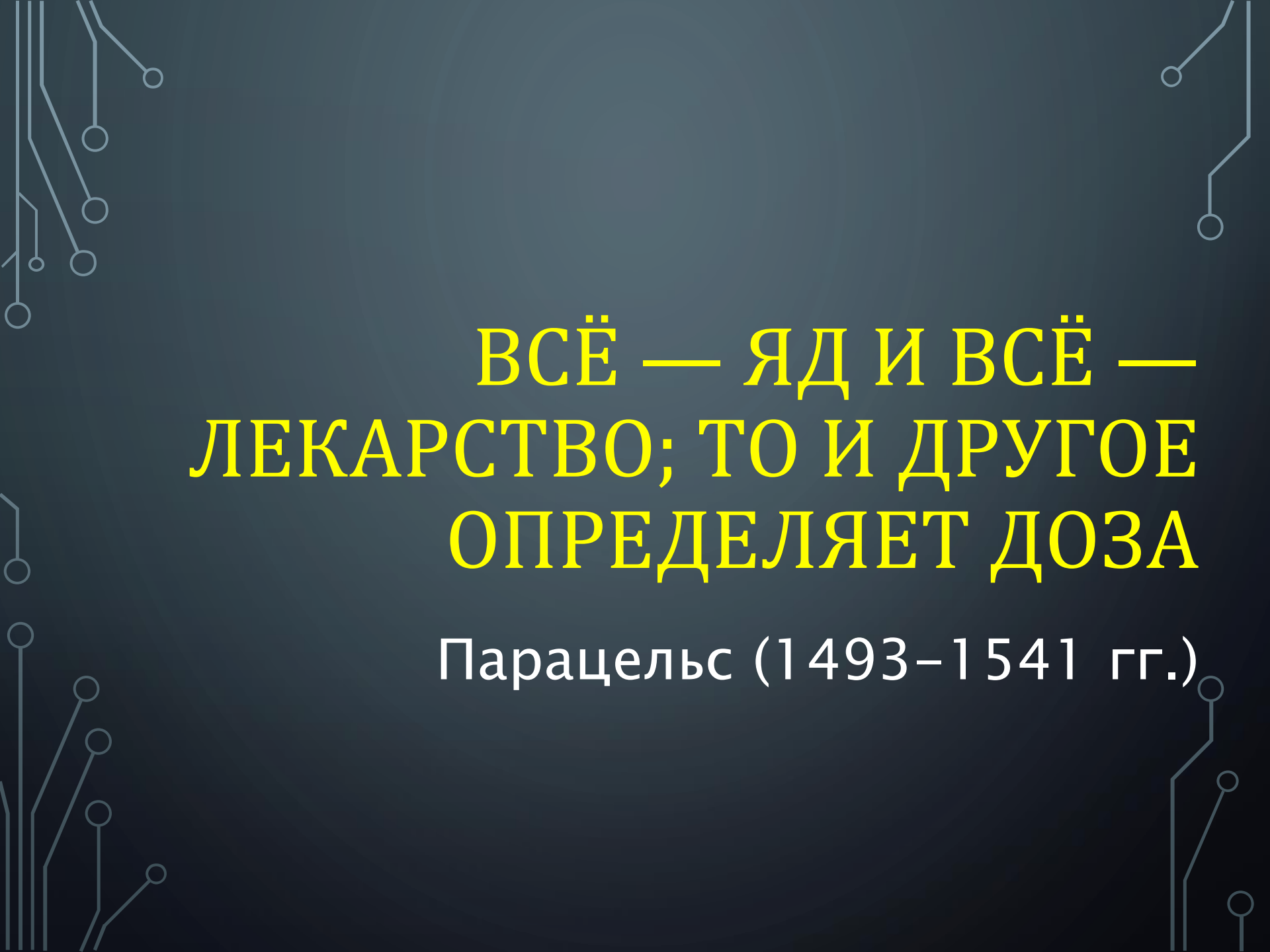


СРЕДСТВА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ

Захаревич В.И.

Кафедра детской анестезиологии и
реаниматологии БелМАПО



**ВСЁ — ЯД И ВСЁ —
ЛЕКАРСТВО; ТО И ДРУГОЕ
ОПРЕДЕЛЯЕТ ДОЗА**

Парацельс (1493–1541 гг.)

ОБЩАЯ АНЕСТЕЗИЯ

- Генерализованное угнетение центральной нервной системы (ЦНС), включающее амнезию, утрату сознания (сон, гипноз) и неподвижность, часто сочетающееся с анальгезией и подавлением автономных рефлексов

ИСТОРИЯ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ

- 1656 – Christopher Wren использовал гусиное перо и мочевой пузырь собаки для инъекции вина и эля в вену собаки
- 1843 – Francis Rynd изобрел полую иглу
- 1853 – Charles Pravaz изобрел шприц
- 1864 – Adolf von Baeyer синтезировал барбитуровую кислоту
- 1869 – Oskar Liebreich указал на анестетические свойства хлоралгидрата

ИСТОРИЯ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ

- 1903 – Emil Fischer и Joseph von Mering синтезировали «Веронал» (диэтил–барбитуровую кислоту)
- 1909 – Николай Кравков продемонстрировал анестетические свойства гедонала
- 1909 – Ludwig Burkhardt описал внутривенное применение эфира и хлороформа
- 1928 – синтезирован фенциклидин
- 1932 – H. Weese и W. Scharpff синтезировали гексобарбитал
- 1934 – John Lundy и Ralph Tovell сообщили о клиническом применении тионембутала (позже переименован в тиопентал)
- 1950–е гг. – синтезирован метогекситал (компания Eli Lilly)
- 1961 – Sternbach и Reeder синтезировали диазепам

ИСТОРИЯ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ

- 1964 – Paul Janssen синтезировал этомидат
- 1960–е гг. – Calvin Stevens синтезировал кетамин
- 1965 – Guenter Corssen и Ed Domino впервые применили в клинике кетамин
- 1971 – синтезирован лоразепам
- 1973 – Iain Glen синтезировал пропофол (в виде современной липидной эмульсии внедрен в клиническую практику в 1986 году)
- 1976 – Rodney Freyer и Armin Walser синтезировали мидазолам
- 1987 – внедрен в клиническую практику флумазенил

МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

- Амнезия – действие на синаптическую пластичность в гиппокампе
- Утрата сознания – нарушение таламокортикальных взаимодействий
- Неподвижность – угнетение спинальных рефлексов

СБАЛАНСИРОВАННАЯ АНЕСТЕЗИЯ

- Полифармакологическая комбинация премедикации, местной и общей анестезии с целью снижения доз каждого препарата и улучшения безопасности (Lundy, 1926 г.)
- В настоящее время включает в себя применение различных препаратов: гипнотиков, анальгетиков, миорелаксантов, ингаляционных анестетиков и др.

ИДЕАЛЬНЫЙ ВНУТРИВЕННЫЙ АНЕСТЕТИК

- Фармакодинамические / фармакокинетические свойства:
 - вызывает сон и амнезию
 - быстрое начало действия
 - быстрый метаболизм без образования активных метаболитов
 - минимальное угнетение сердечно-сосудистой и дыхательной систем
 - нет высвобождения гистамина и реакций гиперчувствительности

ИДЕАЛЬНЫЙ ВНУТРИВЕННЫЙ АНЕСТЕТИК

- Фармакодинамические / фармакокинетические свойства:
 - нетоксичен, немутагенен, неканцерогенен
 - нет нежелательных неврологических эффектов (судороги, миоклонус, гипералгезия, нейротоксичность)
 - другие положительные эффекты: анальгетический, антиэметический, нейропротективный, кардиопротективный
 - фармакокинетические свойства, позволяющие моделировать его фармакокинетику и определять оптимальный режим дозирования
 - возможность постоянно контролировать подачу

