

АНЕСТЕТИКИ

Кафедра фармакологии
СГМУ им В.И.Разумовского

Что такое анестезия и анестетики?

«АНЕСТЕЗИЯ» (греч. ἀναίσθησία —
без чувства)

АНЕСТЕТИКИ - соединения, которые уменьшают или полностью устраняют чувствительность, воздействуя либо на весь организм человека в целом (**общий анестетик**) либо на его отдельную область (**местный анестетик**)

Классификация анестетиков

**Общие
анестетики =
средства для
наркоза**



**Местные
анестетики**



МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ (МА)

- обеспечивают временную потерю чувствительности в ограниченной области тела (в месте их применения)
- действуют на любой участок НС, на нервное волокно любого типа и на ВСЕ возбудимые мембраны (включая проводящую систему С_{ор})
- являются предпочтительными для выполнения небольших операций
- не вызывают потерю сознания
- не требуют поддержания жизненно важных функций во время операции

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ МА

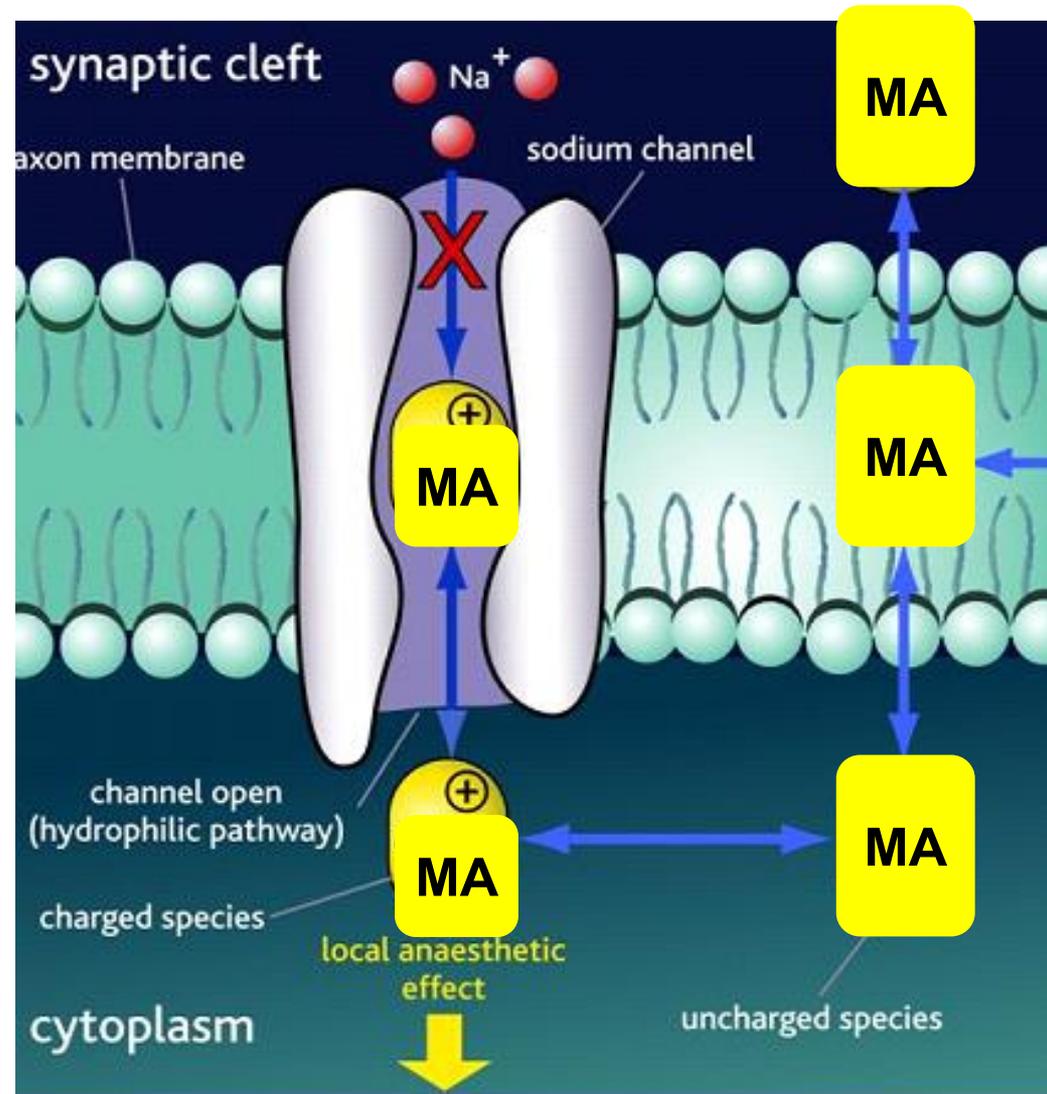
- 1859 г А. НИМАНН – выделил из кустарника *Erythroxylon coca* - алколоид кокаин
- 1879 г В.К. АНРЕП – установил местноанестезирующие свойства кокаина
- 1882-1884гг И.Н.КАЦАУРОВ, К.КОЛЛЕР, А.И.ЛУКАШЕВИЧ провели первые операции с применением кокаина
- 1903- Х. БРАУН - добавил к раствору кокаина адреналин
- 1905 г А.ЭЙНХОРН – синтезировал прокаин
- 1943 г Н.ЛЕФГРЕН – синтезировал лидокаин
-
- 1975 г Дж.ВИНТЕР - синтезировал артикаин

