

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
И ПЕРЕПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КАФЕДРА ДЕТСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ И ВНУТРИВЕННЫЕ АНЕСТЕТИКИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2025

УДК 615.211-053.2(075.9)
ББК 52.817.101я78
И59

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 18.09.2024 г., протокол № 1

Авторы: канд. мед. наук, доц., зав. каф. детской анестезиологии и реаниматологии А. Е. Кулагин; канд. мед. наук, доц. каф. детской анестезиологии и реаниматологии А. Н. Жаворонок; канд. мед. наук, доц. каф. детской анестезиологии и реаниматологии В. И. Волков; канд. мед. наук, доц. каф. детской анестезиологии и реаниматологии Л. Л. Миронов; врач — анестезиолог-реаниматолог Минской областной детской клинической больницы С. А. Корпан

Рецензенты: канд. мед. наук, доц., зав. отделением анестезиологии и реанимации Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» А. Н. Богомолов; каф. анестезиологии и реаниматологии Гродненского государственного медицинского университета

Ингаляционные и внутривенные анестетики в педиатрической
И59 **практике : учебно-методическое пособие / А. Е. Кулагин, А. Н. Жаворонок, В. И. Волков [и др.]. — Минск : БГМУ, 2025. — 52 с.**

ISBN 978-985-21-1836-1.

Представлены современные данные по клинической фармакологии ингаляционных и внутривенных анестетиков, применяемых в клинической практике. Описаны методики проведения наркоза. Даны рекомендации по безопасному их использованию.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности 9-09-0911-03 «Анестезиология и реаниматология», повышения квалификации врачей — анестезиологов-реаниматологов детских, врачей — анестезиологов-реаниматологов, клинических ординаторов и аспирантов хирургических специальностей.

УДК 615.211-053.2(075.9)
ББК 52.817.101я78

ISBN 978-985-21-1836-1

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

ГОМК — гамма-оксимасляная кислота

ИА — ингаляционный анестетик

МАК — минимальная альвеолярная концентрация

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Первый публичный ингаляционный наркоз эфиром был проведен Томасом Муртоном 16 октября 1846 г. С тех пор и до сегодняшних дней ингаляционная анестезия является распространенным видом анестезиологического пособия (индукция, поддержание анестезии), т. к. вне зависимости от возраста обеспечивает:

- возможность быстрого достижения требуемой концентрации анестетика в организме и быстрого ее снижения;
- хорошую управляемость наркозом — современные испарители обеспечивают точную подачу ингаляционного анестетика, обеспечивая стабильную глубину анестезии, автоматически компенсируя изменения температуры, давления и потока газов;
- наличие информации о концентрации анестетика в конце выдоха, что позволяет приблизительно судить о его содержании в системном кровотоке.

При этом необходимо отметить, что точный механизм действия ингаляционных анестетиков (ИА) до сих пор неизвестен. Однако авторы не ставили себе задачу рассмотрения различных теорий и остановились только на практической стороне вопроса.

Ингаляционная анестезия проводится летучими или газообразными наркотическими веществами. **Ингаляционным методом** называют метод, когда пациент вдыхает ИА самостоятельно, то есть при сохраненном спонтанном дыхании. Если же ИА вводится в легкие принудительно (методом вдувания), то это инсуфляционный метод. Но принципиальной разницы в механизме развития общей анестезии при этих методах нет. Ингаляционная анестезия остается весьма популярной вследствие возможности обеспечения хорошей управляемости наркозом.

Поступление, распределение и выведение ИА происходит согласно законам диффузии. Фармакокинетика ингаляционных анестетиков определяется рядом факторов:

- парциальным давлением анестетика во вдыхаемой смеси;
- объемом альвеолярной вентиляции;
- диффузионной способностью альвеолярно-капиллярной мембраны;

- альвеоло-венозным градиентом парциального давления общего анестетика;
- степенью растворимости анестетика в крови и тканях;
- объемом кровотока в малом круге кровообращения;
- состоянием общей гемодинамики.

В процессе поглощения и распределения ИА различают две фазы: *легочную* и *циркуляторную*.

В **легочной фазе** создается необходимая концентрация анестетика в альвеолах вследствие увеличения его парциального давления во вдыхаемой смеси. В начале анестезии парциальное давление ИА в дыхательных путях выше, чем в альвеолах, но затем оно постепенно выравнивается, как в альвеолах, так и в крови, и тканях. По окончании наркоза процесс идет в обратном порядке. Более быстрому входу в наркоз способствует:

- увеличение дыхательного объема;
- увеличение минутного объема дыхания;
- уменьшение мертвого пространства;
- уменьшение функциональной остаточной емкости легких;
- нормальное вентиляционно-перфузионное соотношение.

Альвеолярное парциальное давление ИА — параметр, от которого зависит парциальное давление анестетика в крови и тканях (прежде всего в головном мозге).

В **циркуляторной фазе** происходит поглощение анестетика кровью и перенос его к тканям. Интенсивность поглощения и время выравнивания напряжения ингаляционного анестетика в альвеолах и крови зависят:

- от диффузионных свойств альвеолярно-капиллярной мембраны;
- альвеоло-венозного градиента парциального давления ИА;
- объема легочного кровотока (альвеолярного кровотока);
- коэффициента растворимости анестетика в крови — обуславливает его распределение между альвеолярным воздухом и кровью.

С коэффициентом растворимости жир/газ (табл. 1), как правило, связана мощность ингаляционного анестетика — минимальная альвеолярная концентрация (МАК) обратно пропорциональна жирорастворимости. С коэффициентом растворимости кровь/газ связано время введения в анестезию и скорость пробуждения. Чем выше этот коэффициент, тем больше время индукции и более медленный выход из наркоза (значительное количество анестетика поглощается кровью и парциальное альвеолярное давление изменяется медленно). У анестетиков с низким коэффициентом напряжение анестетика в крови нарастает быстро и, следовательно, короче время введения в наркоз и время выхода из него.

Коэффициенты растворимости ингаляционных анестетиков при температуре 37 °С

Анестетик	Коэффициент растворимости жир/газ	МАК, об. %	Коэффициент растворимости кровь/газ
Заись азота	1,4	105	0,47
Десфлюран	18,7	6–7	0,42–0,45
Севофлюран	55	2	0,6
Энфлюран	98	1,68	1,8–1,9
Изофлюран	97	1,15	1,4
Галотан	220	0,75–0,78	2,3–2,4

Поглощение анестетика кровью в значительной степени определяется и величиной сердечного выброса, и интенсивностью легочного кровотока. При увеличении объема крови, соприкасающейся с альвеолярным воздухом в единицу времени, нарастает напряжение анестетика в циркулирующей крови. Низкий сердечный выброс увеличивает риск передозировки анестетиков с высокой растворимостью в крови, т. к. имеет место нарастание его фракционной альвеолярной концентрации.

Распределение анестетика в тканях зависит от его растворимости, градиента парциальных давлений в крови и в тканях и от степени васкуляризации тканей. При вводимом наркозе анестетик поглощается в первую очередь хорошо кровоснабжаемыми органами и тканями: мозгом, сердцем, печенью, почками (имеют небольшую аккумулирующую емкость, но богатое кровоснабжение); мышцами (имеют большой объем и умеренное кровоснабжение); жировой тканью (имеет умеренный объем, но большую аккумулирующую емкость и плохое кровоснабжение).

Вследствие различия в степени растворимости анестетика в тканях в процессе анестезии происходит его перераспределение, он переходит из богато васкуляризированных тканей и депонируется в жировой ткани. Это объясняет необходимость значительных доз анестетика для поддержания анестезии до момента насыщения всех депо организма, после чего его подачу можно снизить до минимума.

В период индукции в богато перфузируемых органах в первые 5–15 мин может депонироваться 70–80 % поглощенного анестетика. Быстрое повышение концентрации анестетика может приводить к нарушению функции жизненно важных органов (угнетение функции миокарда, дыхательного центра, надпочечников и т. д.). Период насыщения анестетиком скелетной мускулатуры и жировой ткани более длительный — 70–180 мин и 3–5 ч соответственно. Чем больше время наркоза, тем больше анестетика депонируется в жировой ткани.

Мера мощности ингаляционных анестетиков — **МАК** — это минимальная концентрация анестетика в альвеолярном газе, при которой 50 % пациентов не отвечают двигательной реакцией на стандартный болевой раздражитель (разрез кожи). Необходимо отметить, что концентрация общего анестетика в выдыхаемом газе может не соответствовать его концентрации в артериальной крови, т. к. всегда имеется неравномерность функции легких и нарушения вентилиционно-перфузионных соотношений. При этом 1 МАК одного ИА эквивалентна мощности другого, а 0,5 МАК одного анестетика в комбинации с 0,5 МАК второго вызывают депрессию ЦНС, близкую 1 МАК. Степень депрессии миокарда при одинаковой МАК у различных анестетиков отличается: 0,5 МАК галотана вызывает большую депрессию сердечного выброса, чем 0,5 МАК изофлюрана.

Клинические исследования говорят о том, что новорожденные (0–29 сут.) имеют более низкую МАК (табл. 2), чем дети 30–180-дневного возраста (соответственно $0,87 \pm 0,03$ об. % и $1,2 \pm 0,06$ об. % галотана в выдыхаемой смеси). Изофлюран характеризуется более низкой МАК у недоношенных, нежели у новорожденных или старших детей. Причины более высоких потребностей в анестетиках у грудных детей по сравнению с новорожденными и недоношенными неясны. Тем не менее, для клинициста важно, что у грудных детей потребность в ИА на 30 % выше, чем у взрослых, для поддержания такой же глубины анестезии. Таким образом, у грудных детей и детей младшей возрастной группы диапазон между адекватной анестезией и выраженной сердечно-легочной депрессией гораздо уже, чем у взрослых.

Таблица 2

Зависимость МАК (об. %) от возраста

Препарат	МАК (%) 100 % O ₂ / 50–70 % N ₂ O					
	0–1 мес.	2–6 мес.	7–12 мес.	3–5 лет	6–12 лет	Взрослые
N ₂ O	–	–	–	–	–	105
Галотан	0,87	1,2	0,97	0,91	0,89	0,75 / 0,3–0,29
Энфлюран	–	–	–	–	–	1,68 / 0,57–0,6
Изофлюран	1,6	1,87	1,8	1,6	1,6	1,15 / 0,5
Севофлюран	3,3	3,1–3,2	2,5–2,7	2,5–2,55	2,5 / 2	2–1,7 / 0,66

Следует помнить, что МАК — статистически усредненная величина и ее практическая ценность ограничена, особенно на этапах, сопровождающихся быстрым изменением альвеолярной концентрации. Ориентировочно можно считать, что 1,3 МАК любого ИА предотвращает движение при хирургической стимуляции у 95 % больных (то есть 1,3 МАК — приблизительный эквивалент ЭД 95 %); при 0,3–0,4 МАК наступает пробуждение (МАК

бодрствования). При комбинированном наркозе 0,8–1 МАК бывает достаточной для обеспечения базис-наркоза. Во многом МАК зависит от возраста, температуры (при снижении температуры на каждый 1 °С МАК снижается на 2–5 %), применения других ингаляционных и/или внутривенных анестетиков (потенцируют эффект), ряда других причин, приведенных в табл. 3.

Таблица 3

Факторы, влияющие на МАК

Факторы, увеличивающие МАК	Факторы, уменьшающие МАК
Молодой возраст. Гипертермия, если $t^{\circ} > 42^{\circ}\text{C}$. Хроническая алкогольная интоксикация. Гипернатриемия (вследствие изменений в спинномозговой жидкости). Увеличение уровня центральных нейротрансмиттеров (ингибиторов моноаминоксидазы, леводопа). Кокаин. Эфедрин	Пожилой и старческий возраст. Гипотермия. Острая алкогольная интоксикация. Гипонатриемия (вследствие изменений в спинномозговой жидкости). Анемия: $Ht < 10\%$. $PaO_2 < 40$ мм рт. ст. $PaCO_2 > 90$ мм рт. ст. (вследствие снижения рН спинномозговой жидкости). Беременность. Опиоиды, барбитураты, бензодиазепины и местные анестетики, верапамил, препараты лития, резерпин и клонидин

Факторы, определяющие фармакокинетику ИА у детей, те же, что и у взрослых. Однако низкий коэффициент распределения кровь/газ, малая остаточная функциональная емкость легких, повышенная минутная вентиляция приводят к быстрому росту альвеолярной концентрации анестетика и его концентрации в крови миокарда, что сопровождается более быстрым, чем у взрослых, изменением гемодинамики — развитием брадикардии и гипотензии.

ОБЩИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Кардиодепрессивное действие ИА особенно выражено у детей раннего возраста, у которых захват анестетиков чрезвычайно высок, а механизмы барорегуляции гемодинамики несовершенны. В то же время при дефектах межжелудочковой перегородки и шунте слева-направо, вентиляционно-перфузионных нарушениях и обструкциях верхних дыхательных путей отмечается более медленное, чем у здоровых детей, насыщение крови анестетиком, что увеличивает время индукции.

В связи с тем, что МОК у новорожденных существенно зависит от ЧСС, то депрессия кровообращения, индуцированная мощными ИА может быть предотвращена введением ваготонических препаратов. Зачастую недоношен-

ные и доношенные новорожденные имеют нарушения кальциевого гомеостаза, а многие исследователи считают, что депрессия ИА опосредуется через изменение активности кальциевых каналов кардиомиоцита. Поэтому возможно, что именно изменение кальциевого гомеостаза миокарда играет ведущую роль в чувствительности недоношенного и доношенного новорожденных к ИА.

Угнетение сократительной способности миокарда зависит от дозы и используемого ИА. Кардиодепрессивное действие наиболее выражено у галотана (галотан > энфлюран > изофлюран $\geq$ десфлюран и севофлюран). Все ИА в той или иной мере вызывают системную вазодилатацию (изофлюран > > десфлюран и севофлюран > энфлюран > галотан).

ИА угнетают дыхание пропорционально используемой концентрации (энфлюран > изофлюран > галотан). Углубление анестезии сопровождается прогрессивным уменьшением дыхательного объема, минутной вентиляции легких и средней объемной скорости вдоха. Это приводит к достоверному повышению концентрации углекислоты в выдыхаемом воздухе и в крови. Компенсаторные механизмы — учащение дыхания и увеличение времени вдоха — более выражены при использовании галотана и практически отсутствуют при анестезии энфлюраном.