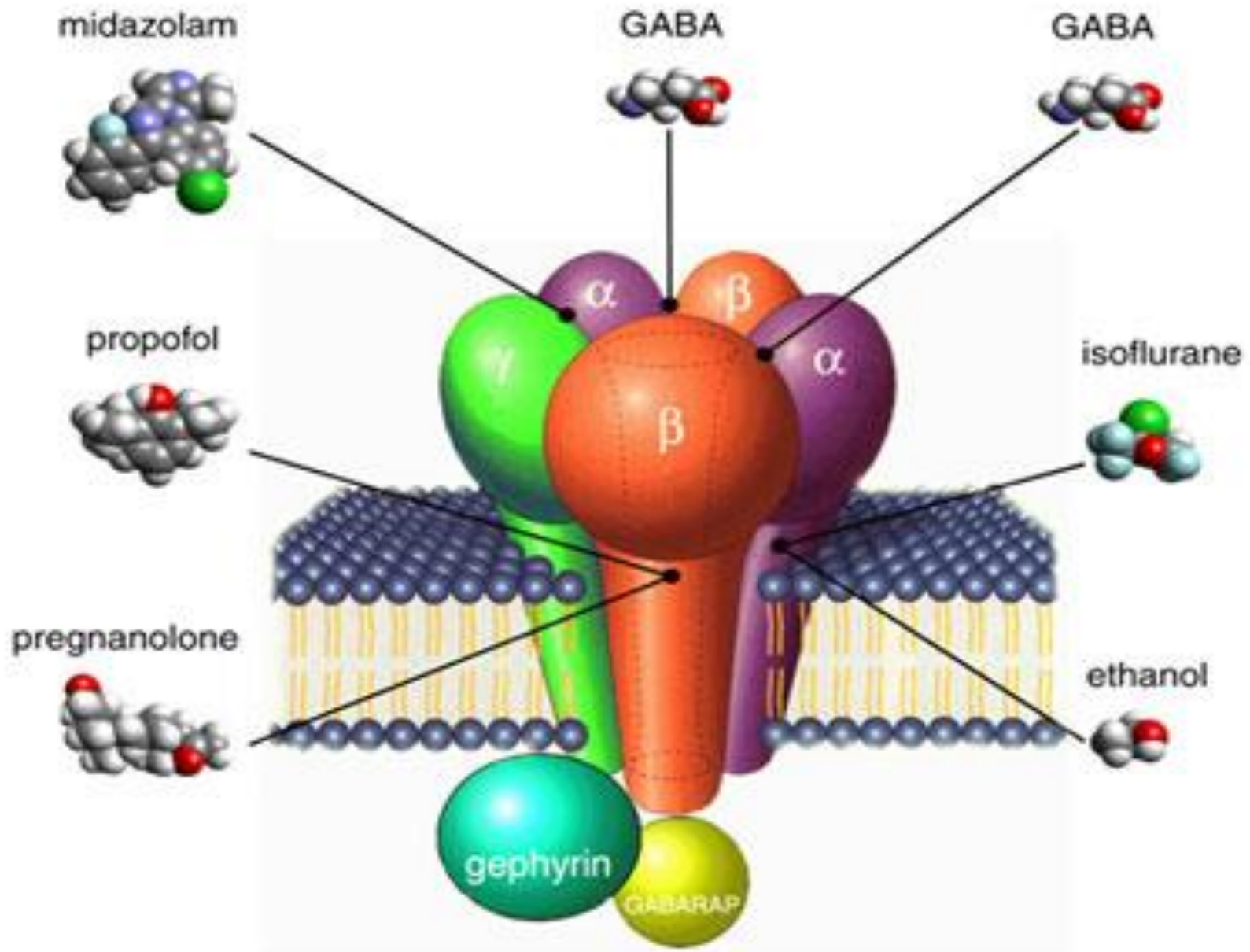
ИДЕАЛЬНЫЙ ВНУТРИВЕННЫЙ АНЕСТЕТИК

- Физико–химические свойства:
 - водорастворим
 - стабильная лекарственная форма, непирогенен
 - не раздражающий, безболезненное внутривенное введение
 - небольшой объем достаточный для индукции
 - дешевый
 - лекарственная форма, устойчивая к микробной контаминации

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

- ГАМК_A-рецептор (ГАМК – γ-аминомасляная кислота [GABA])
 - основной тормозящий медиатор
 - относится к семейству лиганд-зависимых ионных каналов
 - является «проводником» ионов Cl⁻ и HCO₃⁻, что вызывает гиперполяризацию мембраны нейронов
 - эффекты стимуляции: седация, анксиолитический эффект, сон, амнезия
 - основная мишень для всех внутривенных анестетиков и седативных препаратов, кроме кетамина

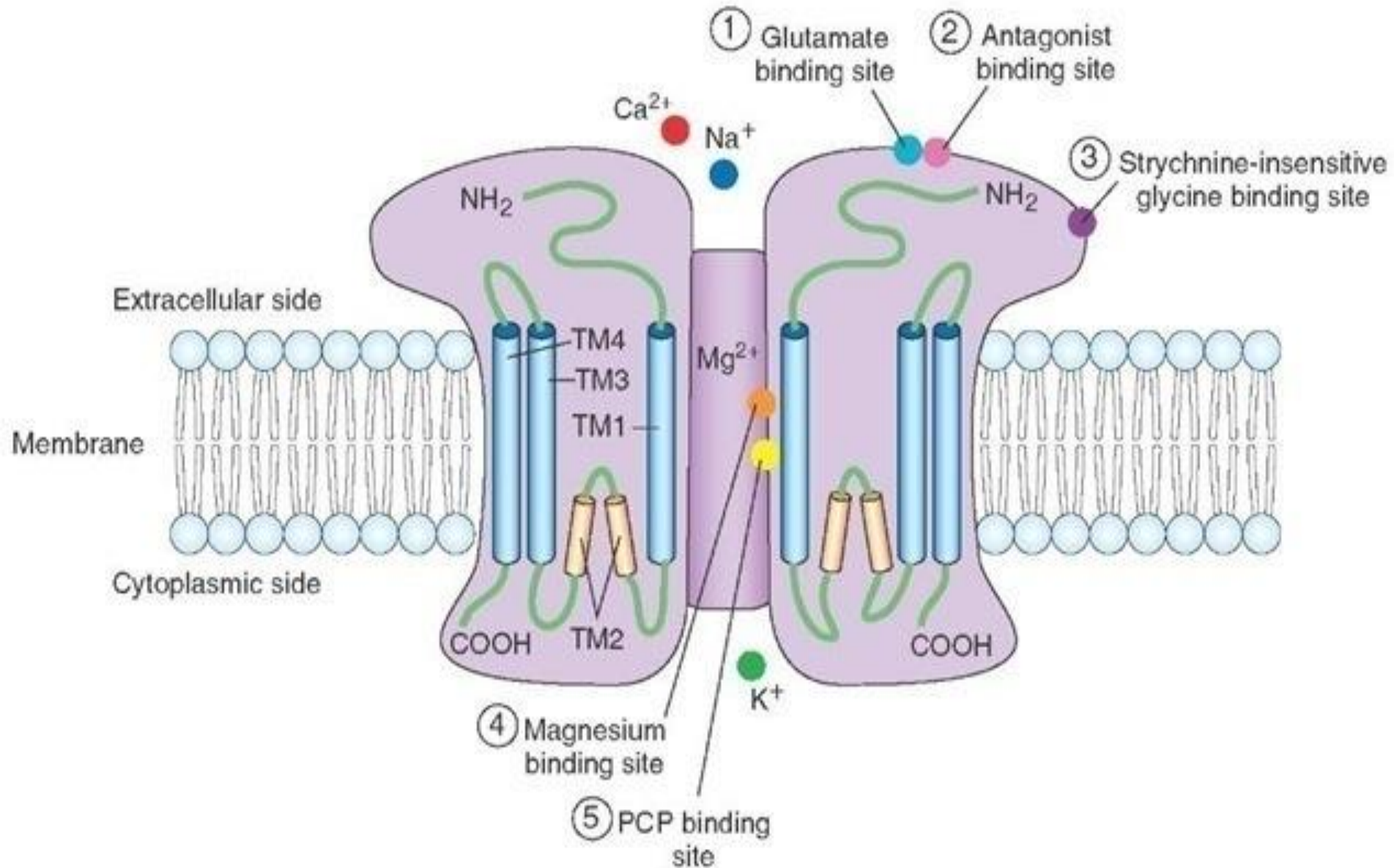
ГAMK_A-РЕЦЕПТОР



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

- Глутаматные рецепторы (NMDA: N-methyl-D-aspartate)
 - один из возбуждающих медиаторов
 - является смешанным лиганд- и потенциал-зависимым ионным каналом
 - является «проводником» ионов Na^+ и Ca^{2+} , что вызывает деполяризацию мембраны нейронов
 - активирует внутриклеточную передачу сигналов, участвующих в процессах обучения и памяти
 - неконкурентная блокада NMDA-рецепторов – основной механизм диссоциативного анестетика **кетамина** (а также, вероятно, закиси азота и ксенона)

