других ингаляционных анестетиков закись азота не вызывает заметной миорелаксации. Наоборот, в высокой концентрации (при использовании в гипербарических камерах) она вызывает ригидность скелетной мускулатуры.

**Метаболизм**

Во время пробуждения практически вся закись азота удаляется через лёгкие. Небольшое количество диффундирует через кожу. Менее 0,01% поступившего в организм анестетика подвергается биотрансформации, которая происходит в ЖКТ и состоит в восстановлении вещества под действием анаэробных бактерий.

**Побочное действие**

Длительное применение закиси азота (более 48 ч) вызывает необратимое окисление атома кобальта в витамине В<sub>12</sub>. Закись азота ингибирует активность В<sub>12</sub>-зависимых ферментов. К этим ферментам относятся метионинсинтетаза, необходимая для образования миелина, и тимидилатсинтетаза, участвующая в синтезе ДНК.

Длительная экспозиция к анестетическим концентрациям закиси азота вызывает депрессию костного мозга (мегалобластную анемию) и даже неврологический дефицит (периферическую нейропатию и фуникулярный миелоз). Во избежание тератогенного эффекта закись азота не применяют у беременных. Закись азота ослабляет иммунологическую резистентность организма к инфекциям, угнетая хемотаксис и подвижность полиморфных ядерных лейкоцитов.

Во время введения в наркоз — наджелудочковые аритмии, брадикардия, недостаточность кровообращения. После выхода из общей анестезии — диффузная гипоксия, постнаркозный делирий (ощущение тревоги, спутанность сознания, возбуждение, галлюцинации, нервозность, двигательное возбуждение). Тошнота, рвота, сонливость и послеоперационный озноб.

**Показания для применения**

Комбинированная ингаляционная анестезия (с использованием специального оборудования) в сочетании с другими средствами для анестезии, миорелаксантами и наркотическими анальгетиками.

Общая анестезия, не требующая глубокой анестезии и миорелаксации (в общей хирургии, оперативной гинекологии, стоматологии, для обезболивания родов).

Усиление наркозного и анальгетического действия других анестетиков (в том числе лечебный анальгетический наркоз в послеоперационном периоде), травматический шок (профилактика

Болевой синдром: острая коронарная недостаточность, инфаркт миокарда, острый панкреатит (купирование).

Обезболивание при выполнении медицинских процедур, требующих отключения сознания.

**Противопоказания**

Гиперчувствительность, гипоксия, заболевания нервной системы, беременность, хронический алкоголизм, состояние алкогольного опьянения (возможно возникновение возбуждения и галлюцинаций).

С осторожностью: черепно-мозговая травма, повышение ВЧД в анамнезе, внутрисерепные опухоли.

**Ксенон**

Инертный газ, бесцветный газ, без запаха и вкуса, не воспламеняется и не поддерживает горение.

Ксенон обладает довольно высокой наркотической активностью. МАК ксенона для получения наркотического эффекта — 80 об.%. Для наркоза ксенон обычно используют в концентрациях 60-70-80 об.% в смеси с кислородом. Хирургический наркоз развивается быстро, через 4-5 мин. Анальгезия наступает при вдыхании 30-40% смеси. Сознание утрачивается при вдыхании 63-70% смеси с О<sub>2</sub>. Миоплегия выражена хорошо. Выход из наркоза быстрый. Через 2-3 мин после отключения газа к пациенту возвращается сознание в полном объеме и приятными субъективными ощущениями. Ксенон более мощный анестетик, чем закись азота. Он в 1,5-2 раза сильнее закиси азота. Его МАК, по одним данным, равна 50-62%, по другим — 71%. У закиси азота — 105%.

**Влияние на систему дыхания**

Не оказывает раздражающее действие на слизистую трахеобронхиального дерева. Дыхание урежается, дыхательный объем увеличивается. Минутный объем дыхания при этом сохраняется в пределах исходных значений. Газы крови и уровень оксигенации не нарушаются, автоматизм дыхания не изменяется, и чувствительность дыхательного центра к гипоксии и гиперкапнии сохраняется.

### **Влияние на сердечно-сосудистую систему**

Комбинированная анестезия ксененом обеспечивает удивительно стабильное течение показателей гемодинамики. Ксенон, отличное от закиси азота, не оказывает кардиотоксического эффекта, не вызывает заметного влияния на периферический сосудистый тонус и фазовую структуру сердечного цикла. При наркозе ксененом урывается пульс, увеличивается ударный объем, нормализуется функция вегетативной регуляции сердечного ритма. Возбудимость и сократимость миокарда не нарушаются. У ксенона отсутствует аритмогенное действие. Отмечен кардиопротективный эффект препарата.

### **Влияние на ЦНС**

Ксенон практически не влияет на мозговой кровоток. Ксенон проявляет нейропротективные свойства без сопутствующей нейротоксичности. Он является антагонистом NMDA-подтипа глутаминовых рецепторов, которые играют ведущую роль в периферическом механизме восприятия боли. Причем ксенон сам по себе лишен нейротоксичности и даже защищает от изофлюрановой нейродегенерации.

### **Нервно-мышечная проводимость**

Ксенон вызывает незначительную миорелаксацию.

### **Метаболизм**

Ксенон не метаболизируется в организме, выводится в неизменном виде через легкие.