Также угнетается реакция дыхательного центра на гиперкапнию. Угнетение дыхания сопровождается снижением потребления кислорода тканями и уменьшением активности тканевого метаболизма. Особенно выражено угнетение дыхания при использовании у детей дыхательных контуров с реверсией газонаркотической смеси и при малом газотоке. Для обеспечения нормальной вентиляции легких у детей во время анестезии с сохраненным самостоятельным дыханием необходимо, чтобы газоток в 1,5–2 раза превышал минутную вентиляцию легких!

Скорость индукции в наркоз и пробуждения также зависят от вида используемого контура: полуоткрытый контур позволяет быстрее нарастить альвеолярную концентрацию анестетика, нежели закрытый контур при одинаковой подаваемой концентрации анестетика. Это особенно важно в неонатальной анестезиологии, т. к. при работе с полуоткрытым контуром имеется возможность быстро варьировать концентрацией анестетика и быстро прекратить его подачу и обеспечить его элиминацию.

Для манипуляции на дыхательных путях требуется большая глубина анестезии, нежели для поверхностных хирургических манипуляций. Это дает основание для введения МАК анестетика для эндотрахеальной интубации (МАKet). Ориентировочно МАKet у детей от 2 до 6 лет составляет 1,2–1,5 об. % ИА. Необходимо отметить, что МАК анестетика для проведения «гладкой» интубации трахеи зачастую граничит с его концентрацией, которая может вызывать тяжелую кардиореспираторную депрессию. Использование миорелаксантов и наркотических анальгетиков короткого действия позволяет

значительно обезопасить интубацию трахеи за счет использования меньших доз ИА.

Все ИА снижают интенсивность почечного кровотока, что является следствием снижения системного АД. Это приводит к уменьшению гломерулярной фильтрации, снижению диуреза и концентрационной способности почек (у изофлюрана это действие выражено меньше, чем у энфлюрана и галотана). ИА повышают сопротивление сосудов почек. Для ИА характерно нефротоксическое действие, если уровень фторидов достигает 50 мкм/л и более.

Все ИА снижают печеночный кровоток приблизительно на 15–40 % от преднаркозного уровня (галотан > энфлюран > изофлюран). Все ИА в какой-то мере подвергаются биodeградации в печени с образованием неорганических фторидов и трифторацетиловой кислоты, которые выводятся почками.

ИА выключают сознание, увеличивают мозговой кровоток (галотан > энфлюран > изофлюран, десфлюран) и снижают интенсивность метаболизма мозга (изофлюран > энфлюран > галотан). Внутречерепное давление увеличивается за счет церебральной вазодилатации.

При индукции в наркоз с самостоятельным дыханием концентрация анестетиков во вдыхаемой смеси у детей не должна превышать 3 об. %. Для поддержания анестезии при сохраненном дыхании вдыхаемая концентрация варьирует от 1,5 до 1,7 об. %; при ИВЛ — не более 1 об. %. Естественно, что концентрация анестетиков может изменяться при изменении продолжительности операции или состояния больного. После операции продолжительностью не более 3 ч время пробуждения при использовании изофлюрана в среднем составляет $9,7 \pm 2$ мин, а при использовании галотана — $13,4 \pm 4$ мин.

Применение ингаляционных анестетиков всегда связано с рядом отрицательных моментов, которые должен учитывать анестезиолог:

- риск загрязнения окружающей среды (операционной);
- неблагоприятное воздействие ИА на медицинский персонал;
- риск развития злокачественной гипертермии;
- угроза развития гепатита (при использовании галотана);
- угроза развития послеоперационной тошноты и рвоты.

Галотан, фторотан (halotan)

Галотан был синтезирован в 1951 г., а в клинической практике используется с середины 50-х гг. прошлого века. Представляет нестойкое соединение, разрушается под воздействием света, для предотвращения спонтанного распада до токсических продуктов к нему добавляют стабилизатор — 0,01%-ный тимол. Препарат хранится в бутылках из темного стекла.

Химически и биологически не активен. Является наиболее сильным анестетиком — МАК при использовании чистого кислорода у взрослых составляет 0,75–0,76 об. %, для изофлюрана — 1,12–1,15 об. %, а для энфлюрана — 1,68 об. %. Благодаря сильному анестетическому действию уже через 6–7 мин после начала ингаляции у детей можно выполнить интубацию трахеи (при условии использования техники «избыточного давления»). В настоящее время в клинической практике не используется и рассматривается только с исторической точки зрения в плане развития ингаляционной анестезии.

Изофлюран (ISOFLURANE)

Является изомером энфлюрана, но значительно отличается от него по физико-химическим характеристикам. Синтезирован в 1965 г., в клинической практике используется с 70-х гг. прошлого века. Является достаточно дорогостоящим средством. Химически и биологически не активен. Обладает едким запахом, это часто проявляется кашлем на фоне индукции, не требует консервантов. Давление насыщенного пара сопоставимо с галотаном, поступление в организм протекает подобно энфлюрану. Быстрая элиминация легкими сочетается с минимальным метаболизмом в печени (0,15–0,2 %), что объясняет малую гепато- и нефротоксичность. Несмотря на то, что коэффициент распределения кровь/газ ниже, чем у галотана и энфлюрана (1,4; 2,4 и 1,9 соответственно), сроки индукции и пробуждения этих препаратов достоверно не отличаются. Парциальное давление изофлюрана в альвеолах достигает 50 % от вдыхаемой через 4–8 мин, а через 15 мин оно составляет 60 %.

Вызывает меньшие кардиальные дисфункции, меньше угнетает миокард, хотя некоторые исследователи считают, что степень депрессии миокарда сходна с галотаном. При ингаляции изофлюрана возможно снижение работы сердца в результате уменьшения потребления кислорода и уменьшения постнагрузки. Гипотензия, вызываемая изофлюраном, это результат первичной периферической вазодилатации. Из трех галогеносодержащих ИА это наиболее сильный вазодилататор. В высоких концентрациях может вызвать синдром коронарного обкрадывания у больных с сопутствующей коронарной патологией. Поддержание минутного объема кровообращения идет за счет увеличенной ЧСС (каротидный рефлекс частично сохраняется и увеличенная ЧСС позволяет поддерживать сердечный выброс). Способность изофлюрана к снижению АД аналогична таковой у галотана. Реже вызывает аритмии в присутствии адреналина.

Изофлюран не нарушает барорегуляцию артериального давления, что дает возможность использовать его у больных с дегидратацией. При этом сохраняется хорошая перфузия тканей.

Частота дыхания при изофлюрановом наркозе увеличивается в меньшей степени, чем при других ИА, поэтому имеет место более значимое снижение минутной вентиляции легких. Даже низкие дозы анестетика (0,1 МАК) угнетают компенсаторные реакции вентиляции на гипоксию и гиперкапнию. Способен вызывать раздражение дыхательных путей. Является сильным бронходилататором.

Основным преимуществом изофлюрана является его незначительная способность к увеличению мозгового кровотока, которое легко купируется гипервентиляцией. В условиях нормокапнии ингаляция изофлюрана сопровождается повышением внутричерепного давления, в то время как при умеренной гипокапнии изофлюран приводит к снижению внутричерепного давления. Не стимулирует продукцию спинномозговой жидкости.

Потребление кислорода мозгом при использовании изофлюрана снижается. Скорость метаболизма кислорода в мозге уменьшается вследствие прямого действия изофлюрана на электрическую активность кортикальных нейронов, что при глубокой анестезии создает некоторый защитный эффект, причем эта глубина анестезии позволяет сохранить стабильную гемодинамику. Более того, при использовании больших концентраций изофлюрана в головном мозге не наблюдается истощения энергетических запасов и накопления лактата. Однако после повреждения коры мозга эти свойства не проявляются.

При измерении давления в большом родничке у доношенных и недоношенных новорожденных отмечалось умеренное его снижение как при галотановой, так и при изофлюрановой анестезии. В эксперименте на животных с криогенной травмой мозга и изофлюран, и галотан приводили к повышению внутричерепного давления даже на фоне гипокапнии. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для формулировки конкретных рекомендаций.

Отметим, что при изофлюрановой анестезии, по сравнению с галотановой, имеется увеличение секреции и с большей частотой встречается ларингоспазм, однако с этим согласны не все исследователи. Преимущества изофлюрана — большая способность к развитию нейромышечной блокады по сравнению с галотаном, но не большая, чем у энфлюрана. Снижает почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации и диурез. Также снижает общий кровоток в печени (по печеночной артерии и портальной вене), но поступление кислорода в печень выше, чем при использовании галотана.

Учитывая преимущества и недостатки изофлюрана (особенно способность индуцировать гиперсекрецию и ларингоспазм), можно индукцию в наркоз осуществлять галотаном, ввести атропин, выполнить интубацию трахеи, а затем перейти на изофлюран на оставшееся время анестезии. Большим недостатком этой методики является использование двух мощных ИА. При анестезии изофлюраном описаны случаи злокачественной гипертермии, некрозы печени и, таким образом, использование сразу двух анестетиков, спо-

собных вызывать подобные осложнения, не может быть целесообразным. Поэтому в педиатрической практике изофлюран используется преимущественно для поддержания наркоза (как базис-наркоз в дозе 0,7–1 МАК).

В связи с тем, что изофлюран увеличивает секрецию и обладает более едким запахом, индукцию осуществляют более медленно, особенно у детей без хорошей премедикации. После предварительного дыхания чистым кислородом или кислородом с закисью азота подают изофлюран в концентрации 0,25 об. % и наращивают ее на 0,25–0,5 об. % на каждый 10-й вдох. Для того чтобы избежать значительного раздражения, можно проинструктировать ребенка, чтобы он дышал ртом, а не носом.

Во время индукции любой шум в операционной должен сводиться к минимуму, ребенок должен слышать только спокойный голос анестезиолога, который может рассказывать ему интересные истории. Это отвлекает ребенка от страшных мыслей, от запаха анестетика и от всего происходящего вокруг. Но не следует задавать ребенку вопросы, т. к. не имея возможности ответить, он может расстраиваться.

ЗАКИСЬ АЗОТА (NITROGENIUM OXYDULATUM)

Закись азота (N_2O , «веселящий газ») — бесцветный газ без запаха. Коэффициент распределения кровь/воздух — 0,47, мозг/кровь — 1,06, масло/воздух — 1,4, масло/вода — 3,2. Не горит, не взрывается. Это единственное неорганическое соединение из применяющихся в анестезиологической практике ИА. Абсорбция в легких зависит от альвеолярной вентиляции, концентрации закиси азота, сердечного выброса, проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. Вследствие того, что закись азота плохо растворяется в воде, она менее чем через 2 мин заполняет альвеолы, достигая равновесного давления, а благодаря большой диффузионной способности легко проникает через альвеолярно-капиллярный барьер. Транспортируется в крови только в растворенном виде, не образуя соединений с гемоглобином. Насыщение тканей газом определяется их васкуляризацией.

Является достаточно хорошим анальгетиком, но обладает слабой наркотической активностью, т. к. коэффициент распределения мозг/кровь составляет 1,06. Поэтому необходимо сочетать закись азота с наркотиками, барбитуратами и/или седативными препаратами.

Установлено, что N_2O действует на уровне опиатных рецепторов. Анальгетическое действие может включать 2 механизма:

- 1) взаимодействие с теми же локусами, что и энкефалины;
- 2) высвобождение опиатного медиатора, который фиксируется на специфическом рецепторе.

Считается, что 1-й механизм более вероятен, чем 2-й. В смеси с кислородом в концентрации 50 об. % вызывает анальгезию без потери сознания и изменения рефлекторной возбудимости. В концентрации 50–70 об. % вызывает эйфорию, смех, спутанность сознания.

N_2O не подвергается биотрансформации и выводится из организма исключительно легкими. Элиминация происходит очень быстро, но вследствие хорошей диффузионной способности N_2O относительно долго остается в альвеолах, что при отсутствии достаточного количества кислорода может приводить к гипоксемии.

Закись азота является слабым стимулятором альфа-адренергических рецепторов. Влияет на сердечно-сосудистую систему в плане ее депрессии. Вызывает пропорциональное дозе уменьшение сердечного выброса, которое может достигать 15 % при ее 70 % концентрации. Ингаляция закиси сопровождается увеличением ЧСС, повышением АД, главным образом диастолического, незначительно повышает общее периферическое сопротивление сосудов.

Кардиодепрессивное действие закиси азота компенсируется ее влиянием на симпатическую систему (за счет повышения концентрации эндогенных катехоламинов). Это действие менее выражено при введении ионов кальция, но потенцируется гипотермией. Данные явления незначительны при нормальном функциональном состоянии миокарда. В то же время при сердечной недостаточности использование закиси азота не рекомендуется. N_2O вызывает сужение легочной артерии, что увеличивает легочное сосудистое сопротивление и приводит к повышению давления в правом предсердии.

N_2O не угнетает дыхания, но может отмечаться увеличение частоты дыхания и снижение дыхательного объема. Не изменяет реакции дыхательного центра на гиперкапнию, но подавляет его реакцию на гипоксию. Кроме того, N_2O потенцирует угнетение дыхания, вызванное опиоидами, внутривенными и ингаляционными анестетиками. Не оказывает влияния на глоточные и гортанные рефлексы, не оказывает раздражающего влияния на верхние дыхательные пути. Необходимо помнить, что 50%-ная смесь закиси с кислородом подавляет глотательный рефлекс — осторожно применять у больных с «полным» желудком.

Закись азота не взаимодействует с экзогенными катехоламинами. Может обуславливать незначительное увеличение мозгового кровотока и некоторое увеличение внутричерепного давления. Способна увеличивать потребление кислорода головным мозгом. Уменьшает почечный кровоток вследствие повышения почечного сосудистого сопротивления, что снижает диурез.

При ингаляции N_2O увеличивается объем всех воздушных полостей организма: придаточных пазух носа, желудка, кишечника, т. к. закись азота в 34–35 раз более растворима, чем азот, составляющий основную часть возду-

ха (79,1 об. %). Таким образом, поступление N_2O происходит быстрее, чем элиминация азота. Эта разница может привести к увеличению напряженного пневмоторакса или перерастяжению петель кишечника при кишечной непроходимости. При использовании 75%-ной закиси азота и 25%-ного кислорода отмечается 2-кратное увеличение содержания газов в кишечнике через 3 ч, а пневмоторакс может удвоить объем через 10 мин. У детей накопление газа в кишечнике идет гораздо быстрее из-за относительно большей его перфузии. Анестетик легко проникает через плацентарный барьер. Если стенки воздуходерживающих полостей ригидны, то возрастает внутриполостное давление, а не объем.