NMDA-РЕЦЕПТОР

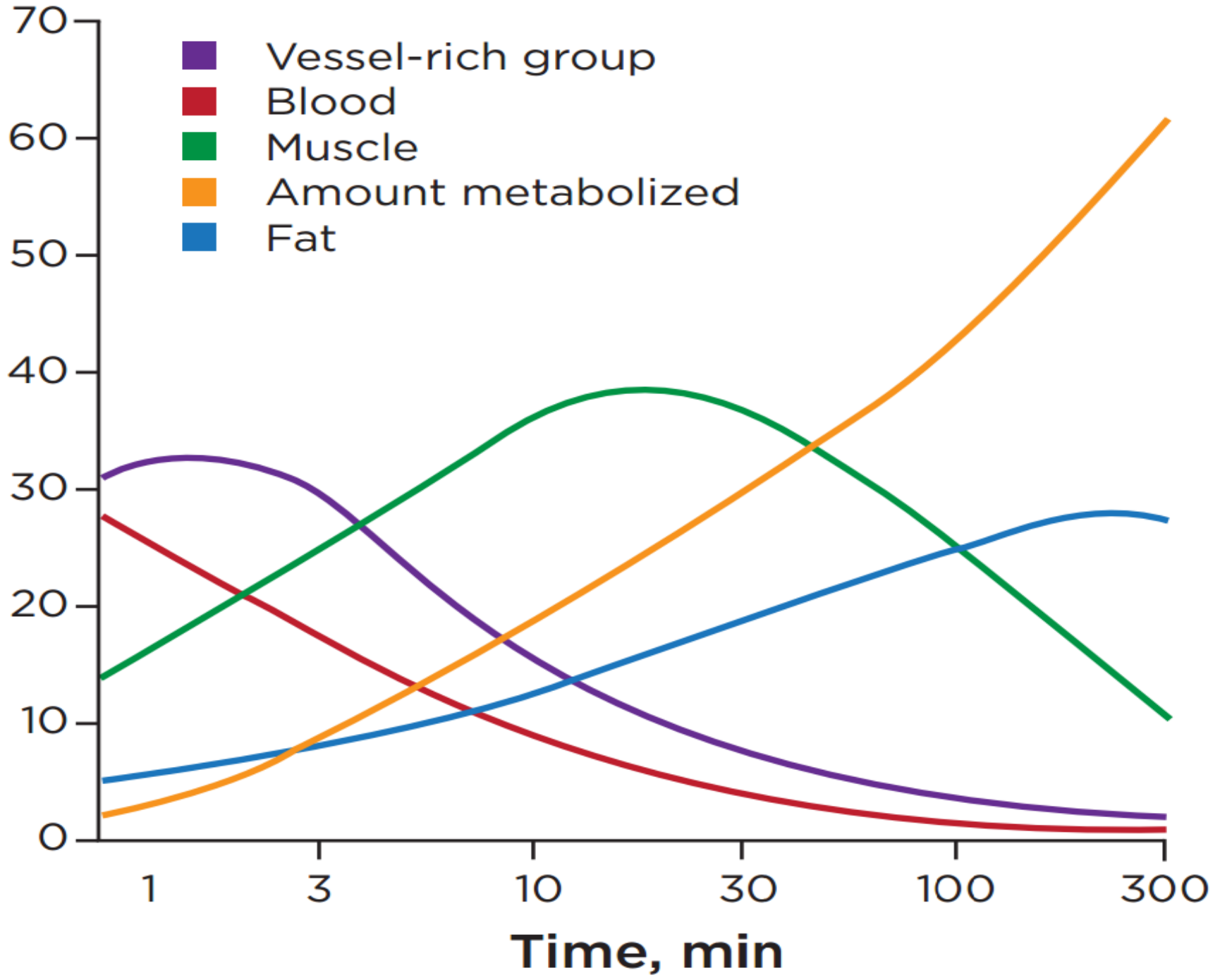


ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНЕСТЕТИКОВ

- Высокая липофильность
- Первично распределяются в ткани и органы с высокой перфузией (в том числе ЦНС)
- Последующее перераспределение в ткани с меньшей перфузией обуславливает прекращение эффекта
- При длительном введении могут депонироваться в жировой ткани

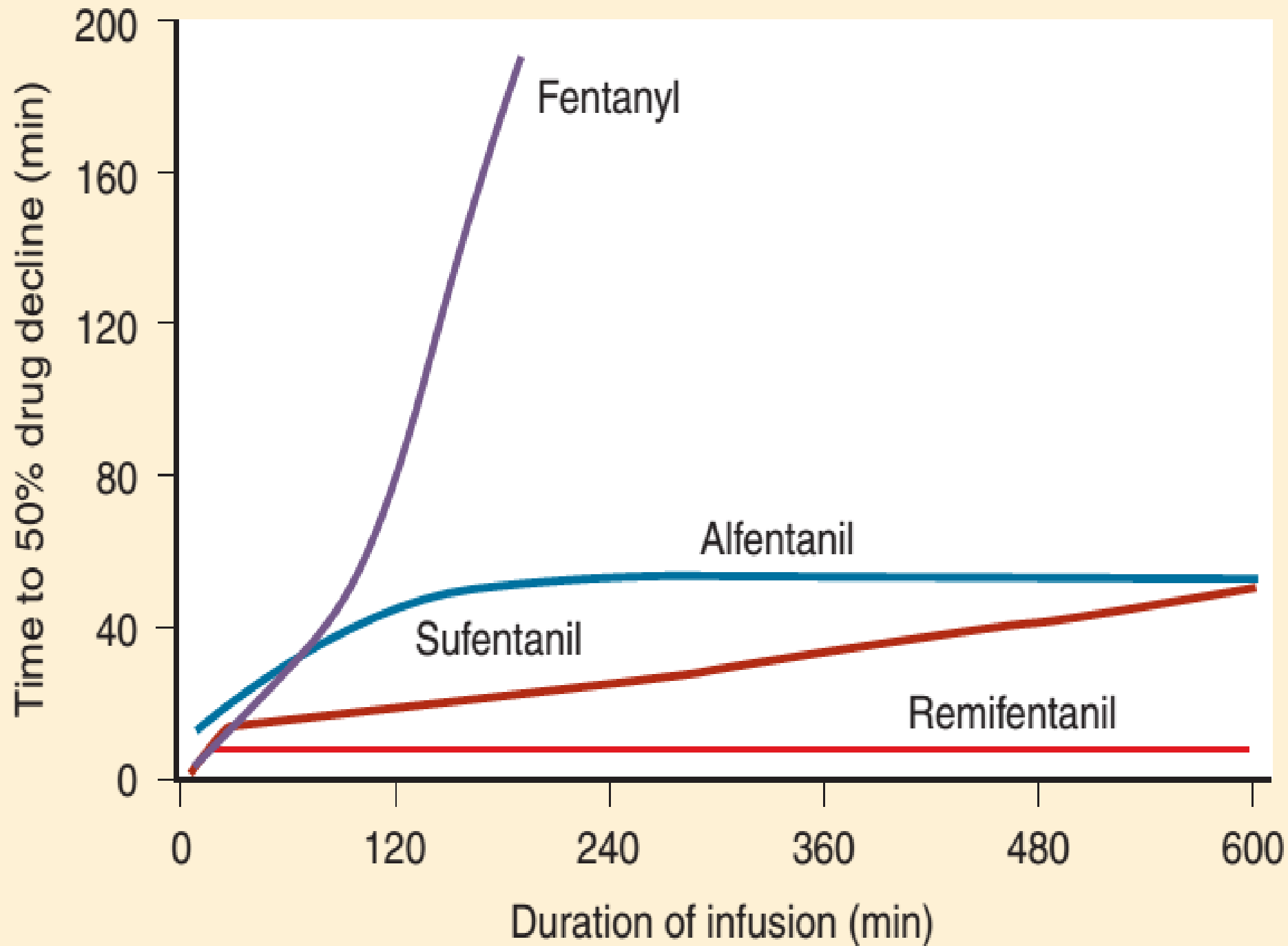
Administered Dose, %

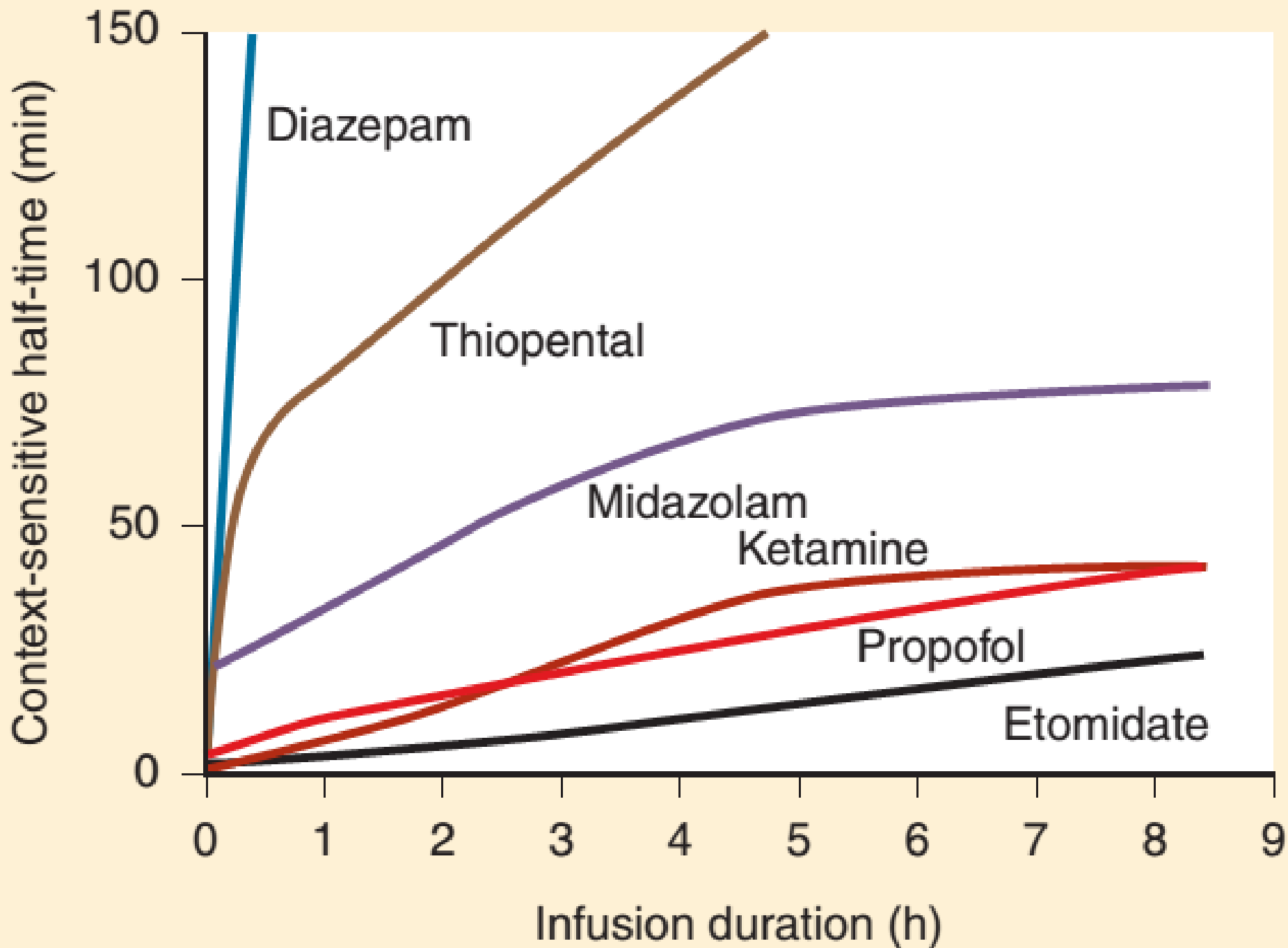
- Vessel-rich group
- Blood
- Muscle
- Amount metabolized
- Fat