### **Показания для применения**

Ксенон может быть применен в качестве средства анестезии при различных хирургических операциях, болезненных манипуляциях, для снятия болевого приступа и лечения болевых синдромов. Он применяется в масочном или в эндотрахеальном вариантах как в виде мононаркоза, так и в виде комбинированной анестезии в сочетании с различными внутривенными седативными средствами, наркотическими и ненаркотическими анальгетиками, нейроплегиками, транквилизаторами, ганглиолитиками и другими средствами.

Практически ксенон может применяться в качестве анестетика в тех же ситуациях, что и закись азота:

- в общей хирургии, урологии, травматологии, ортопедии, неотложной хирургии, особенно у больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, находящихся в группе высокого риска;
  - в нейрохирургии центральной и периферической нервной системы в особенности при использовании микрохирургической техники, когда необходим словесный контакт с пациентом для дифференциации чувствительных и двигательных пучков при операциях на нервных стволах;
  - в детской хирургии в масочном и эндотрахеальном вариантах;
  - в акушерстве и оперативной гинекологии (оперативное родоразрешение, аборт, расширенные операции в гинекологии, диагностические исследования, обезболивание родов);
  - при болезненных манипуляциях, перевязках, биопсиях, обработке ожоговой поверхности;
  - с лечебной целью при снятии болевого приступа (при травматическом шоке, стенокардии, инфаркте миокарда, почечной и печеночной колике), а также при моторной афазии, лечении дизартрии, снятия эмоционального стресса и других функциональных неврологических расстройств;
  - ксенон может быть использован как в варианте мононаркоза при сохранении спонтанного дыхания, так и в сочетании с различными внутривенными средствами анестезии.
- Ограничивает широкое применение ксенона в анестезиологии высокая стоимость препарата.

## 6. Средства для неингаляционного наркоза

### Характеристика идеального анестетика для внутривенной анестезии

Идеальный внутривенный анестетик должен обладать рядом физических и фармакологических (фармакокинетических и фармакодинамических) характеристик.

#### Физические свойства:

- водорастворимость и стабильность в растворе;
- устойчивость к свету;
- большой срок годности;
- безболезненность при внутривенной инъекции;
- низкий риск развития тромбофлебита;
- дешевизна.

#### Фармакокинетические характеристики:

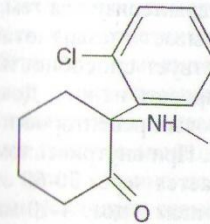
- быстрое начало действия;
- быстрое перераспределение в хорошо васкуляризованных тканях;
- быстрый клиренс и метаболизм;
- отсутствие активных метаболитов.

#### Фармакодинамические свойства:

- высокий терапевтический коэффициент (отношение токсической дозы к минимальной дозе, вызывающей необходимый эффект);
- минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему и дыхательную функцию;
- отсутствие гистаминолибрации;
- не вызывает тошноты и рвоты;
- не вызывает постнаркотической депрессии ЦНС.

### 6.1. ЛС кратковременного действия (до 15 мин)

#### Кетамин (кеталар, калипсол)



Структурный аналог фенциклидина. Внешне это белый или почти белый кристаллический порошок. В виде гидрохлорида легко растворим в воде, он выпускается в виде раствора с pH 1,3-3,5, содержащего 10 мг/мл в изотоническом NaCl, а также в многодозовых флаконах по 50 или 100 мг/мл, которые в качестве консерванта содержат 0,1 мг/мл хлорида бензетониума.

#### Механизм действия

Кетамин оказывает многостороннее влияние на ЦНС, включая блокаду полисинаптических рефлексов спинного мозга и подавление эффектов возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата) в отдельных участках головного мозга. Молекулярной мишенью кетамина является NMDA-рецептор. Антагонизм между кетаминном и NMDA носит неконкурентный характер, поэтому предполагают, что препарат может блокировать ионные каналы в рецепторе. В ЦНС глутамат высвобождается нервными окончаниями кортикостриарной зоны и играет важную роль центрального нейромедиатора; действие кетамина на этом уровне вызывает «диссоциативную» анестезию. Опосредованная глутаматом нервная передача в задних рогах спинного мозга играет важную роль в трансмиссии ноцицептивных импульсов по спиноталламическим проводящим путям; действием кетамина на этом уровне объясняется его анальгетический эффект. 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 осознания 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. При внутривенном введении в дозе 0,5-1,5 мг/кг эффект развивается через 30-60 с и продолжается 5-10 мин, а при внутримышечном в дозе 4-10 мг/кг — через 2-6 мин и продолжается 15-30 мин.

#### **Фармакокинетика**

**Абсорбция.** Через 10-15 мин после внутримышечного введения концентрация кетамина в плазме достигает пиковых значений. После внутривенного введения кетамин быстро распределяется в тканях и легко преодолевает гематоэнцефалический (а также плацентарный) барьер.

**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 препаратом увеличением мозгового кровотока и сердечного выброса, приводит к быстрому поглощению кетамина мозгом и последующему перераспределению. Объем распределения в 2-3 раза превышает общий объем воды в организме, а клиренс приблизительно равен печеночному кровотоку. Период полувыведения составляет 2,5 ч.

**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. В процессе дальнейшего метаболизма кетамин и норкетамин превращаются в гидроксильные производные, которые образуют конъюгаты с глюкуроновой кислотой.

**Экскреция.** Конечные продукты биотрансформации выделяются через почки.

#### **Влияние на систему дыхания**

Стандартные индукционные дозы кетамина практически не оказывают влияния на дыхательный центр. Сохраняется чувствительность дыхательного центра к  $\text{CO}_2$ . При быстром внутривенном введении или при сочетании с опиоидами возможно развитие апноэ. Кетамин — мощный бронходилататор, что при бронхиальной астме делает его идеальным анестетиком для ингаляции. Кетамин действует как антагонист эффектов гистамина, ацетилахолина на гладкие мышцы бронхов. Рефлексы с верхних дыхательных путей обычно не угнетаются при введении кетамина. Кетамин усиливает слюноотделение, что можно предотвратить предварительным введением холиноблокатора.

#### **Влияние на сердечно-сосудистую систему**

Резко отличается от всех остальных анестетиков, кетамин увеличивает АД, ЧСС и сердечный выброс. Этот опосредованный эффект обусловлен стимуляцией центральных отделов симпатической нервной системы и угнетением обратного захвата норадреналина. Положительное инотропное действие кетамина обусловлено стимуляцией  $\beta_1$ -адренорецепторов миокарда. Кетамин является препаратом выбора для проведения анестезии при быстром гиповолемическом шоке.

#### **Влияние на ЦНС**

Кетамин увеличивает мозговой кровоток и повышает ВЧД. Кетамин увеличивает потребление кислорода головным мозгом. Это ограничивает применение кетамина у больных с повышенным ВЧД (опухоль головного мозга, черепно-мозговая травма).

На сегодняшний день получены доказательства церебробропротективного действия кетамина, которое связано с блокадой NMDA-рецепторов.

#### **Нервно-мышечная проводимость**

Во время индукции анестезии кетамин часто развивается повышенный мышечный тонус. Миорелаксация недостаточная; напротив, может повышаться тонус жевательных мышц, приводящий к обструкции дыхательных путей.



### Побочные эффекты

Тошнота, рвота, психические нарушения (галлюцинации, делирий). Риск психических нарушений значительно можно снизить с помощью предварительного введения бензодиазепинов (сибазон). Психические нарушения чаще развиваются у женщин и гораздо реже у детей, особенно если послеоперационный период протекает гладко.

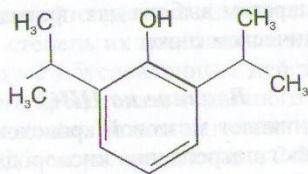
### Показания для применения

Кетамин применяют для введения в наркоз, а также при проведении кратковременных болезненных манипуляций (обработка ожоговых ран). Его применяют внутримышечно у детей, когда тем или иным причинам трудно катетеризировать периферическую вену, а также при многократных анестезиях.

### Противопоказания

Нарушения мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, стенокардия и сердечная недостаточность в фазе декомпенсации, преэклампсия и эклампсия, эпилепсия в детском возрасте.

### Пропофол



Химически инертное производное фенола, к которому присоединены две изопропильные группы. Пропофол не растворяется в воде, но хорошо растворим в жирах, поэтому используется в виде 1% (10 мг/мл) изотонической эмульсии в 10% соевом масле, 2,25% глицерине и 1,2% яичном лецитине. Пропофол обеспечивает быструю индукцию в наркоз с минимальной стадией возбуждения. Наступление медикаментозной анестезии происходит в течение примерно 30 с. Мягкая индукция анестезии достигается введением его в дозе 2,0-2,5 мг/кг. Пропофол необходимо вводить дробно, постоянно ориентируясь

на клинические признаки развития анестезии, из которых главным является потеря вербального контакта с пациентом. Для поддержания анестезии используют постоянную инфузию либо повторные болюсные введения. Дозу подбирают индивидуально, адекватная анестезия достигается при введении со скоростью 1-1,2 мг/кг/ч. Для обеспечения седативного эффекта при проведении интенсивной терапии у больных, находящихся на ИВЛ, внутривенно инфузируют со скоростью 0,3-4,0 мг/кг/ч. Выход из наркоза очень быстрый. Даже при длительной инфузии пропофола эта стадия не превышает 10-15 мин.

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

Высокая жирорастворимость пропофола обеспечивает быстрое начало действия, аналогичное таковому у тиопентала (утрада сознания происходит через промежуток, необходимый для доставки препарата кровью от руки к головному мозгу). Проникновение после однократного струйного введения также происходит очень быстро вследствие чрезвычайно короткого периода существования пропофола в фазе быстрого распределения. При внутривенном введении пропофол хорошо распределяется и быстро выводится из организма (общий клиренс равен 3-2,0 л/мин). 97% лекарственного препарата связывается с белками плазмы крови. Кинетика пропофола после введения болюсной дозы характеризуется тремя фазами. Первая фаза — очень быстрое распределение лекарственного препарата (2-4 мин) — более 50% дозы уходит в хорошо перфузируемые ткани. Вторая фаза — быстрое выведение из организма, в основном за счет метаболизма (период полувыведения — 30-60 мин). Третья фаза — более медленная третья фаза, для которой характерно перераспределение пропофола из слабо перфузируемых, вероятно жировых, тканей в кровь.

Пропофол метаболизируется преимущественно в печени путём конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием неактивных метаболитов при клиренсе около 2 л/мин.