При длительной ингаляции закиси азота снижаются уровни метионин-синтетазы в печени, нарушается синтез ДНК, уменьшается скорость деления фибробластов. При длительном использовании отмечается аплазия костного мозга, снижается активность сперматогенеза, уменьшается количество фагоцитов, возможны случаи тератогении, злокачественной гипертермии, гепатотоксичности.

Применяют закись азота, как правило, в сочетании с другими ИА, при проведении сбалансированной анестезии и при нейролептаналгезии. У детей в тяжелых состояниях от применения закиси азота лучше воздержаться, используя воздушно-кислородную смесь, а анальгетический эффект обеспечить введением старого, доброго фентанила.

Противопоказания к использованию закиси азота:

1. Необходимость высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси.
2. Наличие воздуха в замкнутых полостях организма.
3. Внезапное увеличение внутричерепного давления после пневмоэнцефалографии; нейрохирургические операции в полусидячем положении.
4. Разрыв барабанных перепонки; лобарная эмфизема; больные с бронхиальной астмой с риском развития пневмоторакса, особенно при наличии буллы в легких.
5. Декомпенсированная сердечная недостаточность.
6. Офтальмологические операции на стекловидном теле.
7. Больные с нарушением иммунной системы (нарушения функции костного мозга или после его трансплантации).

При использовании какого-либо ИА и закиси азота в высоких концентрациях повышается концентрация основного анестетика за счет быстрой абсорбции N_2O , способствуя ее уравниванию с вдыхаемым газом. Это так называемый «эффект второго газа».

«НОВЫЕ» ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Приведенные достоинства и недостатки трех наиболее известных галогенсодержащих анестетиков способствовали дальнейшему поиску новых ИА, которые соответствовали бы понятию «идеального». Характеристика «идеального» ингаляционного анестетика:

- быстрая индукция и выход из наркоза (низкая растворимость в крови — лучшая управляемость);
- приятный запах и минимальное раздражение дыхательных путей;
- отсутствие кардиореспираторной депрессии;
- минимальное влияние на кардиальный и церебральный кровоток;
- способность вызывать снижение потребления кислорода мозгом и миокардом;
- минимальное взаимодействие с катехоламинами и другими препаратами, применяемыми при анестезии;
- минимальный метаболизм в организме, который должен протекать без образования токсических соединений;
- способность вызывать потерю сознания с анальгезией и предпочтительно с некоторой степенью мышечной релаксации;
- благоприятное соотношение цена/качество.

В результате исследований были открыты и с начала 90-х гг. XX в. внедрены в клиническую практику 2 новых галогенизированных анестетика: десфлюран и севофлюран, которые значительно отличаются от других ИА меньшей растворимостью в крови.

СЕВОФЛЮРАН (SEVOFLURANE)

Представляет собой метилизопропиловый эфир, галогенизированный ионами фтора. Не горит, взрывобезопасен. Имеет коэффициент распределения кровь/газ близкий к таковому для закиси азота (0,65), что обуславливает быстрое поступление препарата в кровоток и наступление наркоза, а также быстрый выход из наркоза. Имеет более мягкий запах (похож на запах галотана), нежели эн, изо- или десфлюран, что обуславливает его применение в педиатрической практике с использованием полуоткрытых контуров, когда нет необходимости использования натронной извести. Приятный запах и быстрое нарастание фракционной альвеолярной концентрации делают севофлюран анестетиком выбора для индукции в наркоз. Однако необходимо отметить, что при быстрой индукции возбуждение отмечается чаще, чем при использовании галотана, хотя возбуждение обычно кратковременно. При подаче 7 об. % севофлюрана интубация трахеи становится возможной через 4–6 мин.

Особенность севофлюрана состоит в его нестабильности и способности взаимодействовать с натронной известью с образованием до 5 различных соединений (полифторированные галоакены), которые могут вызывать повреждение почечных клеток (особенно олефин). В присутствии воды частично гидролизует, что тоже затрудняет его использование по закрытому контуру. Образование олефина зависит от концентрации севофлюрана в дыхательной смеси, величины газотока, температуры и влажности, типа абсорбера (натронная или бариевая известь). Несмотря на противоречивые данные по нефротоксичности, севофлюран не рекомендуется применять при работе с закрытым контуром и низким газотоком (он должен быть более 2 л/мин).

МАК для взрослых 1,7–2 об. % как базис-наркоз используют в дозе 0,5–3 об. %, МАК пробуждения составляет 0,6 об. %. МАК для детей до 3 лет — 3,2 об. %, старше 3 лет — 2,5 об. %. В основном выделяется через легкие, 3–5 % введенной дозы метаболизируется в печени с образованием неорганического иона фтора, CO_2 и гексафторизопропанола, который соединяется с глюкуроновой кислотой и выводится почками.

Гемодинамические эффекты севофлюрана близки к таковым у изофлюрана. Севофлюран в меньшей степени, чем остальные ИА, воздействует на сердечно-сосудистую систему — незначительно подавляет функцию миокарда и снижает общее периферическое сопротивление сосудов. Снижение АД не выражено, влияние на ЧСС минимально (незначительное увеличение), не вызывает синдрома обкрадывания. Однако у новорожденных и детей до 5 лет при использовании севофлюрана в дозе 1 МАК может отмечаться существенное снижение систолического АД. Не повышает чувствительность миокарда к катехоламинам. Не влияет на проводимость миокарда, частота развития аритмий значительно ниже, чем у галотана. Способен подавлять механизм гипоксической легочной вазоконстрикции. У детей до года жизни снижает реактивность барорецепторов.

Севофлюран существенно угнетает дыхание, более выражено, чем галотан и энфлюран, при дозе $> 1,5$ МАК может развиваться апноэ. Вызывает дозозависимое снижение дыхательного объема. Вентиляционно-перфузионное соотношение нарушается меньше, чем при использовании галотана. Точно также при глубокой анестезии меньше угнетается реберное дыхание.

Воздействие на мозговой кровоток и потребление кислорода мозгом сходно с таковым для изофлюрана: мозговой кровоток увеличивается за счет снижения сопротивления сосудов мозга и снижается потребление кислорода. Имеются сообщения о том, что у пациентов, страдающих эпилепсией, севофлюран может вызвать судороги. Послеоперационное возбуждение возможно у 10 % детей. Быстрая элиминация анестетика требует строгого контроля выраженности послеоперационного болевого синдрома при пробуждении.

В дозе, превышающей 1 МАК, он снижает почечный и печеночный кровоток (примерно до 25–30 %). При метаболизме образуется фторид, способный угнетать функцию почечных канальцев и нарушать концентрационную способность почек. Хорошо потенцирует эффекты миорелаксантов (лучше, чем галотан). Возможно развитие злокачественной гипертермии.

Не рекомендуется использовать на фоне тяжелой гиповолемии, внутричерепной гипертензии, у больных с почечной недостаточностью, при высоком риске развития злокачественной гипертермии. Возможность осуществления быстрой индукции в наркоз у ребенка, не получавшего премедикацию, является лучшим критерием его использования в детской анестезиологии.

ДЕСФЛЮРАН (DESFLURANE)

Метилэтиловый галогенизированный эфир, 163-й по счету в серии синтезированных галогенсодержащих анестетиков. По своей структуре он сходен с изофлюраном, но не содержит хлора. Коэффициент распределения кровь/газ близок к таковому для закиси азота — 0,42. Обеспечивает быструю индукцию в наркоз и пробуждение, быстрый и четкий контроль глубины анестезии. МАК для взрослых колеблется от 6 об. % (у пожилых) до 7 об. %, у детей — 8–9,5 об. %, что делает возможным его экономичное использование только на фоне низкочастотной вентиляции.

Из-за резкого запаха и раздражающего действия на дыхательные пути отмечаются весьма частые задержки дыхания, кашель, обильная секреция и ларингоспазм на вводимом наркозе, поэтому не применяется для индукции в наркоз у детей. Снижает дыхательный объем и увеличивает частоту дыхания, уменьшает минутную альвеолярную вентиляцию, увеличивает PaCO_2 , угнетает реакцию дыхательного центра на гиперкапнию.

Воздействие на сердечно-сосудистую систему аналогично изофлюрану. Увеличение дозы вызывает снижение общего периферического сопротивления сосудов и АД. В пределах 1–2 МАК сердечный выброс не изменяется или незначительно снижается. ЧСС, центральное венозное давление (ЦВД) и давление в легочной артерии незначительно повышаются. В отличие от изофлюрана не увеличивает коронарный кровоток. Не вызывает сенсibilизации миокарда к катехоламинам. Не обладает аритмогенным действием. У детей до года жизни может снижать АД на 40–50 % от исходного и реактивность барорецепторов.

Увеличивает мозговой кровоток за счет снижения сопротивления сосудов мозга, на фоне нормокапнии вызывает повышение внутричерепного давления, гипервентиляция снижает внутричерепное давление. Уменьшает потребность мозга в кислороде.

Вызывает дозозависимое снижение нервно-мышечной проводимости. Данных за нефротоксическое действие и повреждения печени не отмечено. В печени метаболизируется около 0,02 % введенной дозы.

Десфлюран стабильно обеспечивает поддержание анестезии, контроль ее глубины и быстрое пробуждение. Необходимо отметить, что возможность быстрого изменения глубины анестезии чревата передозировкой препарата с развитием сердечно-сосудистой депрессии, а также тот факт, что десфлюран способен взаимодействовать с сухим поглотителем с образованием окиси углерода (CO), что требует регулярной замены поглотителя и тщательного контроля прекращения подачи газа по окончании анестезии.

Необходимость использования высоких концентраций анестетика (свыше 18 об. %) обуславливает развитие дилуционной гипоксемии. Необходимость использования специальных испарителей, высокая стоимость — факторы, затрудняющие широкое использование препарата. При проведении анестезии десфлюраном по закрытому контуру на «малых» потоках требуется обязательное использование анализаторов концентрации анестетика, капнографа, пульсоксиметра. Характеристики на вводимом наркозе схожи с таковыми для изофлюрана.

КИСЛОРОД (OXYGEN)

Это газ с критической температурой 119 °С. Поддерживает горение, но не горит. Кислород представляет собой стабильную молекулу с определенным периодом полураспада. При некоторых обстоятельствах последний может снижаться и приводить к образованию токсичных свободных радикалов. К ним относят супероксид и гидроксил. В биологическом плане свободные радикалы представляют опасность для ДНК, липидов и белков, содержащих серу.

Зачастую, при назначении в высоких концентрациях, кислород таит в себе по крайней мере 2 существенные опасности:

1. Развитие бронхолегочной дисплазии. Это говорит о необходимости использования кислородо-воздушных смесей при длительных процедурах, если N₂O противопоказан.

2. Воздействие на сетчатку глаза новорожденных с развитием ретинопатии недоношенных.

К развитию ретинопатии могут приводить многие факторы. Имеются сообщения о ее развитии у детей с синими врожденными пороками сердца, у детей, не получавших кислород с лечебной целью. Высказывались предположения о корреляции частоты возникновения ретинопатии с PaCO₂, с уровнем гипоксемии. Факторами риска считаются: воздействие яркого света на новорожденного, сахарный диабет у матери, прием матерью антигистаминных средств за 2 нед. до родов; менее вероятна связь развития ретинопатии новорожденных с гиповитаминозом «Е». Важнейшим фактором риска является недоношенность, а кислородотерапия является лишь частью проблемы.

При значительном увеличении PaO_2 отмечается сужение сосудов сетчатки, возможна окклюзия их тромбами, неоваскуляризация, формирование артериовенозных анастомозов, васкуляризация стекловидного тела и в некоторых случаях фиброзная дегенерация с развитием рубцов и возможной отслойкой сетчатки.

Роль анестезиолога в профилактике ретинопатии заключается в обсуждении с хирургом возможности отсрочки операции у недоношенного ребенка — дать возможность для «созревания сетчатки». Если отсрочка невозможна, то обязателен осмотр офтальмолога до и после операции. Зная об опасности гипероксии и гиперкарбии, анестезиолог должен мониторировать концентрацию O_2 во вдыхаемой смеси, $EtCO_2$, сатурацию крови с помощью пульсоксиметра. Поддержание SaO_2 у новорожденных в диапазоне 93–95 % обеспечивает PaO_2 около 70 мм рт. ст., у грудных и детей старшего возраста SaO_2 поддерживают на уровне 96–99 %, что соответствует PaO_2 — 80–110 мм рт. ст. При наличии у больного сердечной или легочной патологии может отмечаться значительная разница между $PaCO_2$ и $EtCO_2$. Следует поддерживать $PaCO_2$ в диапазоне 35–45 мм рт. ст.

Влияние на легкие — перекисное окисление липидов — основной механизм кислородной токсичности в отношении легких. При этом поражаются альвеолярно-капиллярные мембраны. Это проявляется наличием гиалиновых мембран, утолщением междолевых и альвеолярных перегородок, а также отеком и фибробластической пролиферацией. Может развиваться коллапс легкого, особенно в зонах с низким соотношением вентиляция/кровоток. Применение 100%-ного кислорода может привести к абсорбционным ателектазам легочных сегментов, расположенных дистально по отношению к месту закрытия дыхательных путей. Абсорбционный коллапс может развиваться за очень короткое время: за 6 мин при 100%-ном кислороде и 60 мин при 85%-ном кислороде.

Возможно угнетение сердечно-сосудистой системы. Повышение PaO_2 приводит к прямой вазоконстрикции периферических сосудов, а также сосудов головного мозга, миокарда, печени и почек. Этот эффект проявляется при PaO_2 выше 225 мм рт. ст. (30 кПа). Может иметь место кислородная интоксикация ЦНС, проявляющаяся конвульсиями, напоминающими эпилептический припадок, и возникающая при гипербарическом давлении кислорода. Длительная экспозиция при повышенном FiO_2 приводит к депрессии гемопозза.

Необходимо отметить, что *гипоксемия — жизнеугрожающее состояние, гипероксия — нет*. Уровень смертности недоношенных детей значительно вырос в Англии и США (1954–1958) в годы, когда к использованию CO_2 относились слишком сдержанно. Вряд ли стоит повторять эти ошибки.

ВНУТРИВЕННЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Клинический эффект неингаляционных (внутривенных) анестетиков четко коррелирует с концентрацией препарата в ткани мозга. Любой введенный препарат довольно быстро перераспределяется из богато васкуляризированных тканей (мозг, сердце, почки) в мышцы и, наконец, в ткани, бедные сосудами (жировую, костную). На фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, вводимых внутривенно влияют:

- процессы связывания с белками плазмы;
- объем распределения препарата;
- удельный вес различных тканей в организме;
- величина сердечного выброса и его распределение;
- метаболизм и экскреция;
- скорость внутривенного введения.