КОНТЕКСТ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ

- Время, необходимое для снижения концентрации в плазме на 50% после длительной инфузии с целью поддержания постоянной концентрации





Длительность инфузии (ч)	Контекст-чувствительный период полувыведения (мин)					
	Ремифентанил	Альфентанил	Мидазолам	Пропофол	Тиопентал	Фентанил
1	2	36	34	12	78	24
2	2	53	45	16	100	50
3	3	55	60	18	120	108
4	3	56	63	25	138	175
5	3	57	67	30	157	218
6	3	58	70	32	167	250
7	3	59	72	35	172	268
8	4	60	75	38	180	280

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА АНЕСТЕТИКОВ

- Компонент анестезии: сон/утрата сознания, анальгезия, миорелаксация
- Пути введения: внутривенный, внутримышечный, ректальный, интраназальный, пероральный и др.
- Время начала действия: через какое время можно начинать манипуляцию/операцию
- Длительность действия: как скоро пациент проснется или понадобится дополнительная доза
- Побочные эффекты: какие специфические побочные эффекты следует ожидать и учитывать

The background is a dark blue gradient. In the four corners, there are decorative white line-art patterns resembling circuit traces or neural connections, with small circles at the end of the lines.

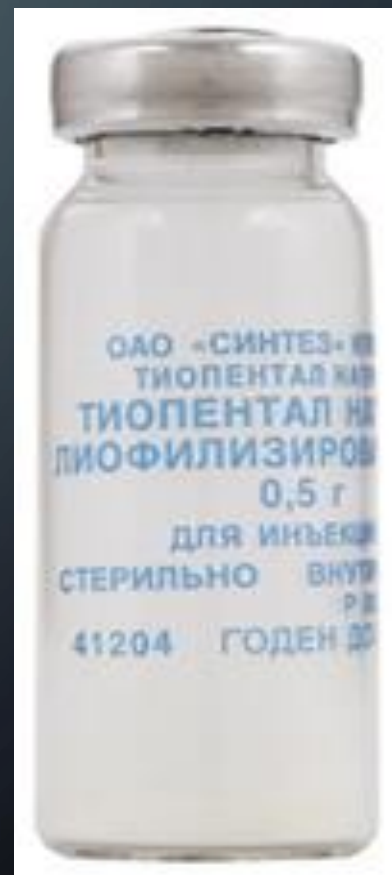
ГИПНОТИКИ АНКСИОЛИТИКИ

ТИОПЕНТАЛ

- «Золотой стандарт» внутривенных анестетиков
- Является индуктором ферментов семейства цитохрома P450
- Может вызывать гипералгезию
- Может вызывать флебиты
- Может индуцировать порфирию
- Может вызывать прямую гистаминолиберацию
- Является мощным антиконвульсантом
- Некрозы при внесосудистом и внутриартериальном введении

ТИОПЕНТАЛ: ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Плохо растворим в воде, выпускается в виде соли, имеет щелочную реакцию
- Связывание с белками плазмы: 80–85%
- $T_{1/2\alpha}$ – 2-4 минут
- $T_{1/2\beta}$ – 45-60 минут
- $T_{1/2\gamma}$ – 5-10 часов
- Cl – 1,4-5,7 мл/мин/кг
- Vd_{ss} – 1-4 л/кг
- Кумулирует при длительном введении
- При длительном введении подчиняется кинетике Михаэлиса-Ментен



ТИОПЕНТАЛ: ФАРМАКОДИНАМИКА

ЧСС	Увеличение
Сократимость	Снижение
ОПСС	Снижение
СрАД	Снижение
Дыхание	Угнетение
Мозговой кровоток	Снижение

ТИОПЕНТАЛ: ИНДУКЦИЯ

- < 10 дней: 2,5–3 мг/кг
- < 3 лет: 6–7 мг/кг
- > 3 лет: 5 мг/кг
- Взрослые: 3–5 мг/кг

ТИОПЕНТАЛ: ПОДДЕРЖАНИЕ

- Дети: 1 мг/кг
- Взрослые: 25–100 мг

ТИОПЕНТАЛ: ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Абсолютные:
 - отсутствие адекватного венозного доступа
 - аллергия на барбитураты
 - порфирия
- Относительные:
 - тяжелая патология сердечно-сосудистой системы
 - гипотензия или шок
 - астматический статус
 - состояния, при которых седативный эффект может быть пролонгирован или усилен: избыточная премедикация, болезнь Аддисона, почечная или печеночная дисфункция, микседема, увеличенный уровень мочевины, тяжелая анемия, бронхиальная астма, *myasthenia gravis*

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ТИОПЕНТАЛА

- Компонент анестезии: сон/утрата сознания
- Пути введения: внутривенный
- Время начала действия: 30 секунд
- Длительность действия: 10–15 минут
- Побочные эффекты: гипотензия, тахикардия, угнетение дыхания, прямая гистаминолиберация, гипералгезия (редко), флебиты

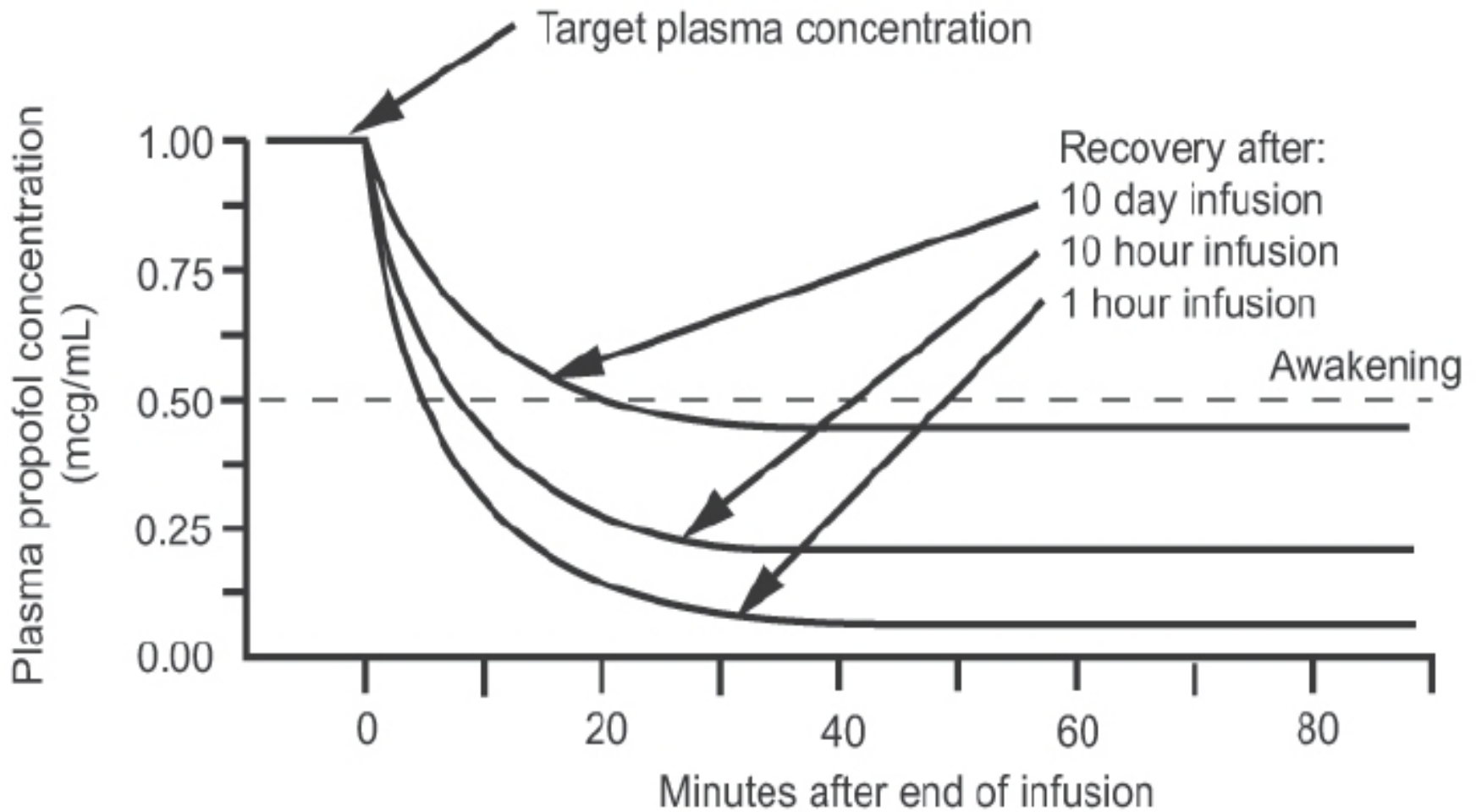
ПРОПОФОЛ

- Высоко липофилен, плохо растворим в воде
- Может вызывать боль при инъекции в периферическую вену (может купироваться лидокаином)
- Обладает антиэметическим эффектом
- Является антиконвульсантом