ТРЕБОВАНИЯ К МА

- должны иметь высокую избирательность, большую широту действия и низкую токсичность
- должны выдерживать стерилизацию
- должны иметь адекватную задачам длительность действия
- не должны раздражать ткани
- не должны обладать сосудорасширяющим действием

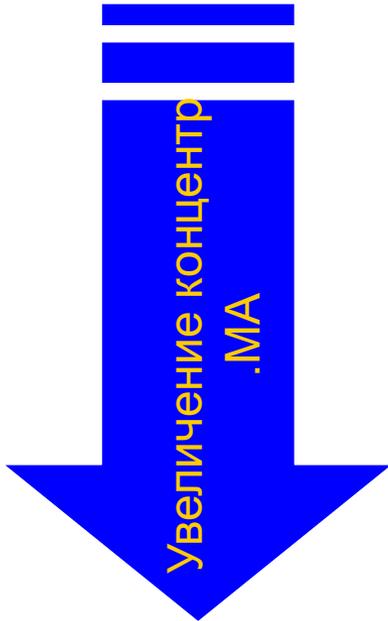
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МА

с внутренней стороны мембраны дозозависимо блокируют вход Na^+ , стабилизируя мембраны возбудимых клеток (нейронов, кардиомиоцитов)



Тип волокон	<i>Вид чувствительности</i>	Диаметр (мкм)	Миелинизация	Скорость проведения (м/с)	Чувствительность к блокаде	
Тип А	α	Проприоцепция двигательная	12-20	Полная	70-120	+
	β	Тактильная, давление	5-12	Полная	30-70	++
	лямбда	Контрактильная (мышечные веретена)	3-6	Полная	15-30	++
	сигма	Боль, температура	2-5	Полная	12-30	+++
	Тип В	ПРЕганглионарная вегетативная	< 3	Слабая	3-15	++++
Тип С Дорзальные корешки	Боль	0,4-1,2	Нет	0,5-2,3	++++	
	ПОСТганглионарная	0,3-1,3	Нет	0,7-2,3	++++	

ВЛИЯНИЕ НА ВИДЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ



- болевая чувствительность
- обонятельная, вкусовая, температурная
- тактильная (ощущение прикосновения и давления)

• **Двигательные волокна** (имеющие большой диаметр) устойчивы к действию МА - угнетение чувствительности не сопровождается параличом мышц, **НО** МА потенцируют эффекты миорелаксантов всех типов

СВОЙСТВА МА:

химическая структура и длительность действия

• АМИНОАМИДЫ

Бупивакаин до 7 час

Ропивакаин 5-6 час

Артикаин 60-120 мин

Лидокаин 60-90 мин

• АМИНОЭСТЕРЫ

Тетракаин (дикаин)

90-180 мин

прокаин (новокаин)

30-60 мин

бензокаин (анестезин)

15-30 мин

СВОЙСТВА МА:

химическая структура (2)

1. Аминоэстеры (сложные эфиры)

- быстро гидролизуются псевдохоллинэстеразой плазмы
- ПАБК-производные
 - ↓ эффект сульфамидов (НЕ совмещать!)
 - наиболее аллергенны*
 - нестабильны в растворах*