Глубина анестезии изменяется, если не поддерживается постоянная концентрация препарата в головном мозге. Конституциональные особенности, степень зрелости гематоэнцефалического барьера оказывают выраженное влияние на действие внутривенных анестетиков, особенно у новорожденных.

Механизм действия этих средств до конца не изучен, считается, что основная точка их приложения — ретикулярная активизирующая система головного мозга. Все внутривенные анестетики хорошо растворяются в липидах и быстро проникают через гематоэнцефалический барьер. Скорость наступления их действия обуславливается скоростью прохождения гематоэнцефалического барьера и мозговым кровотоком.

Использование внутривенных анестетиков для тотальной внутривенной анестезии позволяет:

- обеспечить высококачественную анестезию;
- избежать диффузную послеоперационную гипоксию;
- снизить частоту развития послеоперационной тошноты и рвоты;
- минимизировать риск развития злокачественной гипертермии;
- избежать токсических эффектов ИА на персонал операционной;
- использовать внутривенное титрование препарата до достижения/поддержания желаемого эффекта.

Используемые в клинической практике внутривенные анестетики имеют как положительные, так и отрицательные свойства. В связи с этим в последнее время ведутся поиски «идеального» внутривенного анестетика, отвечающего следующим требованиям:

- препарат должен быть водорастворимым и обладать способностью к длительному хранению (> 1 года);
- сохранять стабильность при воздействии света (> 1 сут.);

- иметь небольшой объем (до 10 мл), необходимый для индукции в наркоз;
- незначительные индивидуальные различия действия и высокий терапевтический индекс;
- быстрое развитие клинического эффекта (за один кругооборот крови) и короткая продолжительность действия;
- быстрый метаболизм без образования токсических метаболитов;
- отсутствие взаимодействия с миорелаксантами;
- быстрое восстановление исходного уровня сознания;
- не вызывать высвобождения гистамина и анафилактических реакций;
- не вызывать угнетения функции систем и органов (кроме угнетения ЦНС): сердечно-сосудистой, дыхательной, функции печени и почек, ЖКТ;
- должен обладать противосудорожной, противорвотной активностью;
- отсутствие возбуждения (например, кашель, икота, непроизвольные движения) при вводимом наркозе;
- отсутствие феномена «видений» (ночные кошмары);
- вызывать амнезию;
- отсутствие боли в месте инъекции и безопасность при случайном введении в артерию.

Все внутривенные анестетики можно разделить:

- 1) на быстродействующие (используются для индукции):
 - барбитураты;
 - соединения имидазола: этомидат;
 - обратные изомеры алкифенолов: пропофол (используется и для поддержания анестезии);
- 2) более медленно действующие агенты (базисные препараты):
 - кетамин;
 - бензодиазепины: диазепам, мидазолам.

БАРБИТУРАТЫ

Барбитураты прочно утвердились во взрослой анестезиологической практике, в детской они используются намного реже. В основе структуры барбитуратов лежит кольцо барбитуровой кислоты. Препараты данной группы, используемые в анестезиологии, по своим химическим свойствам можно разделить на четыре группы (табл. 4).

Барбитураты угнетают ретикулярную активирующую систему, подавляют эффекты возбуждающих нейротрансмиттеров (ацетилхолин) и стимулируют эффекты ингибирующих нейротрансмиттеров (гамма-аминомасляная кислота). Положительные эффекты включают седацию, не очень выраженную дыхательную и сердечно-сосудистую депрессию, редкое возникновение

тошноты и рвоты, а также противосудорожную активность. Главным отрицательным эффектом барбитуратов является их способность вызывать гипералгезию. В ряде случаев даже небольшие дозы, назначенные пациенту с болевым синдромом, могут усилить чувство боли и даже вызвать дезориентацию.

Таблица 4

Отношение химических групп к клиническому эффекту барбитуратов

Группа	Замена		Групповые характеристики при внутривенном введении
	позиция 1	позиция 2	
Окси-барбитураты	H	O	Замедленное начало действия в зависимости от 5 и 5' боковой цепочки. Полезны как базисные гипнотики. Продолжительное действие
Метил-барбитураты	CH ₃	O	Обычно быстрое наступление действия с довольно быстрым восстановлением. Высокая частота возбуждения
Тиобарбитураты	H	S	Быстрое, обычно гладкое начало действия и довольно быстрое пробуждение
Метил-тиобарбитураты	CH ₃	S	Быстрое наступление эффекта и очень быстрое восстановление, однако слишком высокая частота явлений возбуждения практически исключает клиническое применение этих препаратов

Барбитураты угнетают сосудодвигательный центр продолговатого мозга и уменьшают общее периферическое сосудистое сопротивление, снижают венозный возврат, угнетают реакцию дыхательного центра на гипоксию и гиперкарбию, снижают мозговой кровоток и внутричерепное давление, уменьшают потребление кислорода мозгом.

Благодаря седативному эффекту и способности вызывать сон, барбитураты ультракороткого действия назначают для премедикации (используя оральный или ректальный пути введения) и индукции в наркоз. Не используются барбитураты для поддержания наркоза (за исключением непродолжительных процедур — до 15–20 мин).

Препараты данной группы, за исключением фенобарбитала, в незначительном количестве выделяются в неизменном виде. Основные пути метаболизма — окисление печеночными ферментами, продукты метаболизма выводятся почками в виде глюкуронидов. В большинстве случаев нарушения функции почек не оказывают значительного влияния на выделение исходного препарата. Снижение функции печени приводит к уменьшению скорости трансформации барбитуратов, метаболизируемых окислительными путями.

При однократном введении длительность действия определяется перераспределением, а не метаболизмом и элиминацией. Повторное введение барбитуратов приводит к насыщению депо и резкому замедлению перераспределения, что увеличивает время действия, которое становится зависимым от элиминации.

Относительно редкое применение в педиатрической практике связано с высокой частотой возникновения нежелательных реакций. Обычно барбитураты используют у детей старше 5–7 лет. Они способны подавлять активность ретикулярной формации, повышают порог возбудимости нервных клеток за счет снижения проницаемости их мембран для ионов, увеличивают период рефрактерности клеток.

Тиопентал-натрия (Thiopentale)

Тиопентал-натрия используется с середины 30-х гг. XX ст. Является натриевой солью тиобарбитуровой кислоты (5-этил-5-(1-метилбутил)-2-тибарбитурат натрия). Представляет собой желтоватый порошок с горьким вкусом и легким запахом чеснока. Хранится в азоте для предотвращения его реакции с атмосферной углекислотой и смешан с 6%-ным ангидридным карбонатом натрия. Выпускается в ампулах по 500 мг или флаконах по 1 г и растворяется дистиллированной водой для получения 2,5%-ного (25 мг/мл) или 1%-ного (10 мг/мл) раствора с рН 10,8. Этот раствор гипотоничен. Свежеприготовленные растворы хранятся 24 ч. Терапевтический индекс — 4,6.

При внутривенном введении эффект достигается при одном цикле циркуляции рука-головной мозг. 75–84 % введенного внутривенно препарата связывается с альбуминами плазмы, причем связывание достигает максимума при рН крови 7,8. При сдвиге рН в кислую сторону (диабет, шок, задержка в организме углекислоты, уремия) увеличивается активная фракция препарата и усиливается его наркотический эффект. Неионизированная фракция составляет около 60 % (при рН организма), благодаря этому препарат быстро проникает в ЦНС, этому способствует и высокая растворимость в липидах.

Свободная фракция тиопентала быстро распределяется между водными средами организма, что приводит к стремительному снижению уровня препарата в крови, причем через 5–10 мин наступает равновесие. $T_{1/2\alpha}$ составляет около 2,5 (2–4) мин, период полувыведения у детей около 6 ± 3 ч, а у взрослых 3–11 ч (12 ± 6 ч). При этом ряд исследований подтверждают, что $T_{1/2}$ у взрослых при общей дозе тиопентала до 2 г составляет 10–12 ч, и элиминация идет по типу реакции первого порядка, а при дозе свыше 2 г элиминация протекает по типу реакции нулевого порядка, то есть ее скорость не зависит от дозы. Другие авторы (Эйткенхед А. Р., 1999) утверждают, что для тиопентала характерна реакция нулевого порядка.

Клиренс тиопентала почти полностью зависит от метаболизма в печени, составляет у детей $6,6 \pm 2,2$, у взрослых — $3,1 \pm 0,5$ мл/кг/мин. Биотрансформация происходит главным образом окислением с образованием углекислого тиопентала — фармакологически неактивного соединения и очень небольшого количества этаминала. Скорость метаболизма препарата в печени составляет около 15–20 % введенной дозы в час. Менее 1 % введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде.

Хорошая растворимость в липидах в сочетании с высокой интенсивностью мозгового кровотока приводит к быстрому проникновению препарата в ЦНС. Пик действия препарата при внутривенном введении наступает через 30–40 с, время действия — 5–15 мин, максимально — до 20 мин. Короткая продолжительность действия обусловлена перераспределением тиопентала из головного мозга в другие ткани и особенно в жировую ткань, обладающую большим объемом, но значительно меньшим кровоснабжением. Таким образом, окончание клинического эффекта скорее связано с перераспределением, нежели метаболизмом. При введении тиопентала отмечается прогрессивное угнетение ЦНС, включая рефлексы спинного мозга (при высокой концентрации может иметь место снижение тонуса скелетной мускулатуры). Оказывает сильное гипнотическое действие, понижает уровень церебрального метаболизма и вторичное уменьшение мозгового кровотока и внутричерепного объема. Является мощным антиконвульсантом.

Тиопентал — слабый вазодилататор, но при применении у больных с гиповолемией может привести к тяжелой системной гипотензии. Оказывает прямое миокардиодепрессивное действие. У взрослых обуславливает меньшую депрессию миокарда, чем ингаляционные анестетики. Некоторые авторы отмечают, что тиопентал в одинаковой мере приводит к снижению АД и увеличению ЧСС независимо от того, вводился он внутривенно быстро или очень медленно при индукции в наркоз.

Вызывает депрессию дыхательного центра, снижая его чувствительность к CO_2 , что может привести к развитию апноэ. Наблюдается дозозависимый выброс гистамина. Наличие серы в молекуле вещества обуславливает большую спазмогенность и довольно мощное ваготоническое действие (кашель, саливация, ларингоспазм и брадикардия). Под влиянием м-холинолитиков указанные симптомы смягчаются.

Снижает внутриглазное давление примерно на 40 %. Зрачки сначала расширяются, а затем суживаются, рефлекс на свет сохраняется по достижении хирургической стадии. Роговичный, конъюнктивальный и ресничный рефлексы исчезают.

Высокие дозы тиопентала угнетают сокращения матки. Легко проникает через плаценту, хотя его концентрация в крови плода не достигает уровня,

наблюдаемого у матери. Депонируется в нейтральных жирах. У тучных пациентов может отмечаться пролонгированный эффект.

Используется для индукции в наркоз у детей до 12 лет в дозе 5–6 мг/кг внутривенно в виде 1%-ного раствора, у детей старше 12 лет и взрослых — в дозе 3–5 мг/кг в виде 2–2,5%-ного раствора. Поддерживающая доза у детей составляет 0,5–2 мг/кг или 3–5 мг/кг в час, у взрослых — 25–100 мг. При применении больших общих доз (> 10 мг/кг) восстановление сознания может быть длительным. Доза для седации — 0,5–1,5 мг/кг внутривенно. В дозе 20–30 мг/кг 5–10%-ный раствор тиопентала может вводиться *per rectum*, но последующий период седации будет дольше, чем при использовании метогекситала, ввиду более высокой скорости метаболизма последнего. Сон при ректальном введении развивается в первые 10–15 мин.

Показания:

- индукция в наркоз;
- поддержание анестезии при непродолжительных процедурах (угроза кумуляции при повторных введениях);
- терапия судорожных состояний;
- терапия внутричерепной гипертензии.

Противопоказания:

- сердечная недостаточность;
- расстройства общей и коронарной гемодинамики;
- функциональная недостаточность печени;
- шок;
- бронхиальная астма и хронические заболевания дыхательной системы;
- порфирия и предшествующая аллергическая реакция.

Раствор имеет резко щелочную реакцию с pH 11,0 и несовместим с растворами препаратов, имеющих кислую реакцию (адреналин, кетамин, дитилин, морфин и т. д.), т. к. образуется осадок. При тиопенталовом наркозе на фоне сохраненного спонтанного дыхания морфин и другие наркотические анальгетики не применяются из-за высокой угрозы угнетения дыхания.

Перивенозная инъекция может сопровождаться местным некрозом. При экстравазации в локтевой ямке может возникать повреждение срединного нерва, поэтому инъекции в этом месте не рекомендуются. Внутриаартериальное введение тиопентала вызывает тяжелый спазм артерии с местным высвобождением норадреналина, кроме того, в артериолах образуются кристаллы тиопентала. В сочетании с тромбозом, вызванным эндартериитом, освобождение АТФ из поврежденных эритроцитов и агрегация тромбоцитов приводят к эмболии и могут вызвать ишемию или гангрену части предплечья, кисти или пальцев. При внутриаартериальном введении следует оставить иглу в артерии и ввести вазодилататоры (например, папаверин). Ослабить артериальный

спазм может и блокада звездчатого узла и плечевого сплетения. Внутривенно необходимо ввести гепарин. Риск ишемического повреждения при внутриартериальном введении выше при использовании высококонцентрированных растворов (5 %) тиопентала.

Гексенал (hexenalum)

Производное барбитуровой кислоты. Как и тиопентал используется для внутривенного наркоза, является сильным противосудорожным препаратом. Купирование судорог происходит за счет глубокого угнетения подкорковых и корковых структур.

Вызывает депрессию дыхательного и сосудодвигательного центров, а также повышение активности парасимпатической нервной системы. Воздействие на кровообращение заключается в существенной депрессии миокарда и умеренной вазодилатации центрального происхождения, в результате чего снижается АД и ударный объем сердца, компенсаторно увеличивается ЧСС. На фоне введения гексенала сохраняются и даже могут усилиться рефлекс с гортани и глотки. Осторожно применять на фоне возможной гиповолемии, очень опасно сочетать с ганглиоблокаторами — возможно развитие неконтролируемой артериальной гипотензии.