ПРОПОФОЛ: ФАРМАКОКИНЕТИКА

- $T_{1/2\alpha}$ – 2-8 минут
- $T_{1/2\beta}$ – 4-7 часа
- Связывание с белками плазмы – 98-99%
- Cl – 25 мл/мин/кг
- Vd – 4,6 л/кг
- Контекст-чувствительный $T_{1/2}$: < 40 мин при инфузии до 8 ч
- Контекст-чувствительный $T_{1/2}$: 1–3 дня при инфузии более 10 дней

ПРОПОФОЛ: ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ



ПРОПОФОЛ: ФАРМАКОДИНАМИКА

ЧСС	Минимальный эффект
Сократимость	Минимальный эффект/снижение
ОПСС	Снижение
СрАД	Снижение
Дыхание	Угнетение
Мозговой кровоток	Снижение

ПРОПОФОЛ: ИНДУКЦИЯ

- < 1 месяца: 4 мг/кг
- 1 месяц – 3 года: 5–6 мг/кг
- 3–8 лет: 3–5 мг/кг
- > 8 лет: 3 мг/кг

ПРОПОФОЛ: ПОДДЕРЖАНИЕ

	Время титрования для поддержания (мин)					
Возраст	Первые 10	10-20	20-30	30-40	40-100	> 100
< 3 мес	25	20	15	10	5	2,5
3-6 мес	20	15	10	5	5	2,5
6-12 мес	15	10	5	5	5	2,5
1-3 года	12	9	6	6	6	6
Взрослые	10	8	6	6	6	4

СИНДРОМ ИНФУЗИИ ПРОПОФОЛА

- Связан с разобщением процессов тканевого дыхания
- Выраженный метаболический лактат-ацидоз
- Рабдомиолиз
- Липемия
- Почечная недостаточность
- Недостаточность кровообращения

СИНДРОМ ИНФУЗИИ ПРОПОФОЛА

- Описан даже при кратковременных оперативных вмешательствах при применении больших доз
- Профилактика:
 - не вводить дольше 48 часов
 - не использовать дозы выше 4 мг/кг/ч
 - мониторинг КЩС, лактата, креатинкиназы

ПРОПОФОЛ: ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- FDA, по причине отсутствия данных о безопасности:
 - Индукция у детей до 3 лет
 - Поддержание у детей до 2 месяцев
 - Для длительной седации у детей
 - Беременность и кормление грудью
- Аллергия на пропофол или его компоненты
- Аллергия на яйца, яичные продукты, соевые бобы

ПРОПОФОЛ: ФОРМА ВЫПУСКА



- 1% раствор пропофола в виде жировой эмульсии, содержащей масло соевых бобов, глицерин и яичный лецитин, а также ЭДТА
- Содержит 10% липидов (учитывать при длительной седации!)

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ПРОПОФОЛА

- Компонент анестезии: сон/утрата сознания
- Пути введения: внутривенный
- Время начала действия: 30 секунд
- Длительность действия: 5–10 минут
- Побочные эффекты: боль при инъекции, гипотензия, угнетение дыхания, брадикардия (реже)

КЕТАМИН

- Производное фенциклидина
- Вызывает «диссоциативную анестезию» (седация, неподвижность, каталепсия, антероградная амнезия, отрешение от реальности)
- Фактически не является гипнотиком, не вызывает утрату сознания (BIS 95–100 – бодрствование)
- Характерен нистагм
- Обладает анальгетическими свойствами
- Может увеличивать мозговой кровоток, внутричерепное давление и потребление кислорода



КЕТАМИН: ФАРМАКОКИНЕТИКА

- $T_{1/2\alpha}$ – 10-20 минут
- $T_{1/2\beta}$ – 3-6 часа
- Связывание с белками плазмы – 40%
- Cl – 17,1-20 мл/мин/кг
- Vd – 2,9-3,1 л/кг

КЕТАМИН: ВЛИЯНИЕ НА ССС

- Является симпатомиметиком, стимулирует выброс эндогенных катехоламинов
- Повышает ЧСС, АД
- Обладает прямым угнетающим действием на миокард, обычно маскируется симпатомиметическим эффектом

КЕТАМИН: ВЛИЯНИЕ НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ

- Может увеличивать частоту дыхания
- Сохраняется ответ на изменения $P_a\text{CO}_2$
- Частично или полностью сохранены рефлексы, в том числе и защитные рефлексы гортани
- Обладает бронходилатирующим эффектом
- Может вызвать гиперсекрецию, гиперсаливацию

КЕТАМИН: НЕГАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Устрашающие видения, галлюцинации, переживание смерти, делирий (эти явления могут частично нивелироваться бензодиазепинами, нахождением пациента во время пробуждения в тихом затемненном помещении)
- Устрашающие сновидения, изменения настроения могут отмечаться в течение длительного времени после анестезии
- В экспериментах показано развитие апоптоза нейронов при блокаде NMDA-рецепторов

КЕТАМИН: ИНДУКЦИЯ

- 1–3 мг/кг внутривенно
- 5–8 мг/кг внутримышечно

КЕТАМИН: ПОДДЕРЖАНИЕ

- 2–4 мг/кг/ч

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА КЕТАМИНА

- Компонент анестезии: сон / утрата сознания (формально)
- Пути введения: внутривенный, внутримышечный
- Время начала действия: 2–3 минуты (при в/м – вариабельно 10–15 мин)
- Длительность действия: 10–20 минут, дозозависима, при повторных введениях существенно возрастает, при в/м введении существенно варьирует)
- Побочные эффекты: делирий, устрашающие сновидения, нарушение развития нейрональных ассоциаций, апоптоз нейронов; тахикардия, гипертензия, гиперсекреция, гиперсаливация, сохраняющиеся рефлексы, повышение мозгового кровотока и внутричерепного давления

ЭТОМИДАТ

- Производное имидазола
- Выпускается в виде жировой эмульсии
- Стабильная гемодинамика при индукции
- Угнетает синтез кортикостероидов (11 β -гидроксилазу и 17 α -гидроксилазу)
- Может вызывать боль при инъекции
- Может вызывать непроизвольные движения
- Может вызывать флебиты/тромбофлебиты
- Может вызывать послеоперационную тошноту и рвоту
- Противопоказан при порфирии
- Не рекомендуется длительное введение

ЭТОМИДАТ: ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Связывание с белками плазмы: 70–80%
- $T_{1/2\alpha}$ – 2-5 минут
- $T_{1/2\beta}$ – 60-90 минут
- Cl – 10-24,3 мл/мин/кг
- Vd_{ss} – 2,2-4,3 л/кг



ЭТОМИДАТ: ФАРМАКОДИНАМИКА

ЧСС	Нет эффекта
Сократимость	Нет эффекта
ОПСС	Минимальный эффект
СрАД	Минимальный эффект
Дыхание	Минимальный эффект
Мозговой кровоток	Снижение
Кора надпочечников	Функциональное ингибирование

ЭТОМИДАТ: ИНДУКЦИЯ

- При стабильной гемодинамике: 0,3–0,6 мг/кг
- При нарушении функции сердечно–сосудистой системы: 0,2–0,3 мг/кг
- У детей может применяться ректально: 6–8 мг/кг

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ЭТОМИДАТА

- Компонент анестезии: сон/утрата сознания
- Пути введения: внутривенный, редко ректально
- Время начала действия: 30 секунд – 1 минута
- Длительность действия: 10–15 минут
- Побочные эффекты: угнетение синтеза кортикостероидов, боль при инъекции, флебиты/тромбофлебиты, непроизвольные движения, послеоперационная тошнота и рвота

ОБЩИЕ СВОЙСТВА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

- Анксиолитики
- Седатики
- Вызывают антероградную амнезию
- Антиконвульсанты
- Миорелаксанты (центральное действие)
- Хорошо всасываются при различных путях введения
- Многие имеют активные метаболиты
- Нарушают структуру сна
- Нарушают способность управлять механизмами
- Характерно развитие толерантности и зависимости
- Лекарственные формы содержат растворители и консерванты, способные накапливаться при длительном применении и/или у пациентов с нарушением функции выделительных органов

ДИАЗЕПАМ: ФАРМАКОКИНЕТИКА

- $T_{1/2\beta}$ – 24-48 часа
- Связывание с белками плазмы – 95-98%
- Cl – 0,4-0,6 мл/мин/кг

ДИАЗЕПАМ: ДОЗИРОВКИ

- Премедикация: 0,05-0,25 мг/кг
- Индукция диазепамом не проводится
- Седация: 0,04-0,3 мг/кг/доза каждые 2-4 часа (не больше 0,6 мг/кг за 8 часов)

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ДИАЗЕПАМА

- Компонент анестезии: седация / утрата сознания
- Пути введения: внутривенный, пероральный, ректальный
- Время начала действия: 1–3 минуты
- Длительность действия: до 30–120 мин, варьирует
- Побочные эффекты: флебиты / тромбофлебиты, в больших дозах угнетает дыхание, снижает постнагрузку и преднагрузку, сердечный выброс остается постоянным при отсутствии патологии ССС

МИДАЗОЛАМ: ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Гидрофилен, но при рН крови становится липофильным
- $T_{1/2\beta}$ – 1–3 часа
- Связывание с белками плазмы – 96%
- Cl – 1,3–4 мл/мин/кг

МИДАЗОЛАМ: ДОЗИРОВКИ

- Премедикация:
 - 0,05–0,2 мг/кг в/в
 - 0,3–0,5 мг/кг per os
- Индукция: 0,3–0,6 мг/кг
- Седация: 0,03–0,3 мг/кг/ч

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА МИДАЗОЛАМА

- Компонент анестезии: седация/утрата сознания
- Пути введения: внутривенный, пероральный, ректальный, интраназальный, сублингвальный
- Время начала действия: 1–3 минуты
- Длительность действия: до 20–40 мин, варьирует
- Побочные эффекты: в больших дозах угнетает дыхание, снижает постнагрузку и преднагрузку, сердечный выброс остается постоянным при отсутствии патологии ССС

The background is a dark blue gradient. In the four corners, there are decorative white line-art patterns resembling circuit traces or neural network connections. These patterns consist of straight lines of varying lengths and angles, ending in small white circles.