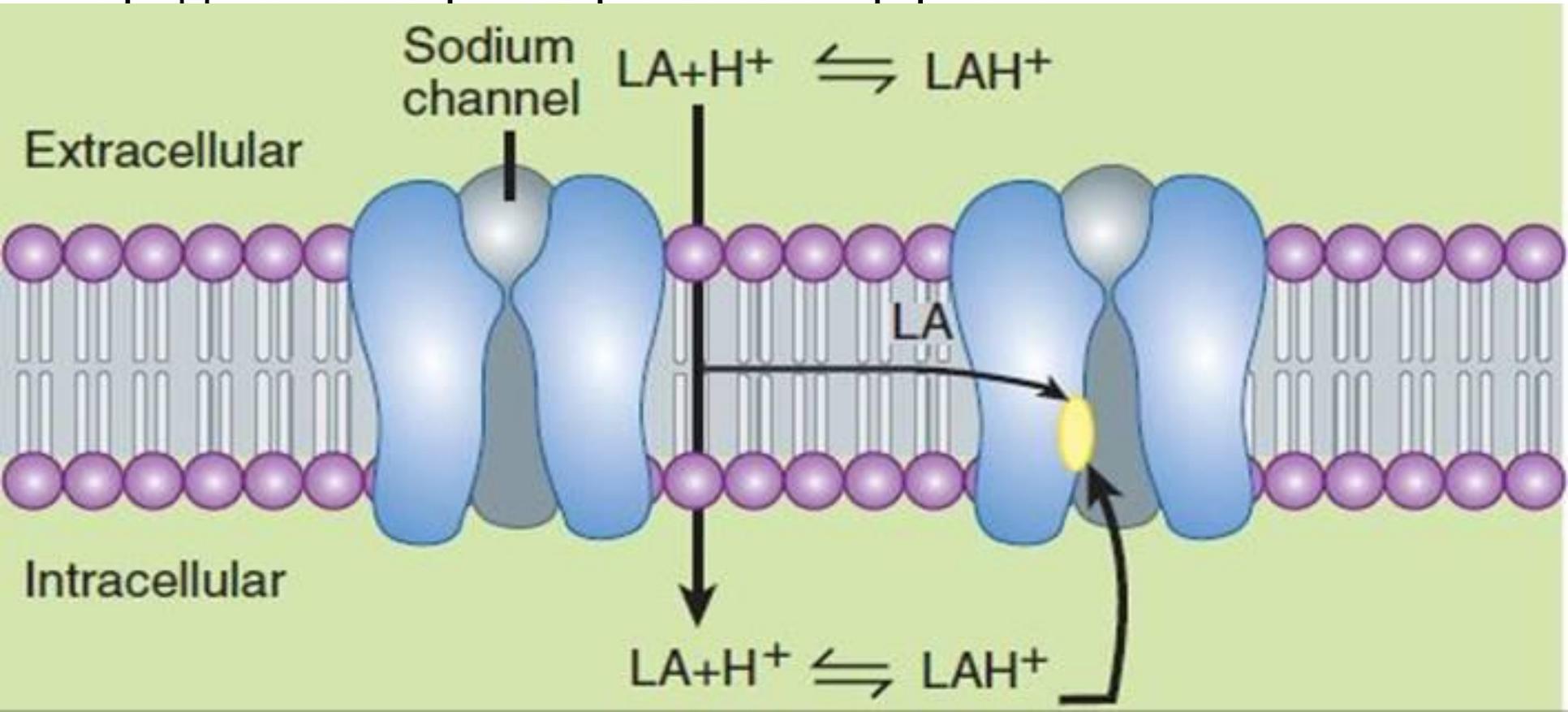
2. Аминоамиды

- окисляются МОП (цитохром Р-450) печени
- стабильны в растворах
- редко аллергии

СВОЙСТВА МА:

константа диссоциации (pKa)

- определяет степень диссоциации МА и способность его проникать через мембрану
- определяет скорость развития эффекта



Препарат	Хим. класс	pK_a	% основани й при pH=7,5	Начало, мин
Лидокаин	Амино-амид	7,7	35	2-4
Бупивакаин	"	8,1	20	5-8
Тетракаин	Амино-эфир	8,6	5	10-15
Прокаин	"	8,9	2	14-18

СВОЙСТВА МА: способность связываться с белками

- определяет длительность действия МА
- системная токсичность (выше риск)

Свойства	Прокаин	Лидокаин	Бупивакаин
Связывание с белками в %	5,8	77	95
Длительность действия (мин)	30-60	30-90	120-240
Сравнительная токсичность	1	2	4