Рядом исследователей убедительно доказано, что клиренс пропофола напрямую связан со скоростью печёночного кровотока и даже превышает его. Это даёт основание думать о возможности наличия и внепечёночных механизмов его метаболизма (возможно, в лёгких).

Приблизительно 40% пропофола выделяется через почки в виде конъюгатов глюкуроновой кислоты. Остальная часть превращается в 2,6-диизопропилхинол и выделяется с мочой. Менее 1% пропофола экскретируется из организма в неизменённом виде.

#### **Влияние на систему 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 дыхательного центра на гипоксию и гиперкапнию. Пропофол угнетает рефлексы с дыхательных путей сильнее, чем тиопентал, что позволяет проводить интубацию трахеи и установку ларингеальной маски без миорелаксации.

#### **Влияние на сердечно-сосудистую систему**

Пропофол значительно уменьшает ОПСС, сократимость миокарда и преднагрузку, что приводит к значительному снижению АД. Это связано с тем, что пропофол действует как антагонист кальция или способствует высвобождению NO (эндотелийрелаксирующий фактор). Пропофол снижает АД сильнее, чем тиопентал натрия. Пропофол существенно угнетает барорецепторный рефлекс на снижение АД, особенно в условиях нормы- и гипокпапнии.

К специфическим характеристикам пропофола можно отнести урежение ЧСС, которое всегда сопровождает введение препарата в клинически эффективной дозе. В обсуждении возможных механизмов развития брадикардии большинство исследователей сходятся в одном: причина брадикардии — в ваготоническом действии пропофола. Отсюда напрашивается естественный вывод: перед применением первой дозы пропофола целесообразно использование атропина или метацина. Ваготония обуславливает и ещё одну специфическую особенность — отсутствие компен-

саторной тахикардии в ответ на снижение АД. Как правило, когда для или иной препарат вызывает гипотензию, возрастание ЧСС направлено на поддержание сердечного выброса. В случае с пропофолом этого обычно не происходит. Однако выход есть: он состоит в своевременном использовании атропина.

#### **Влияние на ЦНС**

Пропофол снижает мозговой кровоток и потребление кислорода головным мозгом. Цереброваскулярное сопротивление значительно повышается. ВЧД и церебральное перфузионное давление пропофол также снижает.

#### **Нервно-мышечная проводимость**

Несомненно ценными качествами пропофола являются способность вызывать хорошую миорелаксацию. Миорелаксирующий эффект пропофола существует реально — это подтверждается значительным количеством публикаций, в ряде которых сообщается даже о возможности интубации трахеи без применения миорелаксантов.

#### **Прочие системные эффекты пропофола**

Пропофол устраняет зуд, что является уникальным свойством для анестетика. Пропофол обладает противорвотным эффектом, который связан с уменьшением выработки серотонина. Пропофол угнетает хемотаксис лейкоцитов. Пропофол снижает внутриглазное давление на 30–40%, и этот эффект более выражен, чем у тиопентала. Пропофол умеренно угнетает некоторые ферменты системы цитохрома P-450 и пролонгирует действие интанила, альфентанила и пропранолола.

#### **Побочные эффекты**

**Общие.** При введении в общую анестезию могут развиваться снижение давления и временная остановка дыхания. При анестезии пропофолом (как при индукции, так и во время пробуждения) иногда возникают эпилептиформные движения, судороги и миоклонусы, которые обусловлены блокадой глициновых рецепторов на подкорковом уровне. На фоне использования пропофола возникают брадикардия, аритмия и в некоторых случаях остановка сердца (асистолия). В очень редких случаях при использовании пропофола для седации во время интенсивной терапии в

дозах выше 4 мг/кг/ч наблюдались рабдомиолиз, метаболический ацидоз, гиперкалиемия или сердечная недостаточность.

**Местные.** Часто в месте инъекции возникает боль, которую можно уменьшить, смешивая препарат с лидокаином, или посредством введения препарата в одну из крупных вен на предплечье или в локтевой ямке. Редко наблюдаются флебиты и тромбоз вен.

### **Показания для применения**

**Общая анестезия у взрослых, вводная анестезия.** Для индукции общей анестезии пропофол вводят дробно (примерно 20-40 мг каждые 10 с) до появления клинических признаков анестезии. Обычная доза для взрослых составляет 1,5-2,5 мг/кг массы тела.

**Поддержание анестезии.** При использовании пропофола поддержание анестезии достигается посредством постоянной инфузии. Для поддержания анестезии путём непрерывной инфузии дозу и скорость введения подбирают индивидуально, обычно вводят 4-12 мг/кг/ч. При малых операциях, например при минимально инвазивных процедурах, может быть достаточна меньшая поддерживающая доза — примерно 4 мг/кг/ч.

**Обеспечение седативного эффекта во время интенсивной терапии.** При использовании пропофола в целях обеспечения седативного эффекта у взрослых больных, находящихся на ИВЛ и получающих интенсивную терапию, его рекомендуется применять посредством постоянной инфузии. Скорость инфузии следует корректировать с учетом необходимой глубины седативного эффекта, но скорость в пределах 0,3-4,0 мг/кг/ч должна обеспечить достижение удовлетворительного седативного эффекта.

### **Противопоказания**

Аллергические реакции на введение пропофола в анамнезе, детский возраст до 1 мес, детский и подростковый возраст младше 16 лет (для обеспечения седативного эффекта при проведении ИВЛ).

### **Сомбревин (пропанидид)**

Пропиловый эфир 3-метокси-4-(N,N-диэтилкарбамоилметокси)-фенилуксусной кислоты. Маслянистая жидкость светлого желтого цвета. Нерастворим в воде. Для растворения применяется специальный детергент (поверхностно-активное вещество).

### **Фармакокинетика**

Кратковременный эффект обусловлен быстрым гидролизом пропанидида эстеразой плазмы и печени. При недостаточности эстеразы плазмы длительность эффекта пролонгируется. С плазменными белками связывается 75% введенного количества. Даже при медленном введении препарата не удается добиться увеличения продолжительности действия. Уже через 25 мин после введения пропанидид в крови не обнаруживается; следовательно, не кумулирует. Препарат и его метаболиты быстро выводятся через легкие, с калом и с мочой (90% введенной дозы в течение 2 ч).

### **Влияние на систему дыхания**

Вызывает двухфазное изменение дыхания. В самом начале наркоза в течение 15-40 с дыхание активизируется, происходит увеличение дыхания до 30-40 в минуту. Объем дыхания увеличивается на 300-400% по сравнению с исходной величиной. Это происходит за счет раздражения легочных рецепторов и повышения чувствительности дыхательного центра к углекислоте. Фаза гипервентиляции сменяется депрессией дыхания и апноэ продолжительностью до 1 мин (центральное депримирующее действие наркотика и относительная гипокапния после предшествующего активирования респирации).

### **Влияние на сердечно-сосудистую систему**

Уменьшает сердечный выброс, снижает ОПСС, что приводит к снижению АД. Вызывает тахикардию, что приводит к увеличению минутного объема сердца. В отличие от барбитуратов практически не угнетает функцию миокарда. Заметно расширяет коронарные сосуды и на высоте наркотического действия в 2 раза увеличивает коронарный кровоток.

### **Влияние на ЦНС**

Сомбревин снижает мозговой кровоток, потребление кислорода головным мозгом, ВЧД и церебральное перфузионное давление.

### **Нервно-мышечная проводимость**

Сомбревин снижает тонус скелетной мускулатуры.

**Прочие системные эффекты сомбревина**

Способствует дегрануляции тучных клеток и выделению гистамина.

**Побочные эффекты**

Гиперемия и болезненность по ходу вены в месте инъекции. Тошнота, икота, мышечные подергивания, потливость. Аллергические реакции различной интенсивности — от эритематозных кожных высыпаний до гистаминового шока (генерализованная эритема с прогрессирующим сердечно-сосудистым коллапсом, опасная для жизни). Для её предупреждения перед наркозом вводят противогистаминные средства.

**Показания для применения**

Сомбревин — средство для внутривенного наркоза сверхкороткого действия.

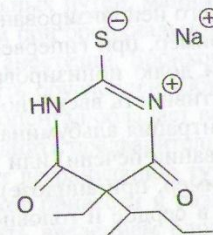
Применяют для кратковременного и вводного наркоза. Препаратом удобно пользоваться при кратковременных операциях в амбулаторных условиях и при диагностических исследованиях (биопсия, вправление вывихов, репозиция отломков костей, снятие швов, катетеризация, бронхоскопия и бронхография, удаление зубов и др.). Применяют сомбревин для вводного наркоза при кесаревом сечении в дозе 10-12 мг/кг с одновременной ингаляцией закиси азота и кислорода (в соотношении 1:1 или 2:1).

Эффект развивается через 20-40 с без стадии возбуждения. Вводят внутривенно (медленно). Средняя доза 5-10 мг/кг. Ослабленным больным и людям пожилого возраста вводят в дозе 3-4 мг/кг (взрослым — в виде 5% раствора, пожилым и истощенным больным, а также детям — в виде 2,5% раствора). Для prolongации действия можно повторить инъекции препарата (1-2 раза); при повторных инъекциях дозу уменьшают до  $\frac{2}{3}$ - $\frac{1}{4}$  от первоначальной. Хирургическая стадия наркоза продолжается 3-5 мин. Сознание восстанавливается через 2-3 мин после окончания хирургической стадии наркоза; через 20-30 мин действие препарата полностью прекращается.

**Противопоказания**

Шок, гемолитическая желтуха (сомбревин в больших дозах может вызвать гемолиз эритроцитов), тяжёлое нарушение функ-

ции почек, печени, тяжёлые заболевания сердца, артериальная гипертензия.

**6.2. ЛС средней продолжительности действия (20-30 мин)****Тиопентал натрия**

Тиопентал является производным тиobarбитуровой кислоты. Представляет собой гигроскопичный (поглощающий жидкость из внешней среды) желтоватый порошок. Флаконы обычно содержат 1000 мг тиопентала натрия с 6% натрия карбонатом в инертной среде азота. При смешивании с 20 мл воды для инъекции получают 2,5% раствор (25 мг/мл) с pH 10,8. Данный щелочной раствор обладает бактериостатическими свойствами и сохраняет стабильность на протяжении 48 ч. В основе молекулярной структуры находится барбитуровое кольцо. Наличие атома серы на месте углеводородного радикала R2 обуславливает небольшую продолжительность действия препарата. Тиопентал хорошо растворяется в липидах. Чаще всего для проведения анестезии используют 1-2% раствор тиопентала натрия. В дозе 4-5 мг/кг тиопентал вызывает мягкое засыпание, без стадии возбуждения, с развитием максимального эффекта через 30 с после внутривенного введения. Вследствие особенностей перераспределения пробуждение при однократном введении препарата всегда быстро и наступает через 20-30 мин.

**Фармакокинетика**

В клинической анестезиологии барбитураты чаще всего вводят через катетер в вену для индукции анестезии у взрослых и детей. Исключения — ректальное введение тиопентала для индукции анестезии у детей. Высокая скорость наступления эф-

фекта обусловлена быстрым поступлением в головной мозг неионизированной и несвязанной с белками фракции тиопентала. В норме (при рН 7,4) 75-80% тиопентала связывается с альбумином, а 61% свободного препарата находится в неионизированной форме. Следовательно, изменение рН внеклеточной жидкости и доли свободной фракции может влиять на поступление тиопентала в головной мозг. В эксперименте при рН 6,8 концентрация тиопентала в плазме уменьшается на 40% (возможно, из-за повышенного потребления его неионизированной формы тканями). Напротив, алкалоз (например, при гипервентиляции) может повышать концентрацию и долю ионизированного тиопентала в плазме, уменьшая эффективность введённой дозы.

Если 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 увеличивается. Высокая концентрация тиопентала достигается в головном мозге и других хорошо кровоснабжаемых тканях в течение 1 мин после внутривенного введения. Быстрое пробуждение после однократного введения обусловлено перераспределением тиопентала из головного мозга в менее васкуляризованные ткани (преимущественно в мышцы и кожу). Для насыщения этих тканей требуется 15-30 мин, концентрация тиопентала в крови быстро падает, и анестетик диффундирует в кровь из головного мозга. Для насыщения слабоваскуляризованных тканей (например, жировой) может потребоваться несколько часов. Снижение сывороточной концентрации тиопентала после внутривенного введения индукционной дозы можно разделить на три экспоненциальных составляющих. Начальная фаза (начальный  $T_{1/2}=2-4$  мин) отражает быстрое перераспределение препарата в хорошо кровоснабжаемые ткани (головной мозг, печень, почки). Затем наступает фаза медленного перераспределения тиопентала в кожу и мышцы ( $T_{1/2}=45-60$  мин). Наконец, элиминация анестетика из организма отражается снижением его концентрации в плазме (конечный  $T_{1/2}=5-10$  ч). Метаболизм тиопентала осуществляется в печени относительно медленно (6-15% в час). Основной путь инактивации — окисление до тиопенталкарбоновой кислоты. Другие пути метаболизма включают десульфурацию до оксибарбитурата пенобарбитала, а также гидроксирование. С мочой выводятся только следы тиопентала (в норме менее 1%).

### *Влияние на систему 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 объём и частота дыхания остаются сниженными. В отличие от опиоидов барбитураты влияют, главным образом, не на частоту, а на глубину дыхания. Тиопентал не полностью угнетает ноцицептивные рефлексы с дыхательных путей, манипуляции на которых могут вызвать бронхоспазм при бронхиальной астме или ларингоспазм при поверхностной анестезии. Бронхоспазм при тиопенталовой анестезии может быть обусловлен избыточной холинергической стимуляцией, т.к. тиопентал обладает ваготоническим действием, которое можно устранить предварительным введением атропина. Тиопентал вызывает дегрануляцию тучных клеток и выделение гистамина, что может привести к развитию бронхоспазма. Это можно предотвратить введением блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов.

### *Влияние на сердечно-сосудистую систему*

Стандартные дозы тиопентала вызывают снижение АД, в основном обусловленное уменьшением ударного объёма и сердечного выброса. Уменьшение сердечного выброса вызвано несколькими факторами. Тиопентал угнетает сосудодвигательный центр продолговатого мозга и гипоталамические ядра, регулирующие силу сердечных сокращений, что вызывает уменьшение сердечного выброса. Кроме того, нарушаются нервная передача в ганглиях и сократимость гладких мышц сосудов, что приводит к венодилатации и периферическому депонированию крови и снижает венозный возврат к правому предсердию. Высокие дозы тиопентала могут непосредственно угнетать сократимость миокарда из-за местноанестезирующего (мембраностабилизирующего) действия. В ответ на снижение АД компенсаторно увеличивается ЧСС. Тахикардия обусловлена центральной стимуляцией блуждающего нерва. Барорецепторные механизмы компенсаторно увеличивают ЧСС и сократимость миокарда, что нередко позволяет поддерживать сердечный выброс. Активация симпатической нервной системы в ответ на снижение АД вызывает сужение сосудов, что увеличивает ОПСС.

### Влияние на ЦНС

Тиопентал вызывает сужение сосудов головного мозга, что снижает мозговой кровоток и ВЧД, и уменьшение давления спинномозговой жидкости, возможно, благодаря угнетению продукции  $\text{CO}_2$ . Эти свойства тиопентала используются при защите мозга («мозговая реанимация») и для снижения ВЧД. ВЧД снижается сильнее, чем АД, поэтому церебральное перфузионное давление обычно повышается:

церебральное перфузионное давление = среднее АД — ВЧД  
[или церебральное венозное давление].

Снижение мозгового кровотока не носит угрожающего характера, потому что тиопентал вызывает 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 (внутривенное струйное введение 15-40 мг/кг тиопентала, сменяемое постоянной инфузией в дозе 0,5 мг/кг/мин). Уменьшение потребления кислорода головным мозгом под воздействием тиопентала обеспечивает некоторую степень защиты мозга от преходящей очаговой ишемии (например, при эмболии мозговой артерии), но не от глобальной ишемии (например, при остановке кровообращения). Для тиопентала характерно мощное противосудорожное действие.

### Нервно-мышечная проводимость

Тиопентал не вызывает миорелаксацию.

### Прочие системные эффекты тиопентала

**Почки.** Во время анестезии тиопенталом снижаются скорость клубочковой фильтрации, плазмоток через почки, экскреция электролитов и воды. Эти эффекты отчасти можно объяснить снижением почечного кровотока, но главной причиной является повышенное высвобождение АДГ задней долей гипофиза. Секреция АДГ зависит от активности гипоталамических ядер и целостности гипофизарного тракта. Подавление тормозящего влияния на гипоталамические ядра (особенно супраоптическое ядро) приводит к повышению секреции АДГ. Вследствие этого диурез во

время анестезии тиопенталом составляет около 0,1 мл/мин (приблизительно 10% от нормы). При уремии связывание тиопентала с белками снижается, что приводит к усилению его эффектов.

**Печень.** Печеночный кровоток снижается. Тиопентал оказывает двоякое действие на биотрансформацию в печени. Индукция печеночных ферментов, обусловленная барбитуратами, стимулирует метаболизм одних ЛС (например, дигоксина), в то время как влияние на цитохром P450 препятствует биотрансформации других (например, трициклических антидепрессантов). Индукция синтетазы аминоклевуленовой кислоты стимулирует образование порфирина (промежуточного метаболита в синтезе гема), что у лиц группы риска может спровоцировать приступ острой интермиттирующей порфирии или смешанной порфирии.

### Побочные эффекты

**Со стороны ЦНС:** наиболее часто — головокружение, заторможенность, атаксия. Эти эффекты связаны с дозозависимым угнетением ЦНС. Возможно ухудшение памяти в послеоперационном периоде.

**Со стороны дыхательной системы:** ларингоспазм, бронхоспазм, гиперсекреция слизи в бронхах, угнетение дыхания различной степени выраженности, при быстром введении — вплоть до апноэ.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:** дозозависимое понижение АД, при быстром введении возможно развитие коллапса.

**Со стороны пищеварительной системы:** гиперсаливация.

**Аллергические реакции:** возможны кожные проявления.

Внутривенная инъекция тиопентала обычно безболезненна, в то время как непреднамеренное внесосудистое введение может привести к серьезным побочным эффектам. Попадание тиопентала под кожу может вызывать местные осложнения в диапазоне от незначительной боли до обширного некроза тканей. Введение тиопентала способно спровоцировать развитие приступа порфирии благодаря индукции печеночных ферментных систем, в связи с чем его использования при порфирии необходимо избегать.

### Показания для применения

В качестве средства для наркоза при непродолжительных хирургических вмешательствах. Для вводного и базисного наркоза с последующим использованием других средств для наркоза.

Тиопентал является препаратом выбора при лечении эпилептического статуса, который не купируется обычными противосудорожными препаратами, особенно когда возможно проведение ИВЛ в условиях миорелаксации. В этих условиях тиопентал начинает действовать быстрее, чем диазепам, что является его значительным преимуществом.

Тиопентал применяют для защиты головного мозга от гипоксии при инсульте и нейрохирургических операциях. Для такого лечения требуется обеспечение проходимости дыхательных путей, ИВЛ, мониторинг кровообращения и ВЧД.

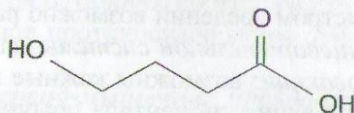
### *Противопоказания*

Органические заболевания печени и почек, сахарный диабет, сильное истощение, шок, коллапс, бронхиальная астма, воспалительные заболевания носоглотки, лихорадочные состояния, резко выраженные нарушения кровообращения.

Указание в анамнезе у пациента или его родственников приступов острой порфирии.

## 6.3. ЛС длительного действия (60-90 мин)

### Натрия оксибутират



Натрия оксибутират является натриевой солью  $\gamma$ -оксимасляной кислоты, по химическому строению и фармакологическим свойствам близкой к  $\gamma$ -аминомасляной кислоте. По физическим свойствам: белый или белый со слабым желтоватым оттенком гигроскопичный кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Легко растворим в воде, растворим в спирте. Натрия оксибутират вводят медленно (1-2 мл 20% раствора в минуту). Общая доза составляет 50-200 мг/кг или 4-14 г чистого вещества (20-70 мл 20% раствора). При быстром введении может наблюдаться возбуждение, проявляющееся мышечной гиперактивностью и нарушением дыхания. Сон наступает через 10-20 мин после внутривенного введения оксибутирата натрия в дозе

70-120 мг/кг. При этом наблюдаются мышечное расслабление, замедление ритма дыхания при одновременном увеличении его глубины (минутная вентиляция легких не изменяется), умеренное снижение АД и урежение пульса на 10-15 уд/мин. Однако болевая чувствительность сохраняется. Анестезия возникает только при глубоком наркозе, наступающем через 30-40 мин после введения препарата в дозе 150-200 мг/кг и характеризующимся полным расслаблением мышц, в том числе глоточных и гортанных, значительным замедлением дыхания, которое периодически носит характер Чейн-Стокса, выраженной брадикардией и значительным снижением АД (которое, однако, не доходит до критического уровня). При однократном введении препарата пробуждение наступает через 1,5 ч от начала воздействия.

### *Фармакокинетика*

Хорошо всасывается слизистой оболочкой пищеварительного тракта, в том числе слизистой оболочкой рта. В течение 4-5 ч выделяется лишь 10% препарата, остальное его количество утилизируется в организме в качестве обменного субстрата, 98% принятой дозы выделяется через легкие в форме углекислого газа. Легко проникает через гистогематические барьеры, в том числе через гематоэнцефалический барьер.

### *Влияние на систему дыхания*

Влияние натрия оксибутирата на дыхание не столь велико, как у других гипнотиков. Он не влияет на чувствительность дыхательного центра к углекислоте. Это позволяет даже проводить кратковременные хирургические вмешательства при сохранённом самостоятельном дыхании пациента.

Однако при глубоком наркозе дыхание замедляется, а глубина его увеличивается, происходят значительное расслабление мышц глотки и обструкция верхних дыхательных путей. Возможно также периодическое дыхание типа Чейн-Стокса вследствие освобождения дыхательного центра от корковых влияний и периферического действия препарата на рецепторы растяжения лёгких.

### *Влияние на сердечно-сосудистую систему*

В целом натрия оксибутират оказывает незначительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Он вызывает некоторое уре-

жение сердечного ритма, особенно проявляющееся при глубокой анестезии. Отрицательный хронотропный эффект препарата устраняют с помощью М-холиноблокаторов. Натрия оксибутират повышает порог фибрилляции сердца. Это определяет использование натрия оксибутирата у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. АД натрия оксибутират практически не снижает. Препарат повышает устойчивость сердца к гипоксии. Натрия оксибутират не сенсibiliзирует сердце к катехоламинам.

### **Влияние на ЦНС**

Натрия оксибутират оказывает транквилизирующее, снотворное и противосудорожное действие. Анальгетические свойства слабые. Препарат угнетает в первую очередь кортикальные и таламокаудальные структуры. Торможение подкорковых образований вторично и наблюдается при постепенном увеличении концентрации натрия оксибутирата в крови и цереброспинальной жидкости. В связи с этим медленное введение препарата вызывает нарастающее, но умеренное торможение активности кортикальных структур и параллельное (хотя несколько запаздывающее по времени и интенсивности) угнетение подкорковых образований. Препарат повышает устойчивость мозга к гипоксии.

### **Нервно-мышечная проводимость**

Натрия оксибутират обладает центральным миорелаксирующим действием.

### **Прочие системные эффекты**

**Влияние на ЖКТ и почки.** Натрия оксибутират усиливает мезентериальный кровоток (почти двукратно), а также стабилизирует почечный кровоток, увеличивает клубочковую фильтрацию и диурез. Кроме того, натрия оксибутират оптимизирует метаболизм печени по аэробному пути.

**Влияние на эдокринную систему.** Под действием натрия оксибутирата происходит временное подавление поступления дофамина в клетки мозга, значительное увеличение уровня соматотропного гормона и пролактина. Наряду с этим активируется синтез белков (анаболическое действие). Уровень глюкокортикоидов существенно не изменяется, несколько повышается уровень инсулина. Натрия оксибутират повышает уровень адренкортикотропного гормона. Натрия оксибутират вызывает

гипокалиемию и гипернатриемию за счет воздействия на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Натрия оксибутират в значительной степени стимулирует функцию гипофиза. По-видимому, этим определяется его отнесение к психоэнергетическим средствам и сексуальным стимуляторам (афродизиакам). Вызывает тенденцию к гипокалиемии (поэтому противопоказан при гипокалиемии), и гипернатриемии. Обладает выраженным системным антигипоксическим, кардиопротекторным действием. Повышает устойчивость к ацидозу и гипотермии. Физической зависимости не вызывает, но возникает психологическое привыкание.

**Влияние на миометрий.** Облегчает раскрытие шейки матки, не влияет на её сокращения, безвреден для плода.

### **Побочные эффекты**

При быстром внутривенном введении возможны возбуждение, рвота, подёргивание языка и конечностей, в тяжелых случаях — остановка дыхания. При выходе из наркоза возможно развитие психомоторного возбуждения. При длительном применении препарата наблюдается гипокалиемия.

### **Показания для применения**

Показания к применению натрия оксибутирата разнообразны и обусловлены его малой токсичностью, выраженными гипнотическими и наркотическими свойствами, способностью существенно потенцировать действие ингаляционных и неингаляционных анестетиков, мощным антигипоксическим эффектом:

- неингаляционный наркоз при неполостных малотравматичных операциях;
- вводный и базисный наркоз в хирургии, акушерстве и гинекологии, детской хирургии и у пациентов пожилого возраста, находящихся в состоянии гипоксии;
- акушерский наркоз для отдыха рожениц, повышения устойчивости матери и плода к гипоксии;
- гипоксический отек мозга (в составе комплексной терапии).

### **Противопоказания**

Гипокалиемия, миастения, гестоз беременных с гипертензивным синдромом.