АНАЛЬГЕТИКИ

ИСТОРИЯ ОПИОДОВ

- 1803 – Serturmer выделил морфин из опия
- 1832 – Pierre Robiquet выделил кодеин из опия
- 1874 – Alder Wright синтезировал героин (диаморфин) (клиническое применение начато в 1897 г.)
- 1932 – синтезирован меперидин
- 1942 – Weyland и Erickson синтезировали налорфин
- 1960 – синтезирован налоксон
- 1960–е – Janssen синтезировал фентанил (в 1950–е гг. он же синтезировал галоперидол, а позже дроперидол)
- 1980–е – внедрены в клиническую практику суфентанил и альфентанил, синтезирован ремифентанил

ОБЩИЕ СВОЙСТВА ОПИОИДОВ

- Действуют на μ -, δ -, κ -опиатные рецепторы
- Основные локусы действия: спинной мозг, ствол мозга и околотоводопроводное серое вещество
- Два семейства:
 - гидрофильные препараты длительного действия
 - липофильные короткодействующие препараты (фенилпиперидины)
- Метаболизируются в печени CYP3A4 (кроме ремифентанила – разрушается неспецифическими эстеразами плазмы)

ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Рецептор	Агонист	Частичный агонист	Антагонист
Мю (μ)	β -эндорфин эндоморфины морфин петидин метадон фентанил	Бупренорфин	Налоксон Налтрексон Пентазоцин Налорфин
Дельта (δ)	динорфин морфин пентазоцин налорфин		Налоксон Налтрексон
Каппа (κ)	мет-энкефалин лей-энкефалин дельторфин II		Налоксон

ОБЩИЕ СВОЙСТВА ОПИОИДОВ: ДЕЙСТВИЕ НА ЦНС

- Не влияют на церебральную гемодинамику при условии нормального значения P_aCO_2
- Не увеличивают мозговой кровоток
- Не повышают внутричерепное давление

ОБЩИЕ СВОЙСТВА ОПИОИДОВ: ДЕЙСТВИЕ НА ДЫХАНИЕ

- Угнетают вентиляцию
- Могут вызвать ригидность мышц грудной клетки, особенно у детей младшего возраста и при быстром введении
- В эквивалентных дозах одинаково уменьшают ФОЕ

ОБЩИЕ СВОЙСТВА ОПИОИДОВ: ДЕЙСТВИЕ НА ССС

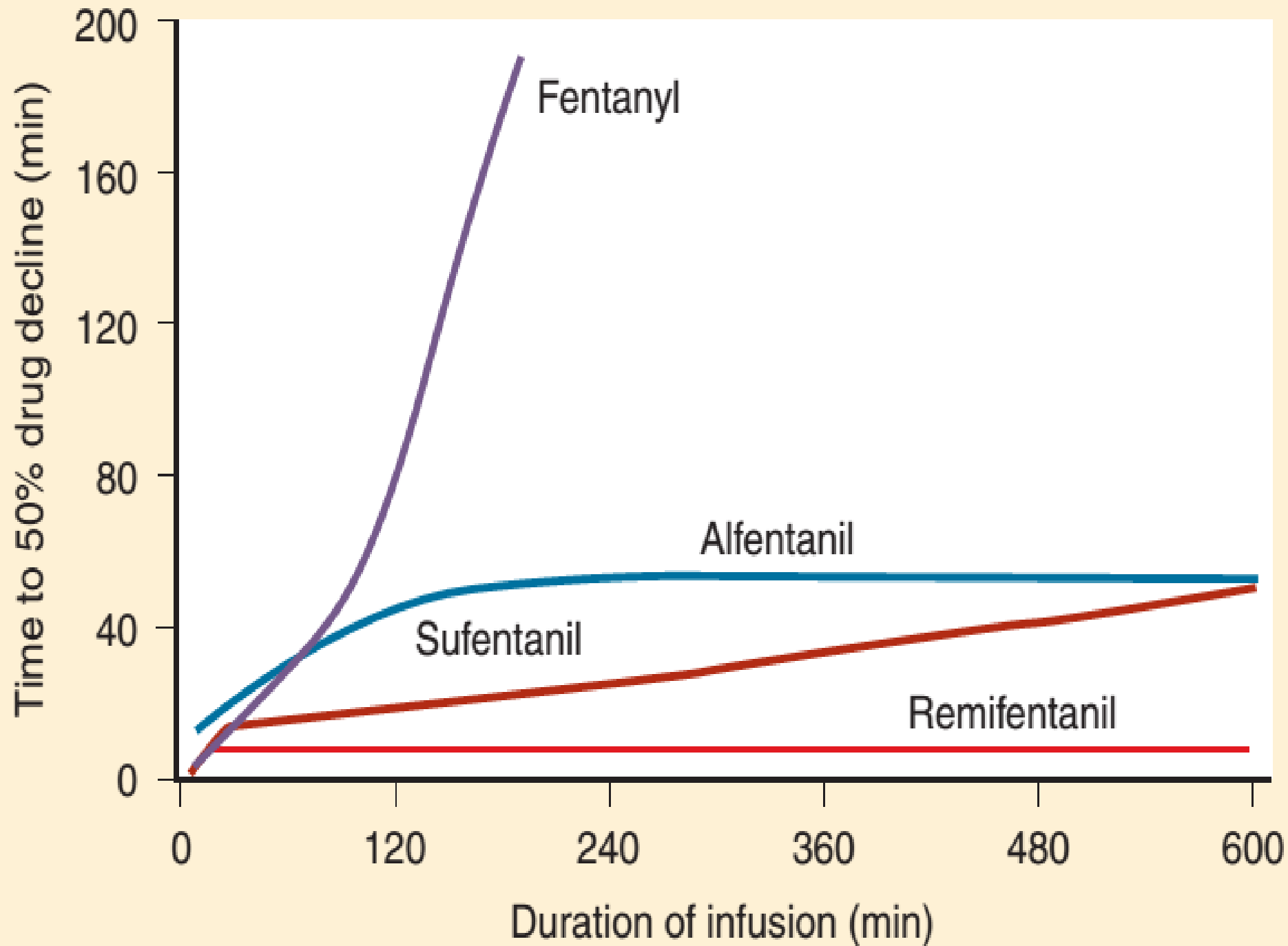
- Угнетают сократимость миокарда (атропин не полностью устраняет данный эффект)
- Вызывают брадикардию
- Уменьшают ОПСС

ОБЩИЕ СВОЙСТВА ОПИОИДОВ

- Тошнота
- Рвота
- Зуд
- Задержка мочи
- Угнетение перистальтики
- Увеличение давления в желчных путях (спазм сфинктера Одди)

ФАРМАКОКИНЕТИКА ОПИОИДОВ

	Относительная жирорастворимость	$T_{1/2\beta}$ (ч)	Cl (мл/кг/мин)	Vd (л/кг)	pK_a	% неионизированной фракции (pH 7,4)
Морфин	1	3	15	3,5	7,9	24
Петидин	28	4	12	4,0	8,7	5
Фентанил	580	3,5	13	4,0	8,4	9
Альфентанил	90	1,6	6	0,8	6,5	89
Ремифентанил	50	0,06	50	0,4	7,1	65
Трамадол	1	5,0	6	3,1	4,5	99



МОРФИН

- Анальгезия
- Седация
- Анксиолизис
- Седация
- Эйфория / дисфория
- Угнетение дыхания
- Угнетение кашлевого рефлекса
- Тошнота и рвота
- Спазм гладких мышц
- Запоры
- Гистаминолиберация
- Миоз
- Гормональные эффекты
- Мышечная ригидность
- Толерантность
- Зависимость

МОРФИН: ДОЗИРОВКИ

- < 3 мес: инфузия 10–30 мкг/кг/ч
- > 3 мес и < 10 кг: загрузочная доза 50 мкг/кг (<12 мес) или 100 мкг/кг (>12 мес), затем по 25 мкг/кг каждые 5 мин до достижения эффекта
- < 40 кг: по 75 мкг/кг каждые 5 мин до достижения эффекта
- > 40 кг: взрослые дозы – по 3 мг каждые 5 мин до достижения эффекта
- Поддерживающая инфузия: 20–40 мкг/кг/ч