СВОЙСТВА МА:

вазодилляция

- Большинство МА вызывает **расширение сосудов** на месте введения (блокада симпатических нервов)

Целесообразно использование вазоконстрикторов:

- эпинефрин (адреналин)
- фелипрессин (не влияет на ЧСС)

МА + ВАЗОКОНСТРИКТОР

- снижение интенсивности локального кровообращения
- препятствование абсорбции анестетика



1) ПРОЛОНГАЦИЯ ДЕЙСТВИЯ МА

2) УМЕНЬШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ МА В КРОВИ

3) СНИЖЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ

*5 мкг адреналина на 1 мл раствора МА
(1:200 000; в стоматологии - 1:100 000)*

- **Для быстрого действия**

1. низкая Константа диссоциации – больше неионизированных форм
2. большой объем распределения – высокая липофильность
3. физиологические значения рН (7.0-8.0) в тканях

- **Удлинение эффекта**

1. высокое связывание с белками
2. низкая вазодилатирующая способность/ использование вазоконстрикторов

ОСЛОЖНЕНИЯ МА

- 1. Аллергические реакции** (контактный дерматит, сыпь, анафилактические)
- 2. Блокада вегетативных ганглиев**
(↓АД, секреции желез, атония ЖКТ)
- 3. Блокада нервно-мышечной передачи и**
потенцирование действия миорелаксантов
- 3. Нейротоксичность**
- 4. Кардиотоксичность** (проявляется в D
превышающих нейротоксические)(искл лидокаин)

ЦНС-эффекты МА (нейротоксичность) дозозависимы

- Ранние симптомы: беспокойство, звон в ушах, онемение языка, нарушения зрения, подергивания мышц, судороги
- Поздние симптомы: потеря сознания, кома, остановка дыхания

Эффекты МА на ССС – в дозах, превышающих нейротоксичные дозы

- МА снижают: возбудимость, проводимость, сократимость миокарда – ↓АД, ↓ЧСС, АВ-блокада, ОСН_о
- МА, плохо проникающие в ЦНС, можно использовать в расчете на их кардиальные эффекты при тахиаритмиях (*лидокаин*)

МА: ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- **Гиперчувствительность**
- **Брадикардия, АВ-блокада**
- **Гипотензия**
- **Сердечная Но**
- **Тяжелая почечная / печеночная Но**
- **Септические состояния**

ПРИМЕНЕНИЕ МА:

1. Поверхностная (терминальная):

- при болях (стоматит, гастрит, геморрой), в т.ч. ОЖОГОВЫХ
- зуде
- перед болезненными процедурами

Для хирургической анестезии (в ЛОР, офтальмологии) – препараты д.б. стерильны

ЛЕК.ФОРМЫ: Растворы, мази, гели, присыпки, лосьоны, спреи, леденцы, карамели

Препараты: тетракаин (2%), лидокаин (2-5%), бензокаин (5%)

ПРИМЕНЕНИЕ МА (2):

2. Инфильтрационная

Препараты выбора – хорошо растворимые низкотоксичные МА;

- растворы изотоничны: 0,25-0,5% р-ры МА готовят на физ.растворе (**лидокаин, прокаин**);
- при $\uparrow V$ раствора м.б. недостаточной допустимая D_{max} адреналина (1 мг, или 20 кап 0,1% р-ра)

ПРИМЕНЕНИЕ МА (3):

3.1 Проводниковая, или регионарная

Препараты выбора – липофильные и водорастворимые **низкотоксичные** МА в виде солей в р-рах средних конц. (почти всегда + адреналин)

- **Варианты:** спинномозговая и эпидуральная

МА для инфльтрационной и проводниковой анестезии

Прокаин, Лидокаин, Артикаин, Бупивакаин

ПРИМЕНЕНИЕ МА (4):

3.2. Спинальная анестезия (МА вводят в субарахноидальное пространство)

1. Минимальное всасывание

2. Вызывают блок:

– вначале симпатических и парасимпатических нервов;

NB! Чем выше блокада, тем выше риск ↓АД

– затем – ↓ чувствительности температурной → болевой → чувства давления;

– и наконец – ↓ соматической моторной функции, вибрационной и проприоцептивной чувствительности

Спинальная анестезия

Показана при операциях на:

- нижних конечностях;
- органах малого таза (прямой кишке; простате, матке)

Побочные эффекты: ВОЗМОЖНЫ ТОШНОТА, рвота при раздражении внутренних органов, снижение АД

Профилактика ПЭ

- Опиоидные анальгетики снижают висцеральную чувствительность
- Эфедринот предупреждают гипотензию

ПРИМЕНЕНИЕ МА (5):

Эпидуральная анестезия (ЭА) (МА вводят в эпидуральное пространство)

- вызывает блок корешков СМ, множества паравертебральных нервов
- нужны *бОльшие* дозы МА, т.о. выше уровни МА в крови
- выраженность симпатической и сенсорной денервации одинаковы со спинальной А

КЛАССИФИКАЦИЯ МА по применению

для поверхностной анестезии

Бензокаин*(Анестезин), Тетракаин*(Дикаин)

для проводниковой/региональной

и инфильтрационной анестезии

**Прокаин*(Новокаин), Артикаин,
Бупивакаин, Ропивакаин**

для всех видов местной анестезии

Лидокаин (Ксикаин)

** Производные ПАБК*

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА

Общие Анестетики (ОА)



ОБЩАЯ АНЕСТЕЗИЯ (НАРКОЗ) - обратимый функциональный паралич ЦНС

Основные признаки наркоза

- **выключение сознания**
- **амнезия**
- **анестезия**
- **арефлексия:** ↓ моторных, вегетативных, эндокринных рефлексов, гемодинамическая стабильность
- **миорелаксация:** облегчает интубацию, обеспечивает рабочие условия хирургу

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА

Общие Анестетики (ОА)

оказывая угнетающее влияние на ЦНС:

- вызывают временную утрату сознания
- амнезию
- угнетение всех видов чувствительности
- снижение мышечного тонуса
- снижение рефлекторной активности при умеренном торможении жизненно важных центров продолговатого мозга

Цели наркоза и средства их достижения

- Выключение сознания
 - Обезболивание
 - Подавление рефлекторных реакций, в т.ч. вегетативных
 - Расслабление скелетных мышц
- Общие анестетики (ОА)
 - ОА/Опиоидные анальгетики, анксиолитики
 - ОА/М-ХБ, ганглиоблокаторы, нейролептики
 - ОА/Миорелаксанты
-

КЛАССИФИКАЦИЯ ОА

Средства для ингаляционного наркоза

- вводится через дыхательные пути
- быстрый выход из наркоза
- возможна стадия возбуждения
- требует специального оборудования

Средства для Неингаляционного наркоза

- вводится в/в редко в/м
- нет возбуждения (II ст.)
- быстрый вход в наркоз
- простая техника введения
- трудно дозировать при повторном в/в
- печеночный клиренс

СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА:

- **Летучие жидкости**
 - фторотан
 - энфлюран
 - изофлюран
 - десфлюран
 - диэтиловый эфир
- **Газообразные вещества**
 - азота закись

СРЕДСТВА ДЛЯ НЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА:

- **Короткого действия (3-15 мин)**
 - Пропанидид
 - Пропофол
 - Кетамин
- **Средней длительности (20-40мин)**
 - Тиопентал
 - Гексобарбитал
- **Длительного действия (1,5-2ч)**
 - Натрия оксибутират

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИОА

Нарушают синаптическую передачу в ЦНС, **физически** накапливаясь в мембранах (пре- и постсинаптических) нейронов и изменяя структуру и функцию их компонентов, напр., рецепторов - ионных каналов (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++}).

Это препятствует возникновению потенциала действия, в результате блокируется межнейронная передача возбуждения

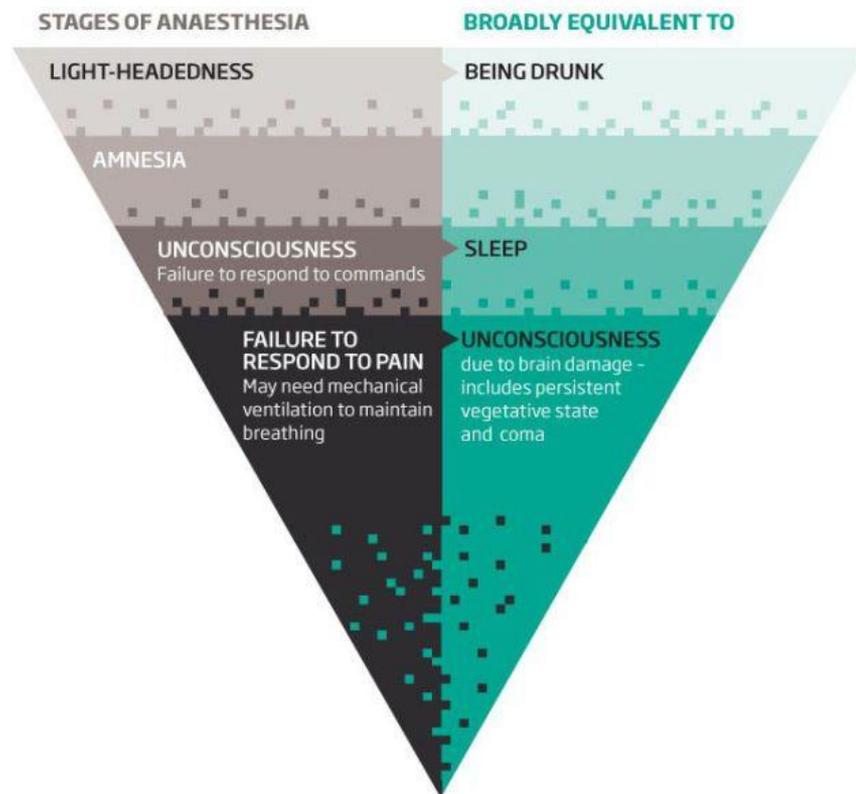
МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НОА

Нарушают синаптическую передачу в ЦНС путем *химического* взаимодействия со структурами мембран нейронов:

- **Барбитураты**: аллостерические агонисты ГАМК_A-Р
- **Оксибутират Na**: агонист ГАМК_A-Р (↑Cl ток)
- **Пропофол** – ↑эффекты ГАМК, ↓функцию синтаксина A1, ↓Ca⁺⁺ токи (?)
- **Кетамин**: антагонист NMDA-Р (↓Ca-ток)
- **Пропанидид**: аллостерически активируя НХР, сенситизирует их к АЦХ, это активирует Na каналы, а при стойкой деполяризации возбудимость нейронов ↓

Чувствительность синапсов в разных отделах ЦНС неодинакова, поэтому наркоз развивается *по стадиям*

(по мере нарастания концентрации ОА в различных отделах ЦНС)



СТАДИИ НАРКОЗА: АНАЛЬГЕЗИЯ

**от начала введения ОА до утраты сознания
(длительность - 3-4 мин)**

Механизм развития:

- ↓ нейроны s.gelatinosa & ствола ГМ;

Эффект:

- снижение болевой чувствительности, заторможенность, сонливость. Пульс ровный, дыхание самостоятельное.

Применение:

можно выполнять короткие болезненные процедуры (биопсия, вскрытие флегмоны)

СТАДИИ НАРКОЗА: ВОЗБУЖДЕНИЕ

**с момента утраты сознания до установки
регулярн. дыхания**

Механизм развития:

- **Подавляется активность ингибирующих нейронов f. reticularis, что демаскирует возбуждающие сигналы**

СТАДИИ НАРКОЗА: ВОЗБУЖДЕНИЕ (2)

- Механизм: ↓ингибирующие н-ны f.reticularis, что демаскирует возбуждающие сигналы

Эффекты:

- речевое и двигательное возбуждение
вращение глазных яблок
- гипертонус мышц, гиперрефлексия
- активация СНС: мидриаз, ↑АД, ЧСС, ЧД, гипергликемия, ацидоз
- вагусные рефлексy: гиперсаливация, рвота, ларинго-, бронхоспазм, ↓ЧСС

СТАДИИ НАРКОЗА: ВОЗБУЖДЕНИЕ (3)

Механизм: ↓ингибирующие н-ны f.reticularis, что демаскирует возбуждающие сигналы

Эффекты:

- речевое и двигательное возбуждение
вращение глазных яблок
- гипертонус мышц, гиперрефлексия
- активация СНС: мидриаз, ↑АД, ЧСС, ЧД, гипергликемия, ацидоз
- вагусные рефлексy: гиперсаливация, рвота, ларинго-, бронхоспазм, ↓ЧСС

NB! Никаких манипуляций!

М-ХБ для профилактики вагусных реакций

СТАДИИ НАРКОЗА: ХИРУРГИЧЕСКИЙ СОН

от установки регулярного дыхания (III1) до угнетения дыхания (III4)

Механизм:

прогрессирующее угнетение f. reticularis

Эффекты:

III1- поверхностный наркоз: от установки регулярного дыхания до фиксации глазных яблок

III2- легкий наркоз от фиксации глаз до выключен кожных, роговичного, ларингеального рефлексов
↓ мышечного тонуса

Можно интубировать, купировать судороги, делать кожный разрез, малые операции, (с миорелаксантами – и полостные операции)

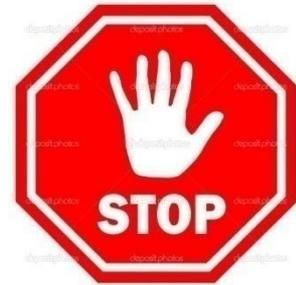
СТАДИИ НАРКОЗА: ХИРУРГИЧЕСКИЙ СОН

от установки регулярного дыхания (III1) до угнетения дыхания (III4)

III3- глубокий наркоз выкл.зрачковый, перитонеальные рефлексy, расслаблены м/ребер. мышцы

Можно делать полостные операции

NB! НЕ углублять наркоз!



III4- сверхглубокий наркоз

нитевидный пульс, нерегулярное дыхание
паралич ДЦ и СДЦ. medulla oblongata

НЕДОПУСТИМАЯ ГЛУБИНА НАРКОЗА: **паралич ДЦ и СДЦ продолговатого мозга**

III- сверхглубокий наркоз

**нитевидный пульс, нерегулярное
дыхание**

IV стадия – асфиксия

**остановка дыхания, кровообращения,
“молчание” ЭЭГ – смерть**

ПРОБУЖДЕНИЕ: выход из наркоза

- Развитие стадий в обратном порядке
- В стадии пробуждения сохраняется анальгетический эффект (для большинства ОА)

NB! Контроль глубины наркоза с премедикацией и потенцированием

ФАРМАКОКИНЕТИКА ИОА

всасывание определяется:

- Парциальным давлением ИОА во вдыхаемой смеси
- Объемом альвеолярной вентиляции
- Диффузной способностью альвеолярно-капиллярной мембраны
- Степенью растворимости анестетика в крови и тканях
- Альвеоло-венозным градиентом парциального давления общего анестетика
- Объемом кровотока в малом круге кровообращения
- Состоянием общей гемодинамикой

ФАРМАКОКИНЕТИКА ИОА

распределение определяется:

- Степень растворимости ОА
- Градиент парциального давления в крови и тканях
- Степень васкуляризации тканей

ФАРМАКОКИНЕТИКА ИОА

ЭЛИМИНАЦИЯ:

- Основной путь выделения – в неизменном виде через легкие
- Большинство ИОА частично метаболизируется в печени (современные min)

% метаболизма ИОА в печени

галотана	энфлюрана	изофлюрана	десфлюран
15-20%	2	0,2	0,02

ДОЗИРОВАНИЕ ИОА

МАК - min альвелярная концентрация ИОА, необходимая для подавления у 50% больных двигательной реакции на стандартный разрез кожи (необх. для достижения III2)

•Идеальный ИОА позволяет проводить анестезию с использованием высоких концентраций O₂ (и низкой концентрацией ИОА)

•МАК идентична ED50 в фармакологии

Азота закись	энфлуран	изофлуран	галотан	метоксифлуран
110%	1.68%	1.15%	0.75%	0.16%

ДОЗИРОВАНИЕ ИОА

- МАК – мера мощности ИОА
- При подаче 0,3-0,4 МАК всегда наступает пробуждение, т.е это доза пробуждения
- При подаче 1 МАК обычно хватает для поддержания базисного наркоза при использовании комбинированных методик

ФАРМАКОКИНЕТИКА НОА

Определяется:

- Липофильностью препарата
- Степенью ионизации (pK_a , pH)
- Концентрацией свободного анестетика (связь с белками плазмы)
- Интенсивностью мозгового кровотока
- Скоростью введения

ВИДЫ НАРКОЗА

- Вводный
- Базисный
- Комбинированный (многокомпонентный)

ВВОДНЫЙ (В/В) +	ИНГАЛЯЦИОННЫЙ
<i>НОА до III2, интубация</i>	<i>переход на ингаляционный наркоз необходимой глубины и длительности</i>
БАЗИСНЫЙ (В\В) +	ИНГАЛЯЦИОННЫЙ
<i>НОА в течение всей операции на уровне III2</i>	<i>добавление ингаляционного наркоза до III3 при «висцеральных» этапах операции</i>

СБАЛАНСИРОВАННАЯ АНЕСТЕЗИЯ (потенцирование)

- это последовательное или одновременное использование различных анестетиков, а также сочетание их с другими препаратами: анальгетиками, транквилизаторами, миорелаксантами, которые обеспечивают или усиливают отдельные компоненты анестезии

ПРЕМЕДИКАЦИЯ

- **медикаментозная подготовка к наркозу**

Цели:

- **Предупреждение развития парасимпатических эффектов во время наркоза (брадикардия, повышение секреции бронхиальных желез)**
- **Устранение чувства страха, тревоги и боли**

ПРЕМЕДИКАЦИЯ (2):

Цель	Средство
Устранение тревоги	Бензодиазепины (диазепам)
Уменьшение секреции и вагусных рефлексов	M-ХБ (атропин)
Устранение боли	Наркотические аналгетики
Устранение послеоперационной рвоты	Антиэметики (метоклопрамид)

Эфир для наркоза

- Летучая жидкость, огнеопасен
- **Механизм действия:** Вызывает флюидизацию мембран нейронов. Нарушает проницаемость каналов для Na^+ и K^+ . Угнетает синаптическую передачу в ЦНС
- Вызывает выраженную стадию возбуждения
- Раздражает дыхательные пути
- Увеличивает секрецию слизи в бронхах
- Вызывает рефлекторную остановку CO_2 , дыхания
- При входе и выходе из наркоза вызывает рвоту
- Способствует развитию пневмонии после операции

ГАЛОТАН (Фторотан)

- **Летучая жидкость, не огнеопасен**
- **Не вызывает стадию возбуждения**
- **Не раздражает тканей**
- **Снижает секрецию экзокринных желез**
- **Блокирует проведение импульсов в вегетативных ганглиях**
- **Снижает АД**
- **Потенцирует действие миорелаксантов**
- **Повышает чувствительность сердца к адреналину и норадреналину**
- **Вызывает сердечные аритмии**
- **Повреждает печень, способствует развитию гепатита**

КЕТАМИН

- Вводится в/в, возможно в/м введение
- **Механизм:** Блокирует NMDA рецепторы возбуждающих аминокислот, тормозит нейроны ГМ
- Наркоз развивается через 0,5-1 мин. и длится 15-20 мин., анальгезия до 2 ч.
- Вызывает «диссоциативную анестезию»
- **Сознание выключается не полностью**
- Нет миорелаксации, могут возникать непроизвольные движения
- **Гортанный и глоточный рефлекс сохранены**
- Возм. психозомиметический эффект при входе и выходе из наркоза
- **Возможно ↑ЧСС на 20%, и АД 25%**
- Увеличивает ВЧД
- **Увеличивает потребление O₂ ГМ**
- Продукты биотрансформации выделяются с мочой.

ПРОПОФОЛ

- **Вводится в/в**
- Наркоз развивается через 0,5-1 мин. и длится 10-50 мин. (зависит от дозы)
- **Прекращение инфузии приводит к быстрому пробуждению (3-5 мин.) с ясным сознанием**
- Быстро метаболизируется в печени, соединяется с глюкуроновой кислотой. Выводится с мочой
- **Послеоперационная тошнота и рвота обычно отсутствуют**
- Во время наркоза бывает выключение дыхания (0,5-1 мин.), которое восстанавливается самостоятельно
- **Возможно снижение АД (30%) и брадикардия**

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ОА

- Обезболивание при хирургических операциях
- Обезболивание соматических больных (при ИМ, остром панкреатите, облитерирующим эндоартериите)
- Обезболивание при болезненных диагностических и лечебных манипуляциях
- Купирование тяжелых судорожных состояний **(кроме кетамина!)**
- Обезболивание родов **(кроме кетамина!)**
- При инсультах, повышении ВЧД, ЧМТ (т.к. снижают метаболизм и O₂-запрос мозга – чаще *барбитураты*) **(кроме кетамина!)**

ОСЛОЖНЕНИЯ НАРКОЗА

- **Снижение интеллекта (постнаркозная энцефалопатия)**
- **Осложнения при интубации трахеи (боль в горле, повреждения связок)**
- **Рвота, тошнота, регургитация**
- **Дрожь**
- **Боль в мышцах**
- **Головная боль**
- **Парез кишечника**
- **Артериальная гипотензия**
- **Нарушения ритма сердца**