Дозы индукции в наркоз — 3–5 мг/кг в виде 0,5–1%-ного раствора у детей и в виде 2–2,5%-ного раствора у взрослых. Вводят внутривенно медленно в течение 30–40 с. Используют при кратковременных нетравматичных обследованиях и манипуляциях, а также для купирования судорожного синдрома — 5 мг/кг внутривенно медленно, затем титруют в дозе 3–5 мг/кг/ч. Внутримышечные инъекции болезненны, но если используют внутримышечный путь введения — доза 30–40 мг/кг в виде 10%-ного раствора. В таких же дозах лучше использовать ректальный путь введения. При ректальном введении длительность действия препарата 20–30, максимально — до 40 мин.

PROPOFOL (DIPRIVAN)

По химической структуре представляет собой 2,6-диизопропилфенол, рН нейтрален. В клинической практике используется с 1986 г. Точный механизм действия, как и большинства анестетиков, неизвестен, но доказано, что имеет место ингибирование ГАМК-медиаторной трансмиссии, как и при действии бензодиазепинов. Ввиду практической нерастворимости в воде препарат вначале выпускался в растворителе Cremophor EL, что приводило к выраженным анафилактическим реакциям. Сейчас выпускается в эмульгированной форме. Не содержит antimicrobных консервантов, поэтому продолжительность введения пропофола не должна превышать 12 ч, по истечении этого периода необходима замена.

Вводят внутривенно, обычно без разведения, допускается предварительное разведение в 5%-ном растворе глюкозы или 0,9%-ном NaCl. Обладает высоким сродством к белкам плазмы — с ними связывается 97–98 % введенной дозы. Фармакокинетику определяют:

1) быстрое распределение между кровью и тканями, в том числе головного мозга — $T_{1/2\alpha}$ составляет 2–3 мин;

2) быстрый клиренс, в основном за счет печеночного метаболизма — $T_{1/2\beta}$ 30–60 мин (по некоторым данным до 3–4,8 ч), общий клиренс — 30 ± 8 мл/кг/мин;

3) в конечной фазе — медленный возврат пропофола в кровь из тканевых депо.

Пропофол — высоко липофильное соединение, быстро распределяющееся в богато васкуляризированные органы, что обуславливает быстрое начало действия и его приемлемость для индукции в наркоз. Окончание эффекта связано с перераспределением препарата с одной стороны и быстрым печеночным и почечным клиренсом — с другой. Метаболизируется в печени, образуя соединение с глюкуроновой кислотой, конечный продукт — водорастворимый глюкуроний — экскретируется с мочой. Около 0,3 % введенного препарата выделяется с мочой в неизмененном виде. Клиренс пропофола напрямую связан со скоростью печеночного кровотока. Вместе с тем установлена возможность внепеченочного метаболизма, в этом процессе предполагают активное участие легких. Скорость метаболизма и клиренса пропофола зависит от возраста. У детей 1–3 лет клиренс на 20–55 % выше, чем у более старших детей и взрослых, у пожилых пациентов он повышен. Пропофол не обладает выраженной способностью к кумуляции.

Необходимо помнить, что пропофол не обладает сколько-нибудь выраженными анальгетическими свойствами, поэтому, с точки зрения фармакологии, он является не анестетиком, а гипнотиком. Используется для индукции в наркоз и поддержания анестезии.

Влияние на функции различных органов и систем. Отмечают миорелаксирующий эффект пропофола, он может использоваться при необходимости интубации трахеи без применения миорелаксантов. Обладает хорошей способностью подавлять гортанно-глоточные рефлексy. Вызывает дозозависимое угнетение активности дыхательного центра с развитием гиповентиляции и апноэ. Частоту развития и продолжительность апноэ увеличивает преоксигенация 100%-ным кислородом. Дозозависимо снижается чувствительность дыхательного центра к CO_2 . Данные эффекты необходимо учитывать при сохранении спонтанного дыхания.

Гемодинамические эффекты. Индукция в наркоз сопровождается снижением АД (на 10–25 % у детей, до 25–30 % у взрослых, до 35 % у пожилых лиц). Снижается общее периферическое сосудистое сопротивление на

15–20 %. Причинами артериальной гипотензии являются периферическая вазодилатация, снижение преднагрузки сердца и ослабление контрактильной способности миокарда. Типичным для пропофоловой анестезии является урежение частоты сердечных сокращений (до 20 %), наиболее вероятная ее причина — повышение тонуса блуждающего нерва, особенно на фоне введения наркотиков. У пациентов с синусовым ритмом атропин эффективно предотвращает брадикардию. Препарат может угнетать функцию синоатриального узла. Ваготония обуславливает еще одну особенность пропофола — отсутствие компенсаторной тахикардии в ответ на снижение АД. Препарат практически не оказывает влияния на гипоксическую легочную вазоконстрикцию, но способен увеличивать объем внутрилегочного шунтирования. По мнению ряда авторов, пропофол обеспечивает благоприятное соотношение между доставкой и потреблением кислорода миокардом.

Многие исследователи отмечают, что комбинация пропофол–кетамин обеспечивает более стабильную гемодинамику и лучшие показатели сократительной функции миокарда, чем сочетание пропофол–фентанил.

Пропофол оказывает отчетливое влияние на метаболизм и кровоток головного мозга. Зарегистрировано уменьшение церебрального перфузионного давления, снижение внутричерепного давления и давления спинномозговой жидкости, а также потребности мозга в кислороде. Данные эффекты имеют четкий дозозависимый характер. Многие исследователи считают, что пропофол способствует профилактике отека мозга и оказывает на него защитное воздействие, сходное с эффектами барбитуратов. Значительно снижает внутриглазное давление.

Дискутабельным остается вопрос о противосудорожной активности препарата. Экспериментально и клинически показана противосудорожная активность пропофола, даже у больных с энцефалопатией. Тем не менее, при пропофоловых наркозах крайне редко, но отмечается судорожный синдром. Отрицательных воздействий пропофола на функцию печени и почек не выявлено. Высвобождение гистамина в ответ на введение пропофола незначительное.

Пропофол прекрасно комбинируется с анальгетиками наркотического и ненаркотического ряда, нейролептиками и бензодиазепинами, ингаляционными анестетиками и миорелаксантами.

Скорость перераспределения препарата из богато васкуляризированных органов обуславливает короткий фармакодинамический эффект и предполагает частые повторные введения для поддержания анестезии. У детей, не получавших премедикацию, доза индукции составляет 2,5–3 мг/кг, однако иногда требуются более высокие дозы — до 5 мг/кг, особенно у детей 3–4 лет. У взрослых доза индукции в наркоз составляет 1,5–2,5 мг/кг, при высокой степени анестезиологического риска — 1–1,5 мг/кг. При внутривенном

введении сон наступает через 20–40 с, продолжительность действия около 5 мин. Доза поддержания анестезии у детей колеблется от 8 до 18 мг/кг/ч, у взрослых — 4–15 мг/кг/ч.

Установлена четкая зависимость между скоростью введения пропофола, его концентрацией в крови и глубиной общей анестезии. Вот почему так важно для поддержания адекватной анестезии сохранять необходимую концентрацию анестетика с помощью непрерывной инфузии или путем своевременного введения дополнительных доз. Часто используется следующая схема: после вводной дозы для поддержания наркоза в течение первых 10 мин вводят пропофол со скоростью 12 мг/кг/ч, затем в течение следующих 10 мин — со скоростью 9 мг/кг/ч, далее — 6 мг/кг/ч до конца операции. Эту дозу при необходимости можно увеличить или уменьшить до 4 мг/кг/ч.

При коротких (до 20 мин) мононаркозах пропофолом пробуждение наступает через 3–4 мин после окончания его введения. Пробуждение протекает без возбуждения, ориентация восстанавливается сразу, отсутствует посленаркозная депрессия сознания. При комбинированной анестезии с наркотическими анальгетиками период пробуждения составляет 10–15 мин.

Недостатком препарата является болезненность внутривенных инъекций, которую можно уменьшить, вводя препарат в крупные вены или сочетая его с лидокаином (0,5–1 мг/кг). Во взрослой практике отмечаются следующие положительные эффекты пропофола: снижение частоты рвоты и тошноты, менее пролонгированная седация при выполнении коротких манипуляций. Пропофол является препаратом выбора при анестезии у больных в дневном стационаре, а также в случае подозрения на порфирию или злокачественную гипертермию.

Противопоказания к применению пропофола: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, возраст до 1 мес. жизни и беременность, то есть анестезия при кесаревом сечении. Не рекомендуется также у пациентов, проходящих электросудорожную терапию.

КАЛИПСОЛ, КЕТАЛАР (KETAMINE)

Производное фенциклидина. В клинике используется с 1965 г. Раствор препарата бесцветный, прозрачный, рН — 3,5–5,5, стабилизатор — хлорбутил. Имеет широкие границы безопасности, терапевтический индекс — 8,5. Экспериментальным путем установлено, что при превышении анестезиологической дозы в 8 раз наступает остановка дыхания, а в 12 раз — остановка сердечной деятельности.

Биодоступность при приеме внутрь из-за эффекта первого прохождения невелика (< 20 %), а при внутримышечном введении составляет 93 %. Пиковое значение концентрации препарата в плазме при внутримышечном введении достигается в течение 5 мин. С белками плазмы связывается око-

ло 12–15 % введенной дозы, при внутривенном введении $T_{1/2\alpha}$ составляет 10–15 мин, $T_{1/2\beta}$ — 150–170 мин, клиренс — $19,1 \pm 2,5$ мл/кг в мин. Метаболизм протекает в печени путем деметилирования и окисления, после чего препарат покидает организм через почки в виде 4 метаболитов (94–96 % от введенной дозы). Небольшая часть выводится с мочой в неизменном виде.

Действие обусловлено центральной диссоциацией коры головного мозга, вызывает явления возбуждения ЦНС. Это приводит к специфическим изменениям электроэнцефалограммы, которые являются отражением разобщения таламо-неокортикальной и лимбической систем, при этом угнетаются медиальные таламические ядра, спиноретикулярный и спиноталамический тракты и одновременно активируются лимбические структуры мозга. Кетамин нарушает межнейрональную проводимость в ЦНС как внутрислошарную, так и межполушарную. Считается, что кетамин не влияет на ретикулярную формацию; активация лимбических структур провоцирует возникновение генерализованной судорожной активности.

Данные психотические нарушения определяют сдержанное отношение к этому препарату. Поведение пациентов после анестезии кетаминот напоминает поведение лиц, употребляющих марихуану и ЛСД.

Кетаминотый наркоз характеризуется выраженной тахикардией и артериальной гипертензией, увеличением минутного объема сердца и общего периферического сопротивления сосудов. Наибольшие гемодинамические изменения отмечаются при внутривенном введении, повторные введения не вызывают выраженных отклонений по отношению к уже имеющимся. Влияния на гемодинамику обусловлены рядом факторов:

- воздействием на ряд областей лимбической системы;
- опосредованным влиянием за счет повышения уровня катехоламинов;
- непосредственным действием на миокард путем увеличения проводимости ионов кальция через клеточные мембраны миокарда и волокон Пуркинье.

У детей повышение АД выражено меньше, чем у взрослых, от 9 до 30 % от исходного. Ударный объем снижается, минутный объем сердца при постоянной инфузии кетаминот практически не изменяется, а по мнению некоторых авторов, даже возрастает. Кетамин увеличивает коронарный кровоток и потребление кислорода миокардом, что ограничивает его применение у больных с сердечной недостаточностью. Увеличение ЧСС нежелательно у кардиохирургических больных и при выраженном атеро- и кардиосклерозе. Антиаритмический эффект кетаминот объясняют его способностью повышать длительность нахождения адреналина в области адренорецепторов миокарда. Имеются сведения, что кетамин улучшает атриовентрикулярную проводимость и проводимость по дополнительным путям, улучшает функциональное состояние синоатриального узла.

Существенного влияния на систему дыхания не оказывает, но часто дыхание становится более редким и глубоким. Дыхательный объем и минутная вентиляция легких практически не меняются, может вызывать гиповентиляцию и апноэ у новорожденных и детей до года. Увеличивает давление в легочной артерии у взрослых, у детей этого не отмечается. Объем внутрилегочного веноартериального шунтирования крови возрастает пропорционально продолжительности оперативного вмешательства, достигая 20–25 %. Вызывает расширение бронхов, активируя симпатическую нервную систему. Провоцирует выраженную стимуляцию бронхиальных желез. Нарушения дыхания на фоне кетаминowego наркоза чаще всего связаны с западением корня языка и/или обтурацией бронхов мокротой и выпотом из сосудов легких.

Побочные эффекты и осложнения. Выделяют следующие побочные эффекты и осложнения:

1. Мышечный гипертонус — наиболее частое осложнение: может переходить в судорожные подергивания отдельных групп мышц. Наиболее заметен гипертонус мышц верхних и нижних конечностей, жевательной мускулатуры у детей старшего возраста и взрослых. У детей раннего возраста судорожная готовность чаще выражается напряжением и дрожанием конечностей и лицевых мышц.

2. Гиперсаливация — частое осложнение, возникающее вследствие неадекватной премедикации или при длительных операциях.

3. Аллергическая сыпь на месте инъекции — распространенное явление. «Пятнистые» высыпания имеют розовую окраску и не выступают над поверхностью кожи. В большинстве случаев исчезают самостоятельно через 10–15 мин, при повторных введениях не появляются.

4. Существенно увеличивает мозговой кровоток — до 50 % от исходного.

5. Выраженное стимулирующее действие на сердечно-сосудистую систему. Если после однократного применения кетамина отмечается чрезмерное повышение АД (более 30 % от исходного) и ЧСС (на 40 % и более), то необходимо отказаться от его дальнейшего применения.

6. Ларингоспазм возникает либо на фоне выраженной гиперсаливации, либо поздней экстубации, вследствие быстрого восстановления гортанно-глоточных и кашлевых рефлексов.

7. Длительный выход из наркоза — более 6 ч. Наблюдается в единичных случаях после продолжительных оперативных вмешательств, особенно при комбинации с наркотическими анальгетиками, на фоне гиповолемии, из-за недостаточного восполнения кровопотери.

8. Рвота встречается сравнительно редко, чаще в период индукции при постановке гастрального зонда, при недостаточной глубине наркоза, в послеоперационном периоде может наблюдаться у трети детей.

9. Психомоторное возбуждение встречается не только у детей старшего возраста и взрослых, но и у детей раннего возраста. Установлено, что при пробуждении у 90 % детей наблюдается состояние «оглушенности», спутанность сознания и «делириозные» состояния. Через 5 и более часов у 40 % детей может появляться бред, у 15 % — проприоцептивные расстройства. Описаны случаи ночных кошмаров и нарушения поведения у детей в течение нескольких месяцев после однократного введения кетамина. Особенно это выражено в случаях, когда не использовали диазепам в премедикацию.

Кетамин может применяться для премедикации, вводного наркоза и как единственный анестетик при кратковременных оперативных вмешательствах. При длительных и травматичных операциях может использоваться в качестве компонента общего обезболивания. При применении кетамина необходимо помнить:

- внутривенное введение должно проводиться медленно, в течение 60 с, быстрое введение может вызвать угнетение спонтанного дыхания вплоть до апноэ и резкий подъем артериального давления;

- сохраняются гортанные и глоточные рефлексы — избегать механического раздражения глотки; при вмешательствах на глотке, гортани и/или бронхиальном дереве необходима миорелаксация и ИВЛ;

- барбитураты и наркотические анальгетики в комбинации с кетамин-ом продлевают период посленаркозного пробуждения, барбитураты и кетамин химически не совместимы и при соединении образуют осадок — не вводить в одном шприце;

- передозировка кетамина может приводить к угнетению дыхания, что требует проведения ИВЛ;

- при пробуждении могут наблюдаться преходящая дезориентация, возбуждение, бред, зрительные и слуховые галлюцинации обычно устрашающего характера; данные побочные эффекты купируются введением диазепама, лучше на этапе премедикации;

- при использовании кетамина у шоковых больных необходимо учитывать основные принципы противошоковой инфузионной терапии.

Премедикация. При использовании кетамина премедикация должна рассматриваться в двух аспектах:

- 1) премедикация к кетамин-овому наркозу;

- 2) применение кетамина для премедикации.

Медикаментозная подготовка к кетамин-овому наркозу должна оказывать достаточное психоседативное действие и нивелировать отрицательные эффекты анестезии. Особое место в профилактике психотических последствий анестезии кетамин-ом занимают **бензодиазепины**, в частности диазепам (седуксен). Диазепам, введенный за 2 ч и/или за 40 мин до анестезии кетамин-ом, предупреждает появление на электроэнцефалограмме кетамин-овых

изменений и возникновение психотических нарушений как в ближайшем, так и в отдаленном посленаркозном периоде, но может привести к депрессии дыхания и снижению вентиляции, а также удлиняет период пробуждения.

Бензодиазепины также назначают и для купирования мышечного гипертонуса и предупреждения судорожных реакций, пролонгирования действия кетамина. Назначают диазепам в дозе 0,3–0,4 мг/кг внутримышечно за 40 мин до наркоза или используют следующую схему — внутримышечно или *per os* в дозе 0,2–0,25 мг/кг за 2 ч до наркоза и в той же дозе внутримышечно за 40 мин до его начала.

Обязательным компонентом премедикации являются **холинолитики** (атропин 0,01–0,02 мг/кг внутримышечно). Они используются для предупреждения развития гиперсаливации и гиперсекреции, вызываемой кетамином. Введение кетамина вызывает мощный выброс гистамина, что проявляется появлением аллергической сыпи, в связи с этим важным компонентом премедикации являются антигистаминные препараты (супрастин, димедрол).

Включение в премедикацию препаратов группы морфия для усиления анальгетического эффекта кетамина показано только при длительных эндотрахеальных наркозах.

Для премедикации кетамин используют только по показаниям: у эмоционально неустойчивых детей с врожденными пороками сердца с обедненным легочным кровотоком после предварительной атропинизации и введения диазепама. Внутримышечно используют в дозе 2–3 мг/кг или орально в дозе 6 мг/кг, можно использовать ректально в дозе 6–8 мг/кг или назально 3 мг/кг.

Вводный наркоз кетамином. Может использоваться для проведения вводного наркоза при самых различных видах комбинированного обезболивания. Может использоваться внутримышечный путь введения, ректальный, оральный или внутривенный. Индукция протекает быстро и гладко, без возбуждения и отрицательных эмоций.

Однокомпонентный кетаминовый наркоз. Однокомпонентный наркоз показан при оперативных вмешательствах длительностью до 1 ч в условиях оказания неотложной помощи: аппендэктомия, первичная хирургическая обработка раны, удаление инородного тела и т. п. Может использоваться внутримышечное введение кетамина в дозе 6–8 мг/кг, у новорожденных дозы более низкие — до 5 мг/кг, особенно осторожно у детей с гипотрофией и у недоношенных новорожденных. Введение кетамина внутримышечно обеспечивает вводный и основной наркоз, т. к. кетамин выключает сознание и оказывает мощный анальгетический эффект.

Максимальный эффект развивается в течение первых 5–10 мин, в это же время отмечается выраженная тахикардия и артериальная гипертензия. Продолжительность анальгетического действия однократной дозы составляет 20–25 мин. Повторные введения осуществляют при появлении клиничес-

ких признаков недостаточной глубины наркоза. Вводится либо первоначальная, либо половина исходной дозы, в зависимости от продолжительности операции, далее используют $\frac{1}{2}$ или $\frac{1}{4}$ первоначальной дозы. Клинические показания для введения поддерживающей дозы кетамина:

- увеличение частоты дыхания и уменьшение дыхательного объема;
- появление выраженной двигательной реакции конечностями;
- подергивания мимической мускулатуры;
- смещение глазных яблок, появление нистагма.

Последняя доза вводится за 30–40 мин до окончания операции. Введение анальгетических препаратов в послеоперационном периоде обычно не требуется в течение 2–3 ч.

При внутривенном введении доза составляет 0,5–3 мг/кг, максимальный эффект развивается в течение 40–60 с, продолжительность действия — 5–15 мин. Обычная доза индукции в наркоз — 1–2,5 мг/кг. При постоянной инфузии доза составляет 2–5 мг/кг/ч, в зависимости от вида оперативного вмешательства. Поддержание анестезии фракционными введениями осуществляется в дозах, составляющих $\frac{1}{2}$ или $\frac{1}{4}$ первоначальной или по 0,5–1 мг/кг. Выход из внутривенного наркоза более быстрый и колеблется в пределах 20–30 мин.

Комбинированный наркоз кетамин. Кетамин комбинируют с **миорелаксантами** при проведении эндоскопических и хирургических вмешательств продолжительностью более 60 мин. Миорелаксанты вводят на высоте действия основной дозы. К концу операции у детей быстро восстанавливается спонтанное дыхание. Экстубацию проводят на первых минутах восстановления адекватного дыхания, т. к. быстро восстанавливаются гортанные, плоточные и кашлевые рефлексy.

Комбинация кетамина с **закисью азота** показана при проведении обезболивания продолжительностью более 50–60 мин. Соотношение $N_2O : O_2$ у детей 1 : 1 или 3 : 2. Закись азота увеличивает продолжительность действия кетамина, способствует более гладкому течению наркоза, может использоваться и в комбинации с миорелаксантами.

Комбинация кетамина с **галотаном** нам кажется неприемлемой, т. к. кетамин повышает уровень катехоламинов, тем самым провоцируются нарушения сердечного ритма, а также при данной комбинации имеет место «вязкий» выход из наркоза.

Все чаще используют комбинацию кетамина с **пропофолом**, при этом нивелируются отрицательные действия анестетиков на фоне хорошей анестезиологической защиты пациента.

Преимущества кетаминoвoгo нaркoзa:

- простота применения, обеспечивающая быструю индукцию без отрицательных эмоций со стороны ребенка и быстрое наступление хирургической стадии;

- отсутствие отрицательного влияния на сократительную способность миокарда;
- хороший анальгетический эффект без нарушения спонтанного дыхания;
- отсутствие брадикардии при введении миорелаксантов;
- сохранение кашлевого, гортанного и глоточного рефлексов;
- снижение рвотного рефлекса;
- отсутствие ортостатического эффекта и артериальной гипотонии;
- длительное анальгетическое действие в посленаркозном периоде;
- отсутствие токсического влияния на персонал операционной.

Недостатки кетаминового наркоза:

- значительная стимуляция сердечно-сосудистой системы;
- чрезмерная саливация;
- мышечный гипертонус и сохранение в ряде случаев нецеленаправленных движений конечностями во время наркоза;
- выраженное психомоторное возбуждение в послеоперационном периоде.

Показания к кетаминному наркозу:

- при анестезии у умственно отсталых детей и у детей, оперируемых повторно и испытывающих страх;
- при кратковременных манипуляциях: спинальной пункции, лучевой терапии, ангиографии, катетеризации сердца и центральных вен;
- при анестезии в комбустиологии (обработка ожоговой раны, перевязки) и пластической хирургии;
- при индукции в наркоз больного с гиповолемией или при гемодинамической нестабильности;
- при невозможности наложить лицевую маску (буллезный эпидермолиз);
- при выраженной анемии и бронхоспазме.

Противопоказания к кетаминному наркозу:

- больные с патологией ЦНС, включающую внутричерепную гипертензию (нарушения мозгового кровообращения, ЧМТ, родовая травма);
- любые заболевания, сопровождающиеся судорожной готовностью;
- повреждения роговицы (на фоне кетаминового наркоза на 30 % повышается внутриглазное давление);
- артериальные гипертензии любой этиологии;
- выраженная сердечная недостаточность и врожденные пороки сердца, когда миокард работает против механического сопротивления (коарктация аорты);
- неостановленные хирургические кровотечения;
- резкое нарушение выделительной функции почек.

Гиперсекреция желез верхних дыхательных путей может выливаться в ларингоспазм при его использовании у детей с ОРВИ, уже имеющих скопление слизи в верхних дыхательных путях. Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту использования, кетамин имеет много опасных побочных эффектов. Его применение допустимо в том числе и в премедикации, когда рядом с больным неотступно находится анестезиолог, имеющий соответствующее оборудование для проведения ИВЛ. Необходимо всегда помнить об отрицательных моментах кетамина и взвешивать соотношение риск/польза.

ДРОПЕРИДОЛ (DROPERIDOLUM)

Препарат центрального действия, нарушающий синаптическую передачу и препятствующий развитию нормальных нейрогуморальных реакций, что приводит к диссоциативным расстройствам высшей нервной деятельности. В связи с тем, что его действие вначале проявляется в экстрапирамидных областях мозга, то и побочные эффекты носят экстрапирамидный характер: мышечная ригидность, галлюцинации, дисфория. Ингибирование нейротрансмиссии допамином после введения дроперидола в малых дозах может способствовать снижению частоты развития рвоты и тошноты (доза 30–75 мкг/кг каждые 6 ч). После введения дроперидола у взрослых обычно наступает спокойствие, иногда ассоциирующееся с «тоской», а порой и с депрессией («минерализация»).

При внутривенном введении действие препарата наступает через 2–3 мин, достигая максимума через 10–15 мин. Максимальное действие препарата продолжается 30–40 мин, затем его интенсивность снижается. Период полураспада дроперидола в плазме составляет около 130 мин, длительность действия — 6–12 ч, а длительность побочных эффектов — до 24 ч. Частота побочных эффектов снижается при комбинации дроперидола с барбитуратами, наркотиками и седативными препаратами, но длительность действия последних короче, чем длительность существования побочных эффектов дроперидола. Таким образом, может понадобиться их дополнительное введение, особенно, если дроперидол вводился в значительных дозах. Метаболизируется в печени, около 75 % введенной дозы выделяется в виде метаболитов через почки и около 10 % в неизмененном виде с мочой.

Дроперидол — слабый α -адреноблокатор, способный вызвать выраженную гипотензию у больных с гиповолемией, и практически не влияющий на АД при нормоволемии. Дроперидол способен купировать аритмии, спровоцированные адреналином.

Вызывает снижение функциональной остаточной емкости, увеличивает сопротивление дыхательных путей, а в комбинации с фентанилом вызывает повышение тонуса дыхательных мышц (ригидность грудной клетки), поэто-

му необходимо увеличение пикового давления на вдохе во время ИВЛ. Это имеет клиническое значение при работе без миорелаксантов и у больных, чей объем закрытия дыхательных путей близок к функциональной остаточной емкости. Дроперидол сам по себе не вызывает депрессии дыхания, хотя возможны исключения из этого правила.

Дроперидол вызывает умеренную церебральную вазоконстрикцию и снижение давления спинномозговой жидкости. Обладает выраженным противорвотным действием. Экстрапирамидные побочные эффекты могут наблюдаться в течение суток или более после введения. Потенцирует действие анестетиков и седативных препаратов, что обуславливает задержку восстановления сознания. Снижает общее потребление кислорода организмом.

Преимущества и недостатки дроперидола. Альфа-адреноблокирующее действие, антиаритмический эффект, седатирующие свойства, противорвотное действие дроперидола предполагают его использование для интубации трахеи на спонтанном дыхании в сочетании с наркотиками и местными анестетиками.

Большая продолжительность действия и побочные эффекты являются недостатками дроперидола. При использовании у больных с повышенным внутричерепным давлением или гиповолемией его α -адреноблокирующее действие может привести к снижению системного АД и перфузионного давления головного мозга. Многие авторы рекомендуют назначать дроперидол в малых дозах как противорвотное средство или для седации больных в послеоперационном периоде.

Для премедикации используют в дозе 0,04–0,1 мг/кг в/м, для индукции в наркоз — 0,09–0,15 мг/кг внутривенно, для предупреждения тошноты и рвоты — 0,03–0,05 мг/кг внутримышечно или 0,01–0,03 мг/кг внутривенно (максимальная разовая доза — до 2,5 мг) каждые 6–8 ч, для купирования тошноты и рвоты 0,05–0,06 мг/кг внутримышечно или внутривенно.

Бензодиазепины

Бензодиазепины — основные седативные и снотворные препараты, входящие в группу транквилизаторов. Механизм действия заключается во взаимодействии с бензодиазепиновыми рецепторами в лимбической системе, ретикулярной формации, вестибулярном аппарате и спинном мозге. Бензодиазепиновые рецепторы расположены на постсинаптических нервных окончаниях и являются частью рецепторного комплекса ГАМК. ГАМК-рецепторный комплекс состоит из двух α - и двух β -субъединиц (α -субъединицы — точка приложения бензодиазепинов, β -субъединицы — точка приложения ГАМК). В центре комплекса расположен ионный канал для хлора.

Предполагают, что взаимодействие транквилизаторов с бензодиазепиновыми рецепторами приводит к увеличению активности ГАМК-ергических систем. ГАМК — главный тормозной медиатор ЦНС. ГАМК активирует ионный канал, и хлор перемещается в нейрон, вызывая гиперполяризацию мембраны, что проявляется торможением активности нейрона. Около 30–40 % всех синапсов головного мозга используют ГАМК в качестве медиатора, эти синапсы расположены на уровне спинного мозга, коры, таламуса, гипоталамуса, гипоталамуса, коры мозжечка. При стимуляции этих синапсов гасится нейрональная возбудимость, происходит угнетение адрено- и холинергических систем. ГАМК рецепторы найдены и в периферических тканях и органах, где они локализованы на внешних митохондриальных мембранах.

Все бензодиазепины способны:

- вызывать седацию;
- снимать психоэмоциональное напряжение, состояние тревоги, страха, беспокойства (анксиолитический эффект);
- оказывать гипнотический и противосудорожный эффекты;
- оказывать определенное воздействие на сердечно-сосудистую систему: вызывать артериальную гипотензию, коронарную дилатацию, снижение системного сосудистого сопротивления (на 15–30 %) и венозного возврата, что компенсируется увеличением ЧСС, антиаритмический эффект;
- улучшать мозговой кровоток и вызывать антероградную амнезию;
- при использовании больших доз вызывать депрессию дыхания, как за счет центрального действия, так и за счет миорелаксации мышц; в терапевтических дозах вызывают невыраженное снижение дыхательного объема, что компенсируется увеличением частоты дыхания без изменения минутной вентиляции легких;
- вызывать привыкание и развитие синдрома отмены при длительном использовании, возможно развитие устойчивости.

При этом выраженность клинического эффекта зависит от используемой дозы (табл. 5).

Таблица 5

Зависимость клинического эффекта бензодиазепинов от дозы (по Дж. Витвам, 1997)

Доза	Эффекты	Захват рецепторов (%)
Низкая	Анксиолизис.	20–30
↓	Антиконвульсионный эффект.	20–30
↓	Снижение внимания/концентрации.	20–30
↓	Легкая седация.	20–30
↓	Амнезия.	50
↓	Выраженная седация.	50
↓	Мышечная релаксация.	60–90
Высокая	Гипноз	60–90

Препараты данной группы имеют незначительные различия в химической структуре, которые обуславливают существенную разницу физико-химических свойств и фармакологического эффекта. В фармакокинетике большую роль играют метаболические превращения. Биотрансформация, в которой ведущую роль играют окислительно-восстановительные реакции и конъюгация, происходит в печени, при этом в ряде случаев образуются фармакологически активные метаболиты. Для всех бензодиазепинов характерны следующие побочные эффекты:

- дозозависимая антероградная амнезия (ослабление кратковременной памяти широко используется в практике интенсивной терапии и анестезиологии для защиты ментального статуса пациента);
- остаточная сонливость, ментальные нарушения, дизартрия и атаксия;
- респираторная депрессия при внутривенном введении (через прямое угнетение респираторного драйва в ответ на гипоксемию и гиперкапнию, а также некоторое снижение активности дыхательных мышц);
- определенная мышечная слабость, головная боль, тошнота и рвота, головокружение.

Частота данных эффектов выше у пожилых и ослабленных пациентов, а также у новорожденных, особенно если не было коррекции дозы. Помимо этого, при применении бензодиазепинов могут развиваться парадоксальные эффекты, такие как раздражительность, возбуждение и галлюцинации.

В зависимости от периода полувыведения производные бензодиазепина можно разделить на три группы:

- соединения с длительной элиминацией ($T_{1/2\beta} > 24$ ч) — элениум, диазепам, рудотель, нитразепам;
- соединения со средней длительностью элиминации ($T_{1/2\beta}$ 5–24 ч) — оксазепам, лоразепам, мепробамат;
- соединения с коротким периодом полувыведения ($T_{1/2\beta} < 5$ ч) — мидазолам, триазолам.

Наиболее широкое применение в анестезиологической практике и в интенсивной терапии нашли диазепам, мидазолам и лоразепам (табл. 6).

Таблица 6

Некоторые характеристики наиболее часто применяемых бензодиазепинов

Характеристика	Диазепам	Мидазолам	Лоразепам
Относительная мощность	1	3	5
Эквивалентная доза взрослого, мг	10	3,3	2
Период полувыведения	21–50	1,5–4	10–22
Активные метаболиты	Имеет	+ / — *	Не имеет
Жирорастворимость	++	+++	+

Характеристика	Диазепам	Мидазолам	Лоразепам
Способность вызывать антероградную амнезию**	+ / –	++	++

* Основной метаболит а-гидроксимидазолам обладает 20–30 % активностью предшественника, но быстро конъюгируется и выводится с мочой, имеет клиническое значение только при длительном применении мидазолама.

**Длительность амнезии зависит от дозы препарата и коррелирует с глубиной седации.

В анестезиологической практике и в интенсивной терапии бензодиазепины используются:

- для предоперационной подготовки — премедикации;
- для индукции общей анестезии;
- как компонент анестезиологического пособия — «базис» наркоз;
- для обеспечения некоторых манипуляций — кардиоверсии, эндоскопических манипуляций и т. п.;
- для седации больных в отделении интенсивной терапии и реанимации;
- для противосудорожной терапии.

Бензодиазепины не назначаются беременным и кормящим женщинам, т. к. они проникают через плацентарный барьер, а также попадают в грудное молоко. Противопоказаны больным с тяжелой миастенией, острой депрессией или психозами (вызывают общее угнетение ЦНС).

Diazepam (Valium, Apaurin, Diazepex, Seduxen, Sibasonum, Relanium)

В клинической практике используется с середины 60-х гг. XX ст. Кроме транквилизирующего оказывает седативный (общеугнетающий), снотворный, миорелаксирующий и противосудорожный эффекты. Транквилизирующий эффект (уменьшение тревоги, тревожного ожидания, напряженности, страха) возникает только при наличии соответствующего невротического синдрома, вызванного изменениями в эмоциональной сфере ребенка или взрослого. В больших дозах может уменьшать психомоторное возбуждение.

Стимулирует специфические бензодиазепиновые рецепторы, расположенные на клеточной мембране нейронов лимбических структур мозга, гипоталамуса, таламических ядер, то есть структур мозга, имеющих отношение к регуляции эмоциональной сферы человека, уровня возбудимости ЦНС, порога судорожных реакций и потока нервных импульсов, поддерживающих нормальный мышечный тонус.

Хорошо всасывается при приеме *per os* с пиком концентрации в плазме через 30–90 мин; у детей всасывание идет быстрее, биодоступность составляет до 100 %. Внутримышечная инъекция болезненна, абсорбция непосто-

янная, повышение концентрации в плазме составляет лишь 60 % по сравнению с приемом аналогичной дозы *per os*, то есть препарат имеет низкую биодоступность при внутримышечном введении.

Диазепам связывается с белками плазмы крови на 97–99 %. Поэтому, даже нерезко выраженная гипоальбуминемия приводит к существенному возрастанию свободной фракции препарата в крови и усилению его эффекта. Несмотря на высокую степень связывания с белками, препарат быстро перераспределяется из крови в ткани: $T_{1/2\alpha}$ составляет около 1,5 ч, $T_{1/2\beta}$ — 22–46 ч (по другим данным $46,6 \pm 14,2$ ч). Период полувыведения короче у маленьких детей и подростков, что возможно связано с их большим печеночным кровотоком. Общий клиренс препарата — 0,24–0,53 мл/кг в мин.

Основное место метаболизма — печень, патология которой сказывается на элиминации препарата, тяжелые поражения печени могут увеличивать период полувыведения. В печени медленно биотрансформируется, подвергаясь вначале деметилированию с образованием активного метаболита (деметил-дiazepam → оксазепам), а затем гидроксилированию. Почти полностью выделяется с мочой в виде метаболитов, поэтому заболевания почек не влияют на элиминацию диазепама.

В больших дозах диазепам угнетает дыхание, но степень этого феномена у детей не изучена. Легко проникает через плаценту. В терапевтических дозах не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистую систему. На фоне гиповолемии, застойной сердечной недостаточности и других нарушений сердечно-сосудистой системы даже терапевтические дозы могут вызывать сердечно-сосудистую депрессию за счет воздействия на вазомоторные центры продолговатого мозга. Обладает хорошо выраженным противосудорожным эффектом, часто используется для купирования судорог. Усиливает угнетающие эффекты средств, действующих на ЦНС (наркотические анальгетики, снотворные, производные фенотиазинового ряда, ингибиторы моноаминоксидазы, алкоголь).

Меры предосторожности:

- диазепам противопоказан при острой закрыто- и открытоугольной формах глаукомы (если пациент не получает соответствующего лечения);
- противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к бензодиазепинам;
- необходимо снижать дозу препарата при гиповолемии, сопутствующем использовании наркотиков и седативных средств, у пожилых лиц;
- противопоказан лицам, работа которых связана с повышенной концентрацией внимания или координацией движений (амбулаторная анестезия);
- не смешивать с другими лекарственными средствами;

– вводить внутривенно медленно — не быстрее 5 мг/мин (опасность развития тромбофлебита); внутримышечные инъекции болезненны и отмечается медленное всасывание препарата;

– вследствие энтерогепатической циркуляции может отмечаться повторная сонливость через 6–8 ч после приема;

– у детей с энцефалопатиями и психиатрических пациентов могут развиваться парадоксальные реакции (возбуждение ЦНС).

При передозировке отмечается угнетение дыхания вплоть до апноэ, снижение АД, спутанность сознания, кома, судорожные приступы. Требуется обеспечить нормальную вентиляцию легких, коррекцию водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, поддержать гемодинамику. Ввести антидот — флюмазенил (анексат). При необходимости — промывание желудка с последующим приемом внутрь активированного угля (0,5–1 г/кг).

Целесообразно включение диазепама в премедикацию (0,2–0,3 мг/кг *per os*), но у детей до года это нецелесообразно из-за длительного периода полураспада.

При оральном назначении пик действия диазепама развивается через 1 ч, при внутривенном — через 3–5 мин, продолжительность действия в первом случае — 2–6 ч, во втором — 20–60 мин (табл. 7).

Таблица 7

Фармакокинетические показатели диазепама

Цель	Путь введения	Доза	Начало действия	Максимальный эффект	Время действия
Седация	<i>per os</i>	0,2–0,5 мг/кг (5–10 мг);	15–40 мин	30–90 мин ($\approx$ 60 мин);	2–6 ч
	<i>per rectum</i>	0,3–0,5 мг/кг (5–10 мг);	< 10 мин	первые 60 мин	2–6 ч
	Внутримышечно	0,15–0,5 мг/кг (5–15 мг);	20–40 мин	(40–60 мин);	2–6 ч
	Внутривенно	0,1–0,3 мг/кг (5–10 мг)	< 3 мин	3–5 мин	20–60 мин
Вводный наркоз	Внутривенно	0,3–0,5 мг/кг (10–15 мг)	45–90 с	2–3 мин	15–30 мин
Основной наркоз	Внутривенно	0,15–0,5 мг/кг/ч	—	—	—

Примечание: в скобках указаны дозы взрослых.

Для индукции в наркоз внутривенно вводят 0,3–0,5 мг/кг; как дополнение сбалансированной анестезии у детей чаще используют в виде постоянной инфузии в дозе 0,15–0,4 мг/кг/ч.

Необходимо отметить, что применение больших доз может содействовать возникновению персистирующей постнаркозной респираторной депрессии. Внутривенная доза — 0,1–0,5 мг/кг, максимальная скорость введения — 5 мг/мин. Возможно введение *per rectum* в дозе 0,3–1,0 мг/кг.

Midazolam (Dormicum)

Водорастворимый бензодиазепин, рН — ниже 4. Оказывает быстрое и выраженное седативное и снотворное действие, а также анксиолитическое, противосудорожное и миорелаксирующее действие, вызывает антероградную амнезию. Ускоряет наступление сна, увеличивает его продолжительность, не оказывая воздействия на длительность фазы быстрого сна.

Биодоступность при внутримышечном введении свыше 90 %, при ректальном — около 50 %, при пероральном приеме колеблется от 15 % (при дозах от 0,45 до 1 мг/кг) до 27–30 % (при дозе 0,15 мг/кг). С белками плазмы связывается 96–98 % введенной дозы. Период полувыведения у детей в среднем около 1–2 ч (0,8–3,3 ч), у взрослых — 1,5–2,5 ч (1,8–8,6 ч). У новорожденных период полувыведения в среднем составляет 6 ч (3–12 ч). Увеличение $T_{1/2\beta}$ может отмечаться наличием тяжелой сердечной недостаточности, выраженными нарушениями функции почек и при снижении печеночного кровотока. Некоторые исследователи считают, что для мидазолама характерна дозозависимая кинетика элиминации, то есть чем больше препарата введено, тем с большей скоростью идет его выведение. Клиренс у взрослых чуть ниже, чем у детей (в среднем $7,5 \pm 2,4$ мл/кг/мин). В связи с тем, что клиренс препарата очень высок, действие его кратковременное. Метаболизируется в печени при участии цитохрома Р-450.

Главным фармакологически активным метаболитом является α -гидроксимидазолам; метаболиты быстро образуют конъюгаты с глюкуроновой кислотой и в виде глюкуронидов выводятся почками (60–80 % введенной дозы). Фармакологическая активность метаболитов имеет клиническое значение только при длительном использовании препарата. Любой фактор, затрудняющий печеночный кровоток, снижает элиминацию мидазолама.

Влияние на гемодинамику заключается в уменьшении общего периферического сопротивления, венодилатации, снижении сократимости миокарда и венозного возврата, что сопровождается снижением сердечного выброса и АД. Наблюдаемая при этом тахикардия носит компенсаторный характер.

Нужно обязательно следить за дыханием пациента, т. к. мидазолам угнетает реакцию системы дыхания на гипоксию, что может привести к депрессии или остановке дыхания. Особенно это важно у пожилых лиц, а также при наличии дыхательной и/или сердечной недостаточности.

Мидазолом угнетает метаболизм кислорода в головном мозге, снижает церебральный кровоток, эти эффекты пропорциональны введенной дозе.

Сохраняется ауторегуляция мозгового кровотока и реактивность сосудов мозга на изменения PaCO_2 . В небольших дозах не влияет на ликворпродукцию, в больших — снижает ликворпродукцию, не оказывает влияния на реабсорбцию. Высокая липофильность мидазолама при физиологических рН обуславливает быстрое наступление эффекта при внутривенном введении.

К клиническим эффектам относятся антероградная амнезия, успокаивающее действие без значительной седации и нарушения речи (в отличие от диазепама).

Побочные эффекты: тошнота, икота, флебиты встречаются редко, иногда может иметь место потеря равновесия и дезориентация. У пациентов пожилого возраста при гиповолемии развивается артериальная гипотензия; редко может иметь место парадоксальная реакция со стороны ЦНС в виде повышенной активности и агрессивности.

Меры предосторожности:

- следует уменьшать дозу у пациентов пожилого возраста, при гиповолемии, сопутствующем использовании других седативных препаратов или наркотиков;
- противопоказан при открытоугольной форме глаукомы, без соответствующей терапии;
- может ухудшать способность к повышенной концентрации внимания или физической координации движений (после парентерального введения в амбулаторных условиях больного можно отпускать не ранее, чем через 3 ч и только с сопровождением; предостеречь от вождения транспортных средств, по крайней мере, в течение 12 ч).

Симптомы интоксикации выражаются, главным образом, в усилении его фармакологических эффектов: угнетение ЦНС (вплоть до комы), угнетение дыхания, гипотензия, вялость и мышечная слабость, возможны судорожные приступы. В данной ситуации необходимо обеспечить вентиляцию легких, инфузионную терапию, при необходимости — вазопрессоры; ввести антидот — флюмазенил (анексат).

Целесообразно использовать для премедикации, индукции в наркоз и для поддержания анестезии, используется и для длительной седации в виде постоянной внутривенной инфузии. По мнению ряда авторов, является наиболее удобным и безопасным препаратом для обеспечения всех вышеперечисленных целей в педиатрической практике. Препарат вводится внутривенно:

- с целью седации в дозе 0,025–0,1 мг/кг болюсно (скорость введения 1 мг в течение 30–60 с) и 0,01–0,1 мг/кг/ч в виде постоянной инфузии;
- для индукции в наркоз 0,15–0,3 мг/кг внутривенно болюсно и 0,05–0,3 мг/кг/ч в виде инфузии для поддержания наркоза (табл. 8).

Фармакокинетические показатели мидазолама

Цель	Путь введения	Доза	Начало действия	Время максимального эффекта	Время действия
Седация	Per os	0,5–0,75 мг/кг (7,5–15 мг);	10–15 мин	30–50 мин	2–6 ч
	Per rectum	0,3–0,5 мг/кг (15–20 мг);	≤ 10 мин	20–30 мин	2–6 ч
	Назально	0,2–0,3 мг/кг;	< 5 мин	10–15 мин	2–4 ч
	Внутримышечно	0,08–0,2 мг/кг* (2,5–10 мг);	5–10 мин	15–25 мин	60–180 мин (до 6 ч);
	Внутривенно	0,025–0,1 мг/кг** (2,5–7,5 мг) 0,025–0,2 мг/кг/ч	40–60 с	5–15 мин	20–90 мин (до 3–4 ч)
Вводный наркоз	Внутривенно	0,15–0,2 мг/кг*** с премедикацией; 0,2–0,35 мг/кг без премедикации	—	—	—
Основной наркоза	Внутривенно	0,03–0,3 мг/кг/ч	—	—	—

*Разовая доза свыше 10 мг назначается только по показаниям.

**У детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет разовая доза — 5 мг, в возрасте 6–12 лет — 10 мг, более высокие дозы только по показаниям.

***В среднем до 15 мг с премедикацией и до 20 мг без премедикации; в скобках указаны дозы взрослых.

При внутривенном введении пик действия развивается через 30–60 с, седация продолжается до 2–4 ч, интраоперационно «хватает» на 15–30 мин. *Внутримышечная доза* — 0,08–0,2 мг/кг, пик действия — через 15–30 мин, продолжительность 2–6 ч. *Ректальная доза* — 0,3–0,5 (максимум 1,0) мг/кг, пик действия — через 20–30 мин, продолжительность — 2–6 ч. *Оральная доза* — 0,5–0,75 мг/кг, пик действия — через 30–50 мин, продолжительность — 2–6 ч. Главная проблема перорального назначения у детей — горький вкус препарата, который можно частично замаскировать сладким сиропом. *Интраназальная доза* — 0,2–0,3 мг/кг, назначается в неразбавленном виде, закапывается в носовые ходы с помощью пипетки или шприца без иглы; пиковый уровень концентрации препарата в крови достигается через 10 мин (составляет ½ от пиковой концентрации после внутривенного введения), продолжительность — 2–4 ч.

Важным положительным моментом применения бензодиазепинов является наличие специфического антагониста.

Флюмазенил (Flumazenil)

Флюмазенил — производное имидобензодиазепинов, блокирует действие бензодиазепинов на уровне ЦНС — конкурентный антагонист бензодиазепинов. Устраняет седацию, амнезию, снотворное действие и психомоторные нарушения, обусловленные агонистами бензодиазепиновых рецепторов. Необходимо помнить, что эффекты бензодиазепинов могут постепенно развиваться через несколько часов в зависимости от периода полувыведения и соотношения доз агонист–антагонист.

Фармакокинетика флюмазенила носит дозозависимый характер. С белками плазмы связывается 50 % введенной дозы, в основном с альбумином (на $\frac{2}{3}$). Объем распределения составляет 0,9–1,1 л/кг. Период полураспределения — 4–11 мин, а период полувыведения — 50–60 (до 80) мин. У детей старше года жизни $T_{1/2}$ подвержен значительным колебаниям — от 20 до 75 мин, в среднем — 40 мин. Метаболизируется в печени без образования фармакологически активных метаболитов, которые выводятся почками (90–95 %) и с калом (5–10 %).

Применяется в анестезиологии и интенсивной терапии для устранения эффектов бензодиазепинов.

Показания к применению флюмазенила:

- ускорение выхода из общей анестезии, которая обеспечивалась бензодиазепинами;
- устранение седативного действия бензодиазепинов при анестезиологическом обеспечении кратковременных вмешательств и процедур;
- подтверждение/исключение диагноза отравления бензодиазепинами (диагностическое мероприятие при потере сознания неизвестной этиологии: отравление бензодиазепинами — отравление другими препаратами — ЧМТ);
- устранение специфических центральных эффектов бензодиазепинов при их передозировке.

Противопоказания к применению флюмазенила:

- гиперчувствительность к препарату;
- пациенты, получающие бензодиазепины с целью терапии жизнеугрожающих состояний (внутричерепная гипертензия, эпилептический статус).

Применение флюмазенила. Препарат может вводиться одновременно с проведением других мероприятий интенсивной терапии и реанимации. Совместим с 5%-ным раствором глюкозы и солевыми растворами. Так как период полувыведения короче, чем у бензодиазепинов, возможно развитие повторной седации. При выводе из наркоза у взрослых доза — 0,2 мг, вводится за 15 с, если через 60 с сознание не восстановилось, то вводят повторную дозу — 0,1 мг, которую можно вводить каждые 60 с до суммарной дозы — 1 мг. При передозировке бензодиазепинами начальная доза — 0,3 мг, если восстановления сознания нет, вводят по вышеприведен-

ной схеме до общей дозы 2 мг. У детей для устранения седации назначают 0,01 мг/кг (до 0,2 мг); при отсутствии эффекта эту дозу повторяют каждые 60 с, но не более 4 раз до максимальной дозы 0,05 мг/кг (1 мг).

Меры предосторожности. Не рекомендуется использование анексата у детей с эпилепсией; требует строгого мониторинга уровня сознания; не вводят до полного устранения действия миорелаксантов; осторожно применять у пациентов с ЧМТ.

ОКСИБУТИРАТ НАТРИЯ (ГОМК)

Оксибутират натрия впервые в клинической практике применил Анри Лабори в 1960 г. Является натриевой солью ГОМК, производное ГАМК — медиатора торможения ЦНС. ГОМК в отличие от ГАМК легко проникает через гематоэнцефалический барьер, подобно ГАМК подавляет высвобождение возбуждающих медиаторов из пресинаптических окончаний и вызывает постсинаптическое торможение. Легко метаболизируется до углекислого газа и воды. Обладает гипнотическим и крайне незначительным анальгетическим эффектом, элементами ноотропной активности, повышает устойчивость к гипоксии; хорошо потенцирует действие седативных и наркотических препаратов. Стимулирует выделение гормона роста (соматотропного гормона) и увеличивает уровень пролактина в крови. Обладает анаболическим действием, как прямым, так и опосредованным (через соматотропный гормон). Способствует развитию гипотермии. Имеет очень низкую токсичность. ГОМК имеет выраженную крутизну «доза–эффект», то есть удвоение дозы может привести к четырехкратному возрастанию эффекта.

На фоне введения ГОМК наблюдается снижение ЧСС (относительная брадикардия), увеличение АД (чем выше доза, тем больший подъем АД) и значительное повышение периферического сосудистого сопротивления. Данные эффекты связаны с воздействием на сердечно-сосудистый центр. Повышает чувствительность клеток водителя ритма и сосудов к эндогенным катехоламинам, вследствие этого могут отмечаться нарушения сердечного ритма — экстрасистолы. Может уменьшать уровень плазменного K^+ , т. к. способствует его переходу из внеклеточного в клеточное пространство. Содержит много Na^+ , что может способствовать развитию гипернатриемии. При быстром внутривенном введении могут иметь место нарушения дыхания, вплоть до апноэ, и судороги. По окончании действия может наблюдаться двигательное и речевое возбуждение.

У детей используется для индукции и поддержания анестезии, особенно на фоне нестабильных показателей центральной гемодинамики. Доза индукции составляет 75–100 мг/кг внутривенно медленно (в течение 2–3 мин), эффект развивается через 10–15 мин и продолжается до 1 ч (остаточные кон-

центрации препарата в крови определяются до 24 ч). Введение повторных доз может привести к потере управляемости наркозом. Могут использоваться и внутримышечный, и оральный пути введения. При внутримышечном введении доза составляет 120–150 мг/кг, эффект развивается через 30 мин и длится около 1,5–2 ч; при приеме *per os* доза —150 мг/кг, эффект развивается в течение 30–50 мин, максимальная концентрация в крови достигается через 1,5 ч, действует до 2 ч. Внутрь назначают с 5%-ным раствором глюкозы, может наблюдаться рвота. Необходимо отметить, что данный препарат используется только на территории постсоветского пространства.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Курек, В. В. Анестезия и интенсивная терапия у детей / В. В. Курек, А. Е. Кулагин, Д. А. Фурманчук. 4-е изд., пер. и доп. – М. : Мед. лит., 2019. – С. 182–200.
2. «Анестезия» Рональда Миллера ; под ред. Р. Миллера ; пер. с англ. ; под общ. ред. К. М. Лебединского : в 4 т. – СПб. : Человек, 2015. – Т. 2. – С. 519–822.
3. Анестезия у детей / К. Беке К. Эбериус, К. Зиберт, Ф. Кретц ; пер. с нем. ; под ред. проф. В. В. Лазарева. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ. 2024. – С. 25–36.
4. Детская анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия : практическое руководство / В. В. Курек, А. Е. Кулагин. М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – С. 226–262.
5. Морган, Дж. Э. Клиническая анестезиология / Дж. Эд. Морган-мл., Мэгид С. Михаил, Майкл Дж. Марри. 4-е изд., испр. ; пер с англ. – М. : БИНОМ, 2018. – С. 177–232.
6. Калви, Т. Н. Фармакология для анестезиологов / Т. Н. Калви, Н. Е. Уильямс ; пер. с англ. – М. : БИНОМ, 2007. – 176 с.

Дополнительная

7. Gregory's pediatric anesthesia / ed. by Dean B. Andropoulos, George A. Gregory ; 6th ed. – 2020. – P. 191–225.

ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ (ЧАС)

Препарат	Новорожденные	Дети	Взрослые
Diazepam (Valium)	40–100	18	20–40
Midazolam (Versed)	6,5–12	2–3	1,8–6,4
Lorazepam (Ativan)	30–80	?	10–20

ДОЗИРОВКА СЕДАЦИИ И МЕТАБОЛИЗМ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Препарат	Внутривенная доза (мг/кг)	Доза per os (мг/кг)	Ректальная доза (мг/кг)	Метаболизм	Выведение	Активные метаболиты
Diazepam	0,1–0,2	0,2–0,3	0,2–0,3	Печень	Почки	Да
Midazolam	0,05–0,15	0,5–0,75	0,3–1	Печень	Почки	Да(+)
Lorazepam	0,03–0,05	0,05–0,2	0,1–0,2	Печень	Почки	Нет

Примечание: (+) — могут иметь клиническое значение при длительной инфузии; дозы всех бензодиазепинов зависят от возраста, чем меньше возраст, тем большие дозы (мг/кг) требуются.

РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ДИАЗЕПАМОМ И МИДАЗОЛАМОМ

Эффект	Диазепам	Мидазолам
Водорастворимость	Нет	Да
Боль при введении	До 40%	< 2 %
$T_{1/2\beta}$ препарата (час)	До 30	2,5–3,5
$T_{1/2\beta}$ метаболитов (час)	До 100	< 1,5
Энтеропеченочная циркуляция	+	–
Амнезия	+	++

Эквивалентное соотношение дозировок: 0,07 мг/кг мидазолама к 0,15 мг/кг диазепамы, предложенное в начале 80-х гг., сегодня пересмотрено, считается, что мидазолам является более сильным и более подходящая дозировка — 0,05 мг/кг или ниже.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Ингаляционные анестетики	3
Общие эффекты ингаляционных анестетиков	7
Галотан, фторотан (halotan).....	9
Изофлюран (isoflurane)	10
Закись азота (nitrogenium oxydulatum).....	12
«Новые» ингаляционные анестетики.....	15
Севофлюран (sevoflurane).....	15
Десфлюран (desflurane)	17
Кислород (oxygen).....	18
Внутривенные анестетики	20
Барбитураты.....	21
Propofol (Diprivan).....	26
Калипсол, Кеталар (ketamine)	29
Дроперидол (Droperidolum)	36
Бензодиазепины.....	37
Оксибутират натрия (ГОМК)	47
Список использованной литературы.....	49
Приложение 1	50
Приложение 2	50
Приложение 3	50

Учебное издание

Кулагин Алексей Евгениевич
Жаворонок Алексей Николаевич
Волков Владимир Игоревич и др.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ И ВНУТРИВЕННЫЕ АНЕСТЕТИКИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. Е. Кулагин
Корректор Н. С. Кудрявцева
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 15.04.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 3,02. Уч.-изд. л. 2,8. Тираж 50 экз. Заказ 282.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.