ФЕНТАНИЛ

- Компонент анестезии: анальгезия
- Пути введения: внутривенный, подкожный, внутримышечный, пероральный, эпидуральный
- Время начала действия: 3–5 минут
- Длительность действия: до 20–30 мин, увеличивается с учетом контекст-чувствительного $T_{1/2}$
- Побочные эффекты типичны для опиоидов
- Дозы: болюс 2–4 мкг/кг, далее болюсы по 1–2 мкг/кг или инфузия 1–2 мкг/кг/ч

АЛЬФЕНТАНИЛ

- Компонент анестезии: анальгезия
- Пути введения: в/в
- Время начала действия: 1-2 мин
- Длительность действия: 15-30 мин
- Дозы:
 - нагрузочная: 8-100 мкг/кг
 - поддерживающая: 0,2-3 мкг/кг/мин
- Побочные эффекты типичны для опиоидов

СУФЕНТАНИЛ

- Компонент анестезии: анальгезия
- Пути введения: в/в, эпидурально
- Время начала действия: 2–4 мин
- Длительность действия: 20–30 мин, зависит от дозы
- Дозы: болюс 0,2–0,4 мкг/кг, затем болюсы по 0,1–0,25 мкг/кг или инфузия по 0,1–0,5 мкг/кг/ч
- В дозах больше 8 мкг/кг вызывает седацию
- Побочные эффекты типичны для опиоидов

РЕМИФЕНТАНИЛ

- Компонент анестезии: анальгезия
- Пути введения: в/в
- Время начала действия: < 1 мин
- Длительность действия: < 10 мин
- Дозы: болюс 2–3 мкг/кг, затем инфузия 0,15–0,5 мкг/кг/мин
- Побочные эффекты типичные для опиоидов
- С учетом кратковременности действия не обеспечивает послеоперационной анальгезии

МЕПЕРИДИН (ПЕТИДИН, ПРОМЕДОЛ)

- Практически изъят из клинического применения (должен быть изъят 😊), так как имеет активный метаболит, способный провоцировать судороги
- Обладает антихолинергическими свойствами
- Пути введения: п/к, в/м, per os
- Время начала действия: 10–20 мин
- Продолжительность действия: 3–4 ч

ПАРАЦЕТАМОЛ

- «Атипичное» НПВС – ингибитор ЦОГ–3
- Активный метаболит (парааминофенол), возможно, оказывает эффект через каннабиноидные рецепторы
- Позволяет снизить дозы опиоидов
- Не угнетает функцию тромбоцитов
- Не вызывает язвы желудка
- Дозировки: 10–20 мг/кг в/в, per os, per rectum
- Токсические дозы: 150 мг/кг

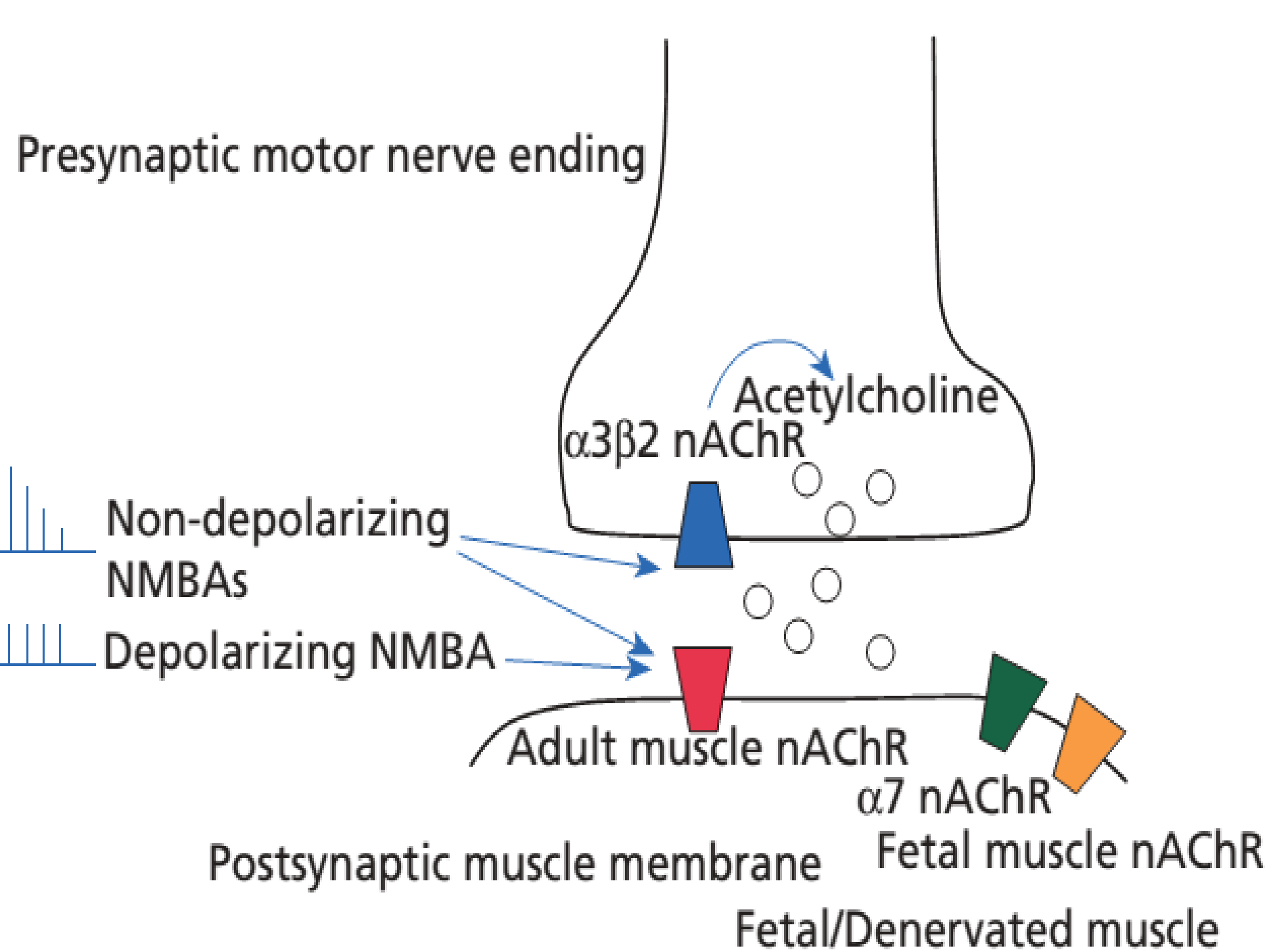
МИОРЕЛАКСАНТЫ

ИСТОРИЯ МИОРЕЛАКСАНТОВ

- XV век – Pieter Martyr D’Anghere описал применение отравленных стрел
- 1594 – Sir Walter Raleigh описал племя, проживающее на территории нынешней Венесуэлы, использующее «сильный яд на своих стрелах»; Lawrence Keynes, лейтенант Raleigh назвал этот яд «ourari» – «убийца птиц»
- 1846 – Claude Bernard описал локус действия миорелаксантов
- 1906 – August von Hofmann синтезировал четвертичные амины
- 1906 – R. Hunt и R. Taveau синтезировали сукцинилхолин
- 1912 – Arthur Lawen впервые применил кураре для «расслабления» брюшной стенки для ушивания раны (впервые релаксанты применил хирург!)

ИСТОРИЯ МИОРЕЛАКСАНТОВ

- 1942 – начато клиническое применение очищенного экстракта кураре
- 1951 – Daniel Bovet начал клиническое применение сукцинилхолина (Нобелевская премия по медицине в 1957 г.)
- 1967 – начало клинического применения панкурония
- 1980 – Jan Cruil и Leo Booij сообщили о клиническом применении векурония
- 1981 – James Payne и Robert Hughes сообщили о клиническом применении атракурия
- 2008 – регистрация сугаммадекса



КЛАССИФИКАЦИЯ МИОРЕЛАКСАНТОВ

- По типу действия:
 - деполяризующие
 - недеполяризующие
- По длительности действия
 - ультракороткого действия
 - короткого действия
 - средней продолжительности
 - длительного действия
- По химической структуре
 - аминостероиды (панкуроний, векуроний, рокуроний)
 - производные бензилизохинолина (мивакурий, атракурий, цисатракурий)

ПАНКУРОНИЙ

- Компонент анестезии: миорелаксация
- Пути введения: в/в
- Время начала действия: 3–4 минуты
- Длительность действия: 60–90 минут (длительного действия)
- Доза: 0,05–0,1 мг/кг
- Побочные эффекты: тахикардия (холиноблокатор), гипертензия
- Выводится преимущественно почками

ВЕКУРОНИЙ

- Компонент анестезии: миорелаксация
- Пути введения: в/в
- Время начала действия: 3–4 минуты
- Длительность действия: 20–30 минут (средней продолжительности)
- Доза: 0,05–0,1 мг/кг
- Побочные эффекты редки, не вызывает гистаминолиберацию
- Метаболизируется печенью, метаболиты (в том числе и некоторые активные) – почками

РОКУРОНИЯ БРОМИД

- Компонент анестезии: миорелаксация
- Пути введения: в/в
- Время начала действия: 60–90 секунд (0,6 мг/кг), RSI – 45 секунд (1–1,2 мг/кг)
- Длительность действия: 20–30 минут (средней продолжительности)
- Доза: 0,6–1,2 мг/кг
- Побочные эффекты редки, не вызывает гистаминолиберацию
- Выводится печенью и почками

АТРАКУРИЯ БЕЗИЛАТ

- Компонент анестезии: миорелаксация
- Пути введения: в/в
- Время начала действия: 1,5–3 минуты
- Длительность действия: 25–40 минут (средней продолжительности)
- Доза: 0,3–0,6 мг/кг
- Побочные эффекты: прямая гистаминолиберация, редко брадикардия
- Подвергается спонтанной элиминации Хофманна с образованием лауданозина (антагонист глицина) и акрилата, клиренс не зависит от функций печени и/или почек

ЦИСАТРАКУРИЯ БЕЗИЛАТ

- Компонент анестезии: миорелаксация
- Пути введения: в/в
- Время начала действия: 3–5 минут
- Длительность действия: 35–45 минут (средней продолжительности)
- Доза: 0,15 мг/кг
- Побочные эффекты: гистаминолиберация (редко)
- Подвергается спонтанной элиминации Хофманна и метаболизируется псевдохолинэстеразой плазмы

МИВАКУРИЙ

- Компонент анестезии: миорелаксация
- Пути введения: в/в
- Время начала действия: 3–5 минут
- Длительность действия: 15–20 минут (короткого действия)
- Доза: 0,07–0,25 мг/кг
- Побочные эффекты: гистаминолиберация (редко)
- Быстро метаболизируется псевдохолинэстеразой плазмы

СУКЦИНИЛХОЛИН

- Компонент анестезии: миорелаксация
- Пути введения: в/в, в/м
- Время начала действия: 30–45 секунд
- Длительность действия: 4–10 минут (ультракороткого действия)
- Доза: младенцы – 3 мг/кг, дети – 2 мг/кг, взрослые – 1–1,5 мг/кг
- Быстро метаболизируется псевдохолинэстеразой плазмы

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СУКЦИНИЛХОЛИНА

- Фасцикуляции
- Послеоперационная миалгия
- Гиперкалиемия
- Тахифилаксия и блок II фазы
- Увеличение внутриглазного давления
(нивелируется поддержанием нормокапнии)
- Увеличение внутричерепного давления
(нивелируется поддержанием нормокапнии)
- Парасимпатомиметические эффекты
- Злокачественная гипертермия

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ СУКЦИНИЛХОЛИНА

- Тяжелые ожоги
- Денервирующие заболевания
- Гиперкалиемия
- Почечная недостаточность
- Выраженный ацидоз
- Злокачественная гипертермия в анамнезе
- Мышечная дистрофия Дюшенна

Сукцинилхолин у детей

показан

ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО для

ЭКСТРЕННОГО

обеспечения

проходимости

дыхательных путей!!!

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РЕВЕРСИИ НЕЙРОМЫШЕЧНОГО БЛОКА

- Способность поднять голову и удерживать в течение 5 секунд
- Способность высунуть язык дальше верхних резцов

The image features a dark blue background with decorative white circuit-like lines in the corners. These lines consist of straight segments and small circles, resembling a stylized PCB or network diagram. The central focus is the word "АНТИДОТЫ" in a large, bold, yellow sans-serif font.

АНТИДОТЫ

ФЛУМАЗЕНИЛ

- Антагонист бензодиазепинов
- Быстро устраняет все их эффекты (в том числе и противосудорожный)
- Время действия: 1 час
- Может потребоваться повторное введение из-за реседации вследствие более короткого времени действия, чем у бензодиазепинов
- Дозы: 0,01 мг/кг, максимальная доза – 1 мг, скорость введения не должна превышать 0,2 мг/мин
- Может провоцировать судороги (инверсный антагонист)!

НАЛОКСОН

- Антагонист опиатных рецепторов (преимущественно μ)
- Устраняет все эффекты опиоидов, в том числе и анальгетический (может вызвать гипералгезию даже у людей, не получавших экзогенные опиоиды)
- Дозы: 0,01 мг/кг, если нет эффекта – 0,1 мг/кг
- Длительность действия: 30–45 мин, могут потребоваться повторные дозы вследствие короткого действия и реседации

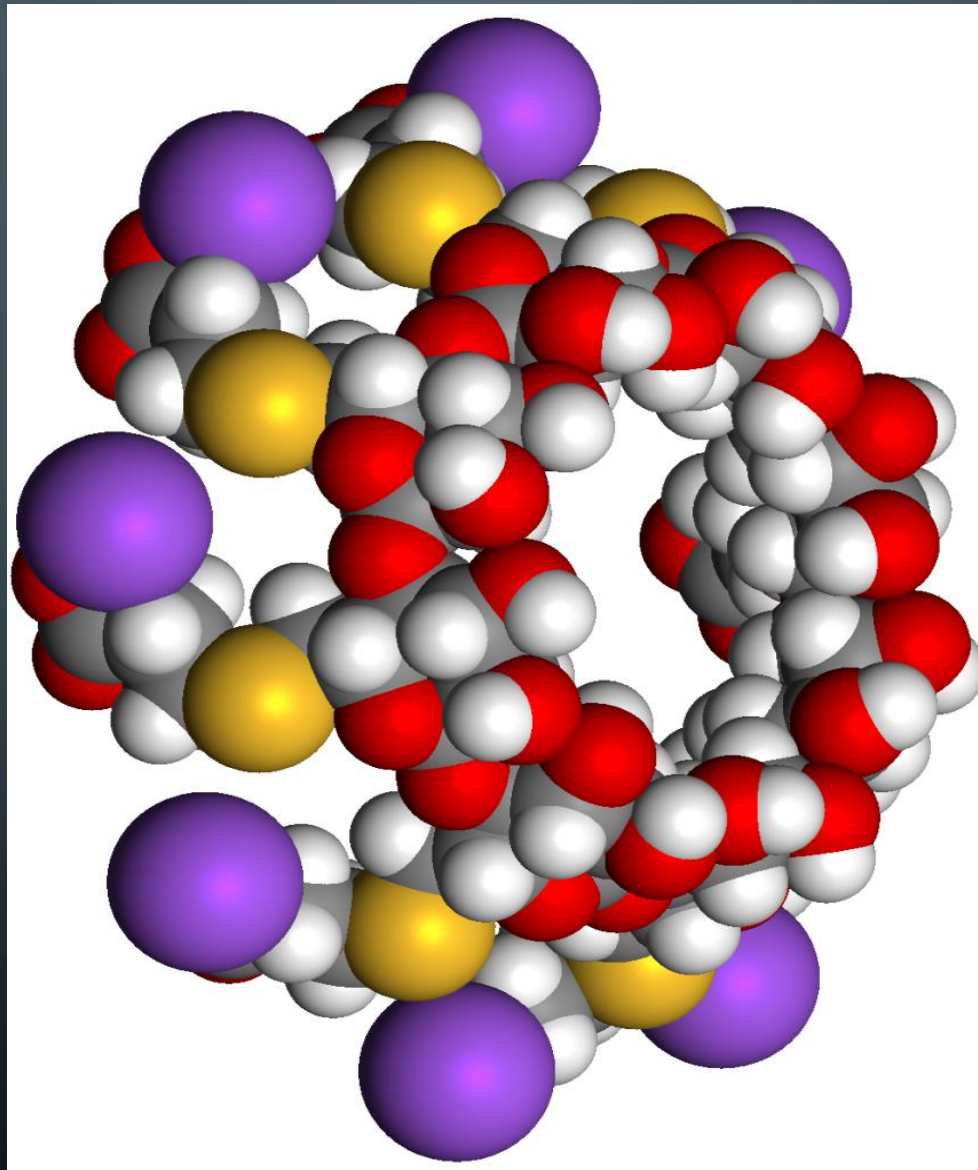
НЕОСТИГМИН

- Ингибитор ацетилхолинэстеразы (а также псевдохоллинэстеразы плазмы)
- Начало действия: 1–2 минут, пик – 5–7 минут
- Длительность действия: 30 минут
- Доза: 0,07 мг/кг (максимальная – 5 мг)
- Обычно требует введения атропина (0,02 мг/кг, максимальная доза – 1,2 мг)
- Побочные эффекты (купируются и предотвращаются атропином): брадикардия, гиперсаливация и кишечная гиперсекреция, миоз, бронхоконстрикция

СУГАММАДЕКС

- Циклодекстрин (молекула в виде «пончика»)
- Связывает аминостероиды (рокуроний, векуроний и, в меньшей степени, панкуроний)
- Побочные эффекты редки, возможны анафилактические реакции
- Доза: 2 мг/кг
- Реверсия через 36 с у младенцев, 72 с у детей и взрослых
- При безуспешных попытках интубации после больших доз рокурония могут потребоваться дозы до 12 мг/кг

СУГАММАДЕКС



НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Фоспропофол
- PFO713
- Ремимазолам
- МОС–этомидат
- Карбоэтомидат
- МОС–карбоэтомидат

The image features a dark blue background with white, stylized circuit board traces in the corners. These traces consist of straight lines and small circles, resembling electronic components or connections. The central text is rendered in a bold, yellow, sans-serif font.

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ**