

СРЕДСТВА для НАРКОЗА.

***Фармакология и токсикология этилового
спирта***

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ наркозных средств

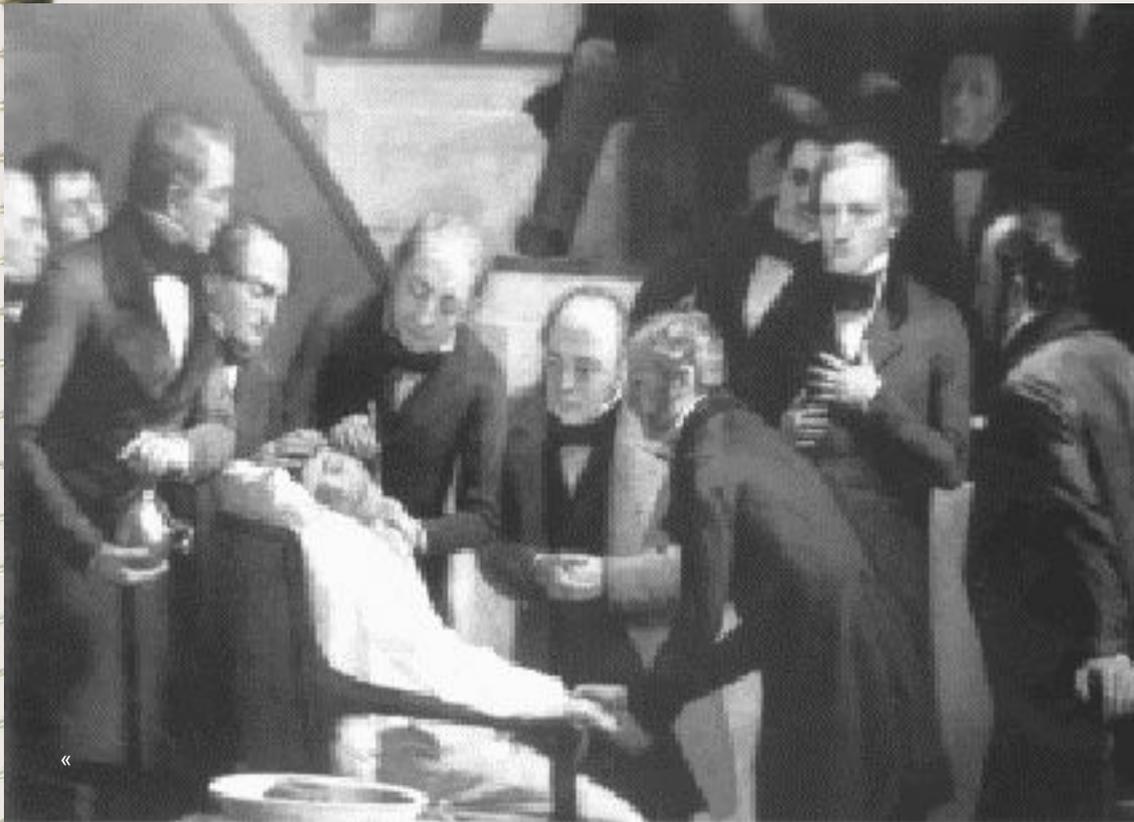
При хирургическом вмешательстве возникает **сильная боль**, которая сопровождается изменениями в сердечно-сосудистой, вегетативной нервной, эндокринной системах.

Боль может быть причиной нарушений, приводящих к смерти больных (травматический шок). Поэтому на протяжении всей истории хирургии велись поиски способов обезболивания в том числе и с выключением сознания.

Более 150 лет с целью уменьшения болевого синдрома и опасностей, связанных с ним, при проведении хирургических операций используется **наркоз (narcosis-оглушение, усыпление) или общая анестезия**.

Общую анестезию или наркоз способны вызывать разные химические соединения от инертных газов (аргон, ксенон) до стероидных соединений (виадрил), т.е. **у наркозных средств нет общности химической структуры**.

- **1772 г. Джозефом Пристли** была открыта закись азота.
- **1790 г. Х. Деви** описал эффект вдыхания «веселящего газа», предложил использовать для изменения восприятия внешнего мира.
- **1844 г. Хорас Уэллс** применил этот газ при экстракции зуба, **1845 г.** неудачно демонстрировал наркоз в Гарвардском университете.
- **1842 г. Кроуфорд Лонг** удалил опухоль на шее под эфирным наркозом, эфир был признан токсичным и его применение запретили.
- **1846 г. Вильям Мортон** студент 2 курса Гарвардского университета Бостона изучил действие эфира на кошках и добровольцах, **16 октября** успешно продемонстрировал эфирный наркоз в клинике Массачусетского госпиталя.
- **1956г.** в медицинскую практику введен фторотан,
- **1973г.** - энфлуран, **1981г** - изофлуран,
- в **60-х** годах опробованья анестезия **ксеноном.**

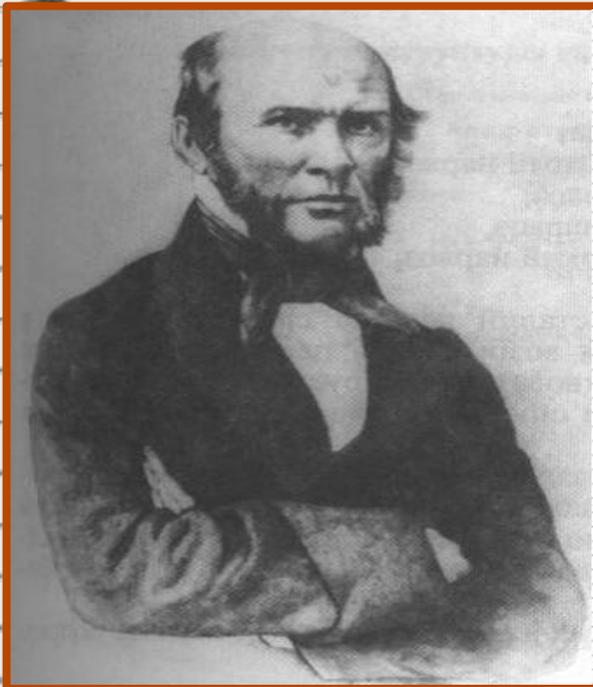


Фрагмент картины Роберта Хинкли "Первая операция под эфирным наркозом", хранящейся в Бостонской Медицинской библиотеке.

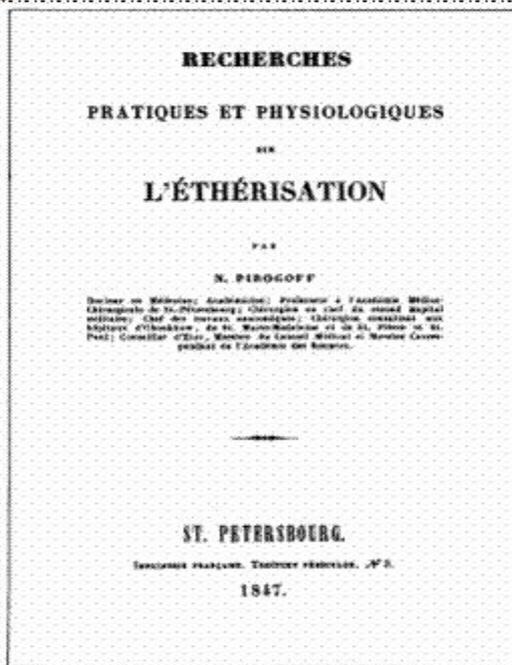
На переднем плане слева направо: **Уильям Томас Грин Мортон** с ингалятором эфира в руках, **Джон Коллинз Уоррен**, оперирующий художника **Эдварда Джильберта Эббота**, **Эбен Фрост**, которому 30 сентября 1846 г. Мортон под эфирным наркозом безболезненно удалил зуб, **Чарльз Ф. Хейвуд** (хирург-интерн), **Генри Джекоб Бигелоу** (хирург, автор первой статьи об ингаляционном наркозе), **Огастес Э. Гулд** (врач Массачусетского госпиталя, ставший медицинским консультантом Мортон; предложил в эфирном аппарате дыхательные клапаны, дал название препарату "летеон" (от греч. Лета - река забвения), был пропагандистом нового метода и свидетелем Мортон при регистрации открытия в бюро патентов.

Мортон налил в стеклянный шар эфир и приложил ко рту больного "маску", которая закрыла рот. Большим и указательным пальцами он сдавил ноздри больного, который через 4-5 минут заснул, Уоррен начал оперировать. В аудитории установилась мертвая тишина. Глубокое внимание в ожидании результатов обезболивания овладело всеми присутствующими. Обезболивание оказалось действительным, и операция была произведена при полной тишине. На окружающих, привыкших к душераздирающим крикам во время операции, это произвело ошеломляющее впечатление.





Николай Иванович Пирогов



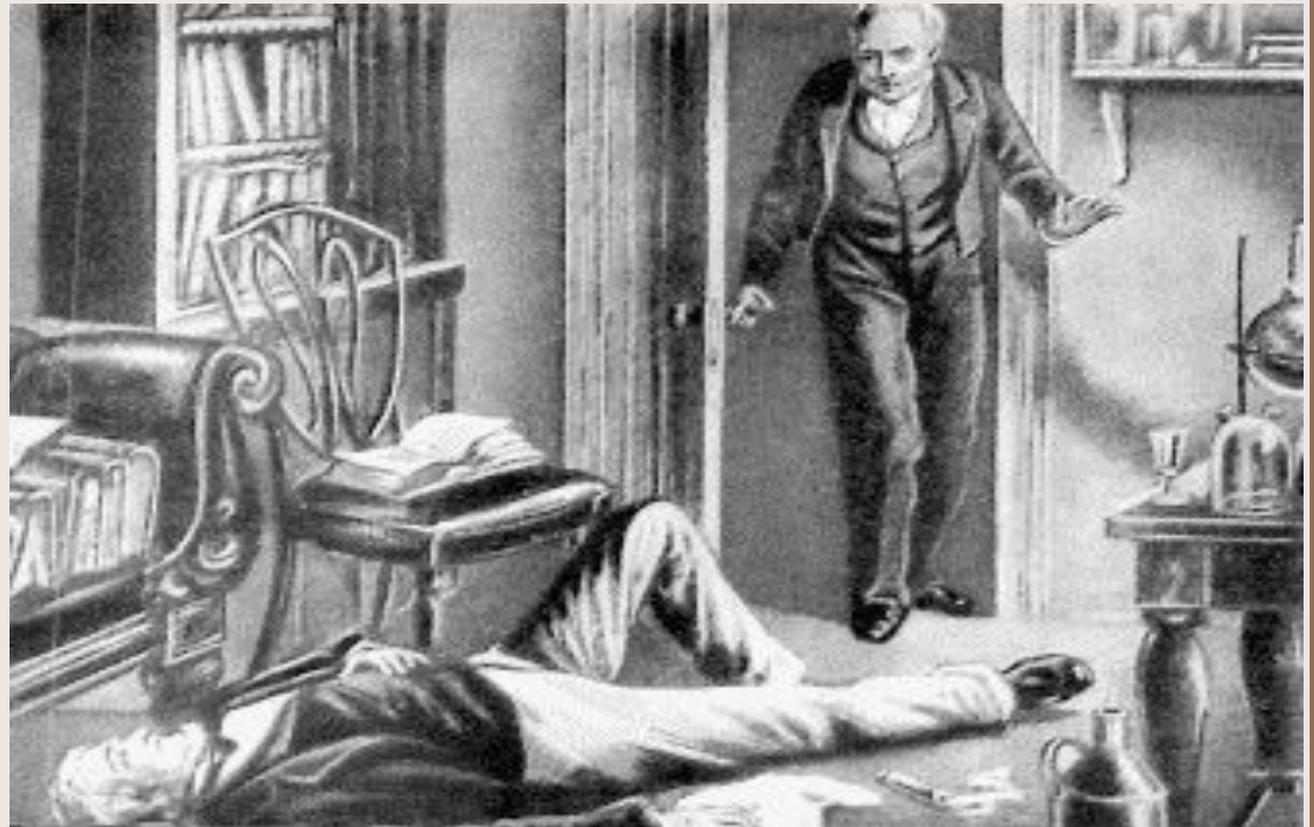
Федор Иванович Иноземцев

1847 г. Федор Иванович Иноземцев провел мастэктомия впервые применив эфирный наркоз в России.

1847 г. Н.И. Пироговым была предпринята попытка воспроизвести наркоз путем в/в введения эфира, эфирно-масляной смеси в прямую кишку, стал широко применять эфирный наркоз в военно-полевой хирургии во время русско-турецкой войны (провел 100 успешных наркотизаций), сконструировал маску для наркоза. С Алексеем Матвеевичем Филомафитским провел исследование эфира на собаках.



Автором хлороформного наркоза считается английский акушер и хирург Джеймс Янг Симпсон (James Y. Simpson). Он по совету химика Уолди (Waldi) впервые применил хлороформ для уменьшения боли при родах. 10 ноября 1847 г. Симпсон представил Эдинбургскому медико-хирургическому обществу свою замечательную работу, оставившую след в истории медицины, о новом анестезирующем средстве - хлороформе



**Николай Павлович
КРАВКОВ
(1865-1924)**



**Предложил препарат для
в/в наркоза – гедонал,
ему же принадлежит
идея комбинированного
наркоза.**

Наркоз - обратимое угнетение ЦНС, сопровождающееся утратой сознания, всех видов чувствительности, в т.ч. болевой, подавлением рефлексов, снижением мышечного тонуса при сохранении ЖВ функций.

Наркоз – явление общебиологическое, которому могут быть подвергнуты все живые организмы:

- у растений и низших животных - **«клеточный»**, в клетках происходят обратимые морфо-функциональные нарушения, достигается при использовании высоких доз.
- У высших животных и человека, наркоз **«нервный»**, характеризуется обратимыми функциональными изменениями, для воспроизведения требуются меньшие дозы.
- Клетки всех возбудимых тканей (миокарда, гладких, скелетных мышц) угнетаются НС, наибольшей чувствительностью обладают нервные клетки, кроме аксонов.

Наркозные средства - химические вещества, неизбирательно угнетающие ЦНС и вызывающие хирургический наркоз (состояние, которое сопровождается обратимой утратой сознания, чувствительности, снижением рефлексов и мышечного тонуса при сохранении ЖВ функций).

КЛАССИФИКАЦИЯ НС

в зависимости от пути введения НС делятся на

1. ИНГАЛЯЦИОННЫЕ

- летучие жидкости: диэтиловый эфир для наркоза
фторотан, дезфлуран, изофлуран, энфлуран, севофлуран
- газообразные вещества: ксенон (Xe)
азота закись (N₂O)

2. НЕИНГАЛЯЦИОННЫЕ средства

- длительного действия (60 мин) - натрия оксибутират
- средней продолжительности действия (20 мин.) - производные барбитуровой кислоты: гексенал, тиопентал-натрий
- короткого действия (до 15 мин.) - пропофол (дипривин), пропанидид (сомбревин) кетамин (кеталар, калипсол)

Требования, предъявляемые к средствам для наркоза:

- **хорошая управляемость глубиной наркоза**
(возможность быстро увеличить или уменьшить глубину наркоза);
- **достаточная глубина наркоза и аналгезия;**
- **достаточная широта наркозного действия**
(Ш.Н.Д.- диапазон доз, от минимальных, вызывающих наркоз, до доз, приводящих к угнетению ДЦ и СДЦ продолговатого мозга - показатель безопасности);
- **быстрое наступление наркоза без возбуждения;**
- **быстрый выход из наркоза,**
- **отсутствие последействия;**
- **низкая токсичность** (действие на больного и персонал);
- **пожарная безопасность;**
- **дешевизна и техническое удобство исполнения;**
- **отсутствие повреждающего действия на части наркозного аппарата.**

*Это те критерии, по которым проводится сравнительная характеристика НС
На сегодняшний день не существует идеального наркозного средства.*

ФАРМАКОДИНАМИКА НС МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

В терапевтических дозах НС последовательно и обратимо нарушают межнейрональную передачу нервных импульсов в синапсах ЦНС.

Этапность в действии связана с различной чувствительностью структур ЦНС к НС. Наиболее чувствительными к НС являются молодые в филогенетическом плане образования:

- нейроны коры головного мозга (синапсов 10^{14}),
- восходящей (активирующей) части ретикулярной формации
- промежуточного, среднего и спинного мозга.
- в последнюю очередь передача нервных импульсов нарушается в синапсах продолговатого мозга и подавляются функции ДЦ и СДЦ.

Благодаря последовательному выключению отдельных структур ЦНС клинически наркоз протекает по стадиям.

После прекращения действия НС восстановление межнейрональных связей идет в обратном порядке.

При передозировке изменения в ЦНС могут стать необратимыми и несовместимыми с жизнью из-за фатальных нарушений в ДЦ и СДЦ.

Теории, объясняющие механизм нарушения передачи нервных импульсов между нейронами в ЦНС

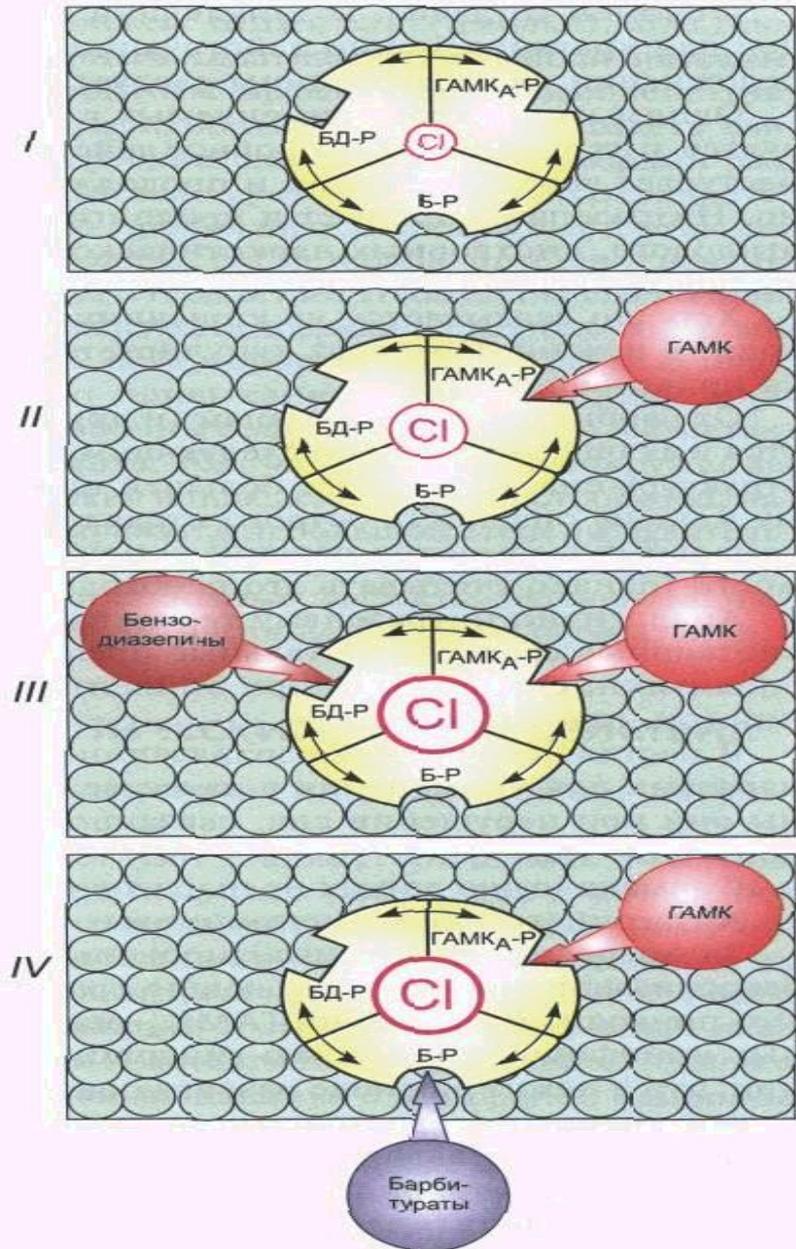
Биофизические теории

- кристаллгидратная (Паулинг);
- белковая;
- липоидная Э.Овертона и Г. Майера (1901 год);
- адсорбционная Траубе-Варбурга;
- коагуляционная;
- теория клеточной проницаемости;
- изменения поверхностного натяжения

Биохимическая теория

- гипоксическая теория наркоза (Ферворна).

Медиаторная теория



ИНС, пропофол, ББ взаимодействуют с барбитурат-бензодиазепин-ГАМК-ергическим РК, глициновым рецептором



• ГАМК-миметический эффект (ГАМК-тормозной медиатор ЦНС)



увеличивается время открытия хлорного канала,



Cl^- устремляется в клетку, возникает гиперполяризация мембраны нейронов



нейрон становится менее возбудимым.

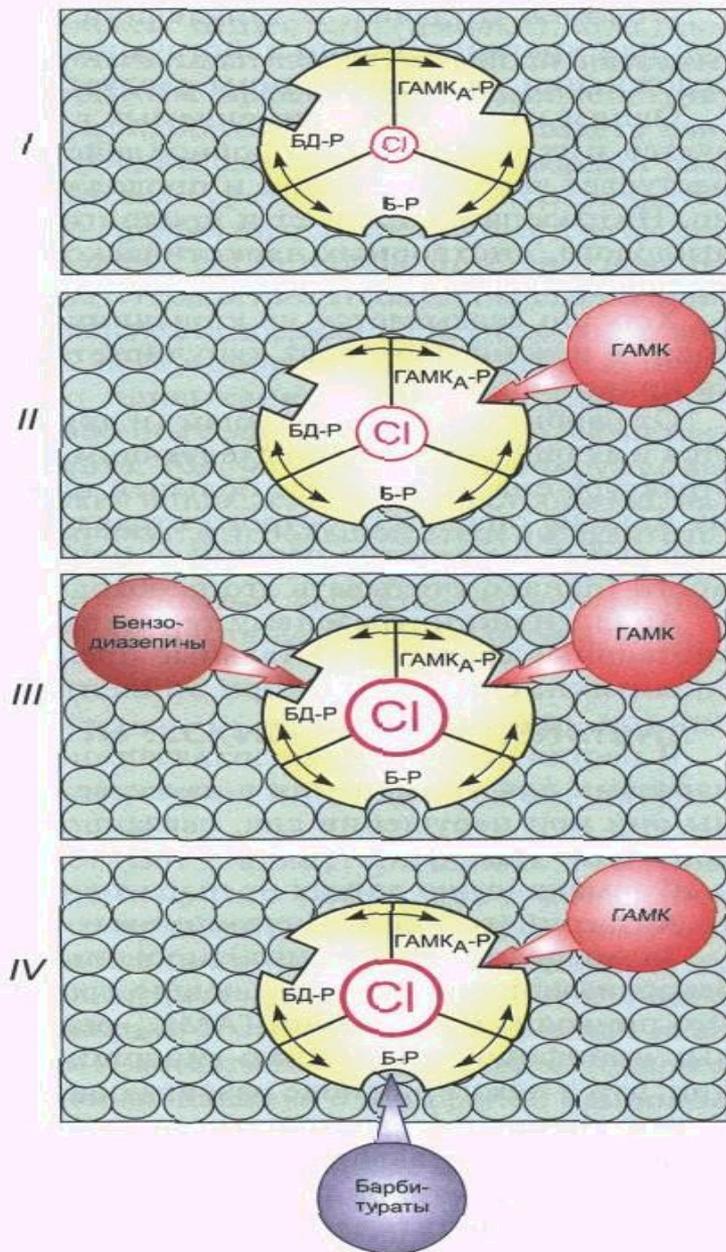


Рис. 7.1. Принцип ГАМК-миметического действия бензодиазепинов и барбитуратов. Представлена условная схема ГАМК_A-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса.

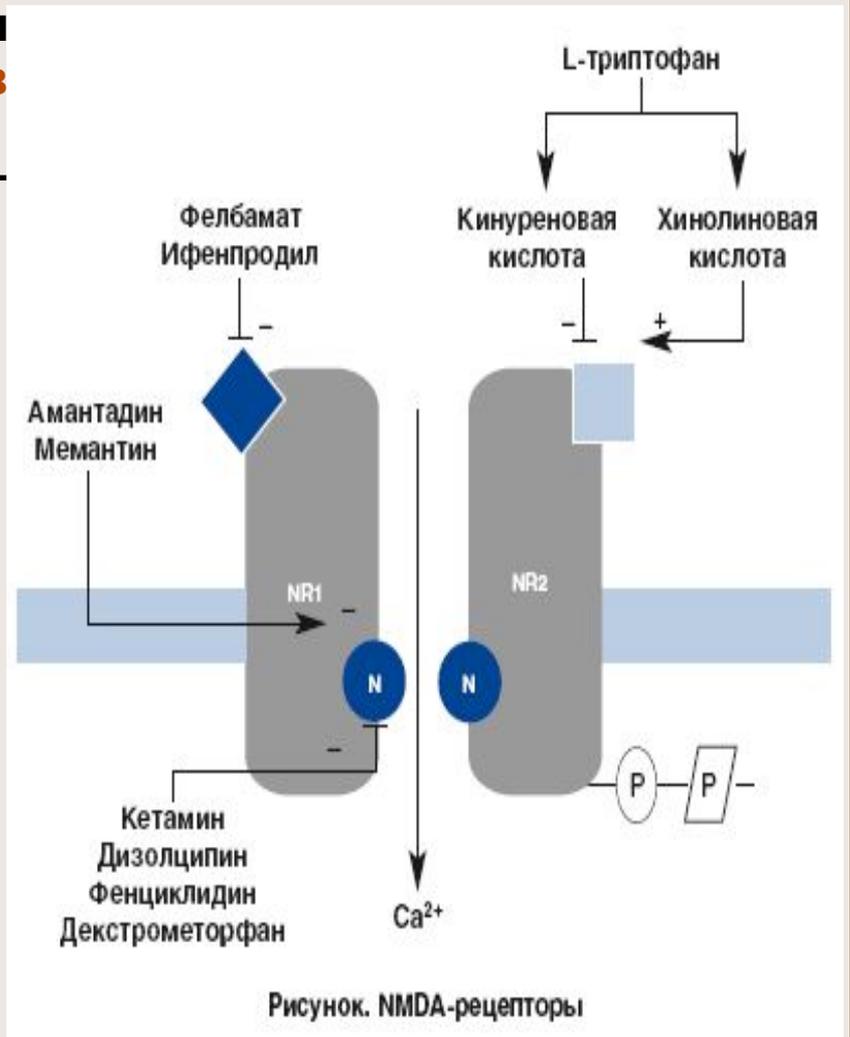
Оксибутират натрия (ГОМК)

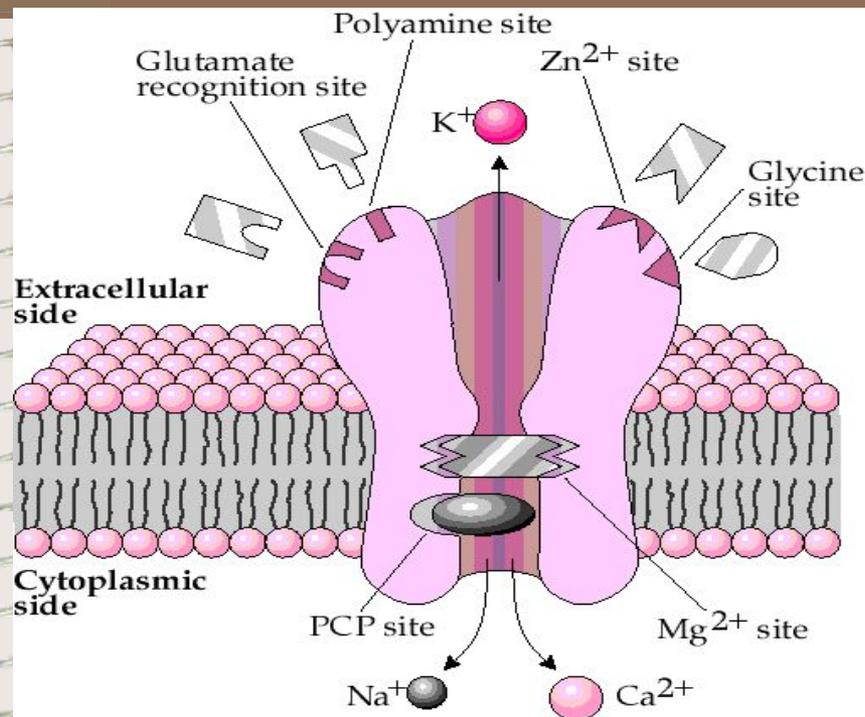
является предшественником ГАМК, влияет на ГАМК-А рецепторы, регулирует торможение в ЦНС,

- уменьшает высвобождение возбуждающих медиаторов и
- усиливает постсинаптическое торможение.

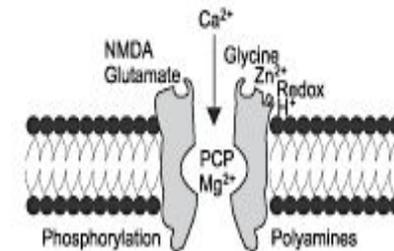
Кетамин, закись азота, ксенон

является **канальными**
блокаторами **НМДА-рецепторов**
(**N-Метил-Д-аспартат**)
возбуждающих **аминокислот**
(**глутаминовой и аспарагиновой**)

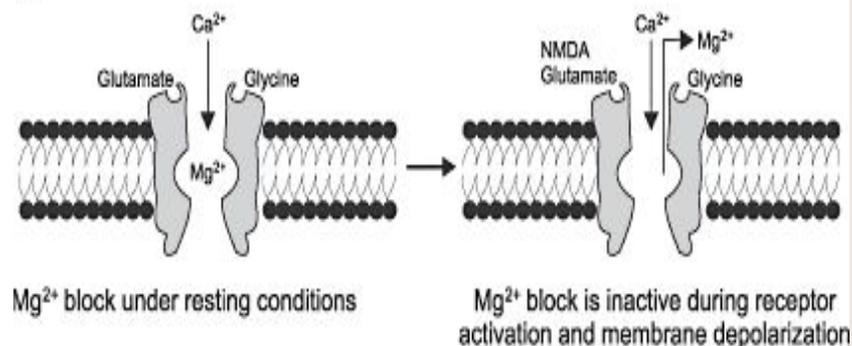




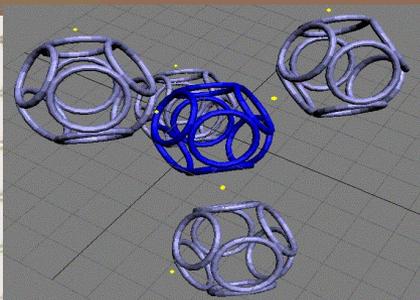
A



B



NMDA-рецепторы представляют собой тетрамерный комплекс, формируемый комбинацией двух субъединиц: NR1 и NR2. Ионный канал, образованный субъединицами, высоко проницаем для K⁺, Na⁺, Ca²⁺ и заблокирован ионом Mg²⁺ потенциалзависимым способом. Деполяризация постсинаптической мембраны (от -50 до -30 мВ), вызванная активацией других глутаматных ионотропных рецепторов, устраняет «магниевый блок» и приводит к открытию канала. Ионифор NMDA-рецепторов является участком связывания так называемых «канальных» блокаторов (фенциклидина, кетамина, мемантина, МК-801)



Ксенон



Хе при пониженной температуре образует с молекулами воды кристаллогидраты: $\text{Xe}(\text{H}_2\text{O})_6$. Последние относятся к клатратным соединениям, где атомы Хе удерживаются в кристаллической решетке молекулы воды вандерваальсовыми силами. Клатратные соединения не относятся к числу химических соединений, т. к. их образование не сопровождается перераспределением электронов. Это дало теоретическую основу для создания молекулярной теории наркоза, высказанной Полингом, и Миллером 1961г.

С другой стороны ксенон, способен изменять агрегатное состояние фосфолипидов, как основного компонента клеточной мембраны и синаптического звена и обратимо нарушает процесс передачи нервного импульса. В этом отношении механизм действия ксенона полностью соответствует липоидной теории Мейер-Овертона (1901).

Согласно последним исследованиям ксенон ингибирует преимущественно NMDA (N-metil D-aspartat) рецепторы в центральных и периферических нервных структурах проводящей системы и в меньшей степени действует на ГАМК рецепторы.

СТАДИИ ЭФИРНОГО НАРКОЗА.

Клинически наркоз протекает по стадиям.

При использовании современных быстродействующих НС промежуточные стадии не выражены.

При использовании диэтилового эфира – отмечается 4 стадии наркоза, выделены в 1937 году Гведелом:

1-я - стадия анальгезии

2-я - стадия возбуждения

*3-я - стадия хирургического наркоза,
имеет 4 уровня:*

1-й уровень - поверхностный наркоз

2-й уровень - легкий наркоз

3-й уровень - глубокий наркоз

4-й уровень - сверхглубокий наркоз

4-я - выход из наркоза или агональная стадия

***Симптомы и критерии,
опасности и осложнения,
их профилактика и меры помощи.***

1. Стадия аналгезии - продолжается 5-7 мин.

Механизм: нарушение координации между отдельными популяциями нейронов коры, снижение активности нейронов коры и активирующей ретикулярной формации, порога болевой чувствительности.

Симптомы: сознание, рефлексы, мышечный тонус, сохранены. Снижается болевая чувствительность, затем температурная и тактильная.

Дыхание, АД, диаметр зрачка без изменений.

Осложнения: амнезия, нарушение ориентации.

Клиническое применение:

кратковременные хирургические вмешательства (разрез, смена повязок). В детской практике не применяют.

2. Стадия возбуждения – продолжается 10-20 мин.

Механизм: угнетение коры ГМ и устранение ее тормозного действия на нижележащие отделы, которые приходят в состояние возбуждения - «бунт подкорки», усиление афферентной импульсации с периферии.

Симптомы:

- сознание спутано или отсутствует;
- двигательное и речевое возбуждение;
- рефлексы и мышечный тонус повышены;
- дыхание учащено;
- Тахикардия;
- АД колеблется;
- зрачок широкий (активация симпатoadреналовой системы).

Осложнения:

- двигательное возбуждение, травмы;
- рефлекторная остановка сердца;
- урежение или остановка дыхания;
- ларинго- и бронхоспазм, гиперсекреция бронхиальных и слюнных желез - связаны с раздражением рецепторных зон парасимпатических нервов верхних дыхательных путей;
- рвота – при попадании в желудок (раздражающее действие), аспирация рвотных масс;
- непроизвольное мочеиспускание, дефекация.

Профилактика осложнений

- подготовка больного к операции, фиксация больного;
- премедикация атропином;
- устранение стадии возбуждения с помощью вводного (неингаляционного) наркоза;

Клиническое использование 2 стадии невозможно ввиду большой опасности. У детей может быть не выражена.

3. Стадия хирургического наркоза – продолжается в течение необходимого для операции времени.

Механизм: нарушение межнейрональных связей в головном и спинном мозге. Незатронутыми остаются лишь СДЦ и ДЦ (угнетение происходит лишь на 3-4 уровнях).

Симптомы и критерии перехода в 3 стадию:

- полная утрата сознания;
- устранение моторного возбуждения;
- снижение тонуса произвольной мускулатуры (голова, челюсть, веки, руки – расслаблены);
- чувствительность отсутствует;
- угнетаются рефлексы с дыхательных путей;
- диаметр зрачка возвращается к норме; характерны круговые движения глазных яблок;
- дыхание становится ритмичным;
- нормализуется ЧСС и АД.

Выделяют 4 уровня глубины хирургического наркоза:

1.поверхностный наркоз (уровень движения глазных яблок): сознание утрачено, глазные яблоки подвижны, зрачки узкие, реакция на свет живая, роговичный рефлекс сохранен, дыхание грудо-брюшное, глубокое, ритмичное.

2.легкий наркоз (уровень роговичного рефлекса): зрачки узкие, роговичный, глоточный, гортанный рефлекс отсутствует, сохранена реакция зрачка на свет, глазные яблоки неподвижны, дыхание ритмичное, экскурсия легких снижена.

3. глубокий наркоз (уровень расширения зрачков): зрачок расширен, ослабевает реакция на свет, из-за расслабления межреберной мускулатуры преобладает диафрагмальное дыхание, частота увеличивается.

4.сверхглубокий наркоз: диафрагмальное учащенное дыхание, зрачки широкие, не реагируют на свет, АД снижено, кожа цианотичная.

Главными признаками ХН являются потеря роговичного рефлекса и появление равномерного по глубине и частоте дыхание. Адекватность наркоза оценивают по реакции сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Опасности и осложнения: уменьшение глубины наркоза, чрезмерное углубление наркоза - переход в агональную стадию. Снижение АД.

Клиническое использование: 2 и 3 уровни 3 стадии используются для проведения полостных операций.

4. Выход из наркоза

Происходит **в обратном порядке** после прекращения подачи наркозного средства. Пробуждение постепенное (30 мин).

Эфир быстро выделяется легкими в неизменном виде, можно ускорить аналептиками, ИВЛ.

Последствие:

- нарушение функций головного мозга;
- аналгезия (желательна) в течение нескольких часов;

Осложнения. В посленаркозном периоде возможны рвота,

- бронхопневмония;
- ацидоз, преходящая желтуха, альбуминурия;
- у детей возможны судороги.

Или 4. Агональная стадии (при передозировке НС!)

Механизм: угнетение ДЦ и СДЦ.

Симптомы:

- снижение частоты и глубины дыхания, АД;
- мидриаз;
- отсутствуют рефлексы, мышечный тонус, чувствительность.

Возможен летальный исход в результате остановки дыхания и последующей остановки сердца.

Меры помощи: прекратить подачу НС, ИВЛ, кислород, мезатон, сердечные средства, аналептики малоэффективны!

Сравнительная характеристика ингаляционных наркозных средств Диэтиловый эфир для наркоза

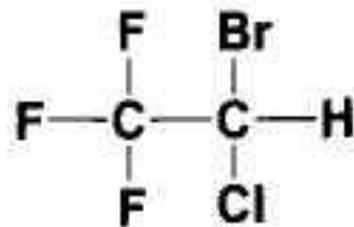
- летучая огнеопасная высокоочищенная жидкость, t кипения 36°C
- имеет достаточно большую широту наркотического действия;
- для введения в наркоз требуется 10-12 об%;
- легко управляем;
- вхождение в наркоз медленное (15-20 мин.),
- выражена стадия возбуждения; есть последействие;
- раздражает слизистые оболочки ВДП, ведет к гиперсекреции желез, при попадании внутрь – рвота;
- угнетает нервно-мышечную проводимость, потенцирует действие антидеполяризирующих миорелаксантов;
- малотоксичен. может вызывать угнетение функции печени;
- из-за охлаждения легочной ткани – бронхопневмонию;
- повышает активность симпато-адреналовой системы (усиливается выделение адреналина) - повышается АД, ЧСС;
- дети более чувствительны, возможны судороги;
- метаболизируется 15% эфира, 85% выводится в неизменном виде через легкие;

*** Медицинский эфир менее очищен (для растираний). Быстро разрушается на свету с образованием муравьиного альдегида, ацетальдегида, пероксида) - не испаряются с покровного стекла.

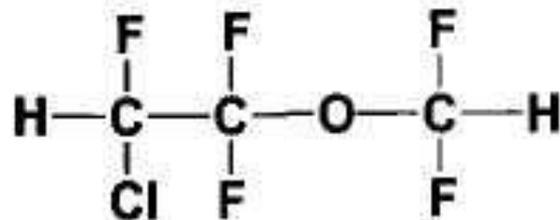
Фторотан

- летучая жидкость, t кипения 50 С ;
 - не горит, не взрывается, предотвращает горение эфира;
 - наркотическая активность в 2-4 раза превосходит эфир, для введения в наркоз требуется 4 об.% во вдыхаемой смеси, для поддержания 0,5-2 об.%;
 - хорошо управляем, ШНД уже, чем у эфира;
 - вхождение в наркоз 3-5 мин., без стадии возбуждения;
 - не раздражает слизистые, не вызывает рвоты;
 - **ослабляет дыхание, снижает секрецию желез, расширяет бронхи (ГБ)**
 - снижает тонус скелетной мускулатуры (блок Н-ХР);
 - вызывает амнезию, увеличение МК, снижает АД и сердечный выброс (оказывает прямое миотропное действие, блокирует СГ, альфа-АР, сенсibiliзируют бета-АР). Уменьшает кровопотерю.
- ВВ!!! При угрожающей гипотензии вводят мезатон. Адреналин противопоказан** сенсibiliзирует миокард к КА, вызывает сердечные аритмии.
- Вызывает атонию матки.
 - Повреждает печень (галотановый гепатит, массивный некроз печени 1 на 35000), чаще при повторном применении (опасно для персонала).
 - оказывает мутагенное, канцерогенное, тератогенное действие (не доказано);
 - при врожденных пороках костно-мышечной системы может развиваться злокачественная гипертермия;
 - разрушается на свету (хранить в темной склянке).

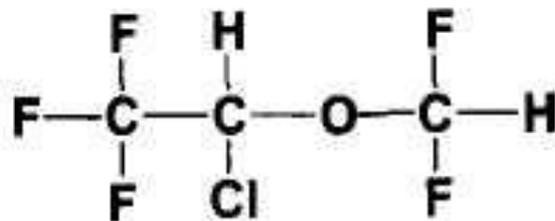
Энфлуран Изофлуран Севофлуран - более эффективны и безопасны



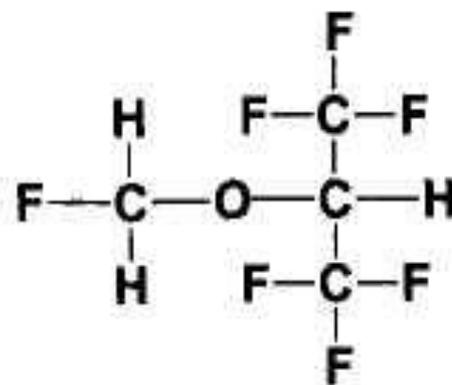
Галотан



Энфлуран



Изофлуран



Севофлуран

Азота закись N_2O

- инертный газ, не горит и не взрывается;
- основной недостаток - низкая наркотическая активность (для наркоза требуется 95 об.%, может вызвать гипоксию, для мононаркоза не применяется, используется в сочетании с другим ИС и O_2);
- вхождение в наркоз быстрое, стадия возбуждения отсутствует (может быть у хронических алкоголиков), вызывает смех - «веселящий газ», пробуждение быстрое, последствия нет;
- обладает высокой анагетической активностью, применяется для обезболивания при инфаркте, ожогах, родах, травмах (без утраты сознания);
- не раздражает слизистые оболочки;
- не расслабляет скелетную мускулатуру (недостаток);
- малотоксичен, не влияет на АД и паренхиматозные органы;
- может вызывать лейкопению, анемию, нейропатию (ингибирует В 12 зависимую метионинсинтетазу). Максимальное время безопасного применения 6-48 часов.
- Повышает давление в среднем ухе, плевральной, кишечнике, почках (1 молекула азота воздуха замещается 35 молекулами азота закиси) – опасность повреждения и воздушной эмболии
- Применяют для вводного (80% A_3 и 20% O_2), комбинированного (60% A_3 и 40% O_2), обезболивание родов, инфаркта миокарда, панкреатита (20%).

КСЕНОН - инертный газ, обладает выраженным наркозным действием

(способность вызывать наркоз была открыта при глубоководных погружениях)

- индифферентен, экологически безопасен, не горит;
- блокирует N-XP, NMDA – рецепторы возбуждающей глутаминовой кислоты, активирует рецепторы глицина, является протонсвязывающим кластером HCO^+ , NH_2^+ , HNCH^+ ;
- Пробуждение быстрое и приятное;
- Посленаркозная амнезия и аналгезия, восстановление сознания через 5 м.;
- Выводится легкими в неизменном виде;
- Оказывает антиоксидантное, иммуностимулирующее действие, снижает выделение гидрокортизона и норадреналина;
- Недостаток - высокая стоимость (изобретена система рециклинга);
- Возможна диффузионная гипоксия;
- Не вызывает сильных колебаний АД;
- Рекомендован для наркоза при заболеваниях ССС, детской хирургии, проведении болезненных манипуляций.

Неингаляционные наркотические средства.

Преимущества неингаляционных НС

- быстрое наступление эффекта без возбуждения, выход из наркоза спокойный, вторичное наступление сна;
- отсутствие психической травмы для больного, чувства удушья;
- пожарная безопасность;
- не раздражает слизистые оболочки ВДП;
- не требует специальной аппаратуры;
- можно проводить манипуляции на лице.

Недостатки НИНС:

- трудно управлять глубиной наркоза (можно увеличить глубину наркоза, трудно уменьшить);
- при одномоментном введении действие кратковременно; трудно индивидуально дозировать, НИНС в организме подвергаются биотрансформации, перераспределению с широкими индивидуальными колебаниями.

Сравнительная характеристика НИНС

Тиопентал-натрий - серусодержащее производное **барбитуровой кислоты**, растворим в воде;

- начало действия в течение **1-ой мин.** (в/в) (*высокая липофильность T., скорость церебрального кровотока*); продолжительность действия - **15-20 мин.** (при однократном, струйном введении)
- стадия возбуждения отсутствует, после выхода - вторичный сон;
- **NB!!!** полного расслабления скелетной мускулатуры не происходит, рефлексы угнетаются частично, не полностью подавляется болевая чувствительность.

Побочные эффекты (в средних дозах)

- угнетают ДЦ и СДЦ, снижает АД и вызывает гипоксию, вводить медленно, есть опасность коллапса;
- снижает сердечный выброс и компенсаторно увеличивает ЧСС;
- ларинго- и бронхоспазм, повышение секреции желез (относительная ваготония, из-за преимущественной блокады симпатических ганглиев, не устраняется атропином);
- некроз на месте введения, повреждение эндотелия сосудов,
- порфирия
- аллергические реакции.
- возможно нарушение функции печени и почек;

Гексенал имеет сходную фармакокинетику, но отличается от Т-Н тем,

- имеет большую широту наркотического действия,
- является проконвульсантом,
- обладает выраженным кардиодепрессивным действием.

Пропанидид (сомбревин)

- эффект начинается через 30 сек и продолжается 3-5 минут;
- без стадии возбуждения;
- Через 20-30 мин полностью восстанавливается сознание (возможно применение в амбулаторной практике). Кратковременность действия объясняется быстрым гидролизом псевдохолинэстеразой.

Побочные эффекты -

!!!анафилактические реакции

- снижение сердечного выброса;
- гипотензия,
- тромбофлебиты из-за раздражающего действия,
- возможно гиперпное, переходящее в апное.

Применение:

- введение в наркоз
- малая хирургия.

Кетамин (калипсол, кеталар)

в/в – начало эффекта через 30 сек., длится 5-10 мин, при в/м- через 3-6 мин, длится 10-15 мин., при перидуральном введении - 10-12 часов;

- вызывает **«диссоциативную анестезию»:**

- угнетаются отдельные структуры ЦНС - таламус, !!! не угнетает ДЦ;
- наблюдается общая анестезия,
- снотворный эффект с частичной утратой сознания,
- а также кататония и амнезия.

- Гортанный рефлекс (препятствует вдыханию слизи и интубации) и мышечный тонус сохранены;

- в послеоперационном периоде – **галлюцинации** (предупреждается введением транквилизаторов и дроперидола перед операцией);
- может повышать АД, ВГД, тонус миометрия, гиперсаливация и мышечные подергивания, увеличение мозгового кровотока и увеличение потребления кислорода;
- гиперкалиемия.

Применение:

- при проведении кратковременных болезненных манипуляций;
- для введения в наркоз.

Натрия Оксibuтират - натриевая соль гамма-оксимасляной кислоты, структурный аналог

ГАМК- тормозного медиатора ЦНС, но в отличие от него хорошо проникает через ГЭБ.

В зависимости от дозы может оказывать:

- **наркотное** - применяется для базис-наркотоза;
- **снотворное** - применяется при нарушении сна;
- **седативное** - используют при неврозах;
- **противосудорожное** – применяют в терапии эпилепсии, судорог;
- **болеутоляющее** - болевой синдром при ИБС;
- **ноотропное** - при нарушениях когнитивных функций.
- **антигипоксическое и антиацидотическое действие.**

Как наркотное средство трудноуправляем:

- **длительное действие;**
- **низкую анальгетическую и наркотическую активность** (полная анестезия наступает только при глубоком наркотозе - применяется для мононаркотоза только при проведении малых операций, используется для базис – наркотоза)
- **хорошо расслабляет скелетную мускулатуру;**
- **малотоксичен;**
- **облегчает раскрытие шейки матки, не влияет на сократимость миометрия; не вызывает гипоксии плода (применяется для обезболивания родов);**
- **антигипоксическое действие** (применяется при операциях на ГМ);
- **вызывает гипотермию без нарушения сердечного ритма.**

При быстром введении возможны остановка дыхания, рвота, двигательное возбуждение.

К неингаляционным Н.С. относят

ПРОПОФОЛ - действует 3-5мин, легкоуправляем, не кумулирует, ваготропное действие, замедление ритма сердца и гипотензия.

ЭТОМИДАТ - аналог сомбревина, действует 3-5мин, легкоуправляем, не влияет на ЖВ функции, вызывает надпочечниковую недостаточность;

ПРЕДИОН (виадрил) – стероидное производное, действует 20-30 мин, тромбофлебиты, угнетение дыхания.

АЛЬФАКСОЛОН - действует около 30 мин.

NB!!! Наркозным действием обладают

МАГНИЯ сульфат и **ЭТАНОЛ**, но для наркоза не применяются.

- имеют малую широту наркозного действия;
- угнетает дыхание;
- имеет большую стадию возбуждения;

СМЕШАННЫЙ наркоз - одновременное применение двух и более НС, вводимых одним путем.

КОМБИНИРОВАННЫЙ наркоз - введение двух и более НС разными путями, часто начинают НИНС, а затем переходят на ингаляционное.

ВВОДНЫЙ наркоз - введение НИНС перед ИНС для быстрого ввода в наркоз.

БАЗИС-наркоз – основной наркоз, действующий на протяжении всей операции.

ПРЕМЕДИКАЦИЯ - предварительное введение медикаментозных средств из разных фармакологических групп с целью потенцирования действия НС, уменьшения стадии возбуждения и количества побочных эффектов НС, устранения недостатков НС, уменьшения психической травмы для больного (аналгетики, атропин, транквилизаторы, миорелаксанты, снотворные и т.д.)

ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ ЭТАНОЛА

Этиловый (винный) спирт - легко испаряющаяся жидкость, t кипения 78 °С.

Применяется для местного, резорбтивного и рефлекторного действия.

При местном применении оказывает:

- **Противомикробное действие** (бактерицидное, 70% раствор). Вызывает дегидратацию и денатурацию белков. При повышении t , добавлении красителей, фурацилина и др. противомикробное действие усиливается, на споры не действует.
Применяется как асептик и дезинфицирующее средство: для обработки рук хирурга и операционного поля -70%, для обработки хирургических инструментов 96%.
- **дубящее действие**, образует плотную пленку коагулята, уменьшает чувствительность кожи, зуд, потоотделение.
Применяется для лечения мастита, обработки рук хирурга -90%, пролежней, ожогов (для профилактики образования пузырей), консервации биологического материала.
- **Прижигающее действие**
Применяется 96% р-р для лечения гемангиом, мозолей.
- **местно раздражающее** (рефлекторное) применяется 40% для растираний, компрессов, лечения инфильтратов, фурункулеза, артритов и т.п.

!!!NB У детей (при постановке компрессов) спирт может всасываться с неповрежденной кожи и вызывать отравление.

При резорбтивном действии этиловый спирт оказывает

- угнетающее действие на ЦНС, вызывает наркоз
- Седативное, снотворное, стресспротективное, мочегонное, радиопротективное, токолитическое
- 30-40% этанол применяют как пеногаситель (уменьшает поверхностное натяжение жидкости в альвеолах) при альвеолярном отеке легких, вводят в течение 15 мин. ингаляционно с кислородом и интратрахеально.
- расширяет периферические сосуды, улучшается кровообращение, возникает субъективное чувство тепла.
- Применяется при обморожениях, переохлаждении только в теплом помещении, поскольку увеличивается теплоотдача, уменьшается психический контроль и возможно переохлаждение.
- увеличивает секрецию желудочного сока (в концентрации около 12%), повышает аппетит. Применяется у истощенных больных.
- является источником энергии (7,1 кал на 1 грамм), этанол не является пластическим материалом, но экономит пищевые вещества и сберегает от распада белки, поэтому его включают в состав жидкостей для парэнтерального питания,
- используют как антидот при отравлении метанолом, этиленгликолем
- для приготовления спиртовых растворов, настоек, экстрактов.

При повторном применении вызывает:

- *привыкание*, связано с индукцией микросомальных ферментов печени;
- *психическую и физическую зависимость* (вызывает эйфорию и анксиолитический эффект);
- *функциональную кумуляцию*;
- *острое* (3-4 г/л, при 5-8 г/л - летальный исход) *и хроническое отравление*

Острая алкогольная интоксикация

Степень опьянения	Симптомы простого алкогольного опьянения
Легкая степень 0,3-1,5 г/л	<p>А. Психопатологические: Ощущение комфорта, повышение настроения, многоречивость, увеличение амплитуды эмоциональных реакций, снижение самокритики, неустойчивость внимания, ускорение мышления.</p> <p>Б. Неврологические: Нарушение координации движений, нистагм.</p> <p>В. Соматовегетативные: Гиперемия лица, учащение пульса и дыхания, умеренное повышение АД, повышение аппетита, гиперсаливация.</p>
Средняя степень 1,3-3,0 г/л	<p>А. Психопатологические: Замедление мышления, суждения становятся банальными, нарушается способность концентрации внимания, затруднение понимания и правильной оценки окружающего, снижение критики, расторможенность влечений. Настроение склоняется к угрюмости, гневливости, тупому равнодушию или благодушию.</p> <p>Б. Неврологические: Атаксия, нистагм, нарушение координации движений, дизартрия, ослабление болевой и температур. чувствительности.</p> <p>В. Соматовегетативные: Тошнота, рвота, гиперемия или бледность лица, тахикардия, тахипноэ.</p>
Тяжелая степень опьянения 3-5 г/л	<p>А. Психопатологические Выраженное угнетение сознания оглушение, сопор и кома.</p> <p>Б. Неврологические Атаксия, нистагм, дизартрия, снижение болевой чувствительности, мышечная гипотония, снижение кожных и сухожильных рефлексов, сужение зрачков, судороги.</p>

Последовательность лечебных мероприятий при тяжелой алкогольной интоксикации 6 г/л и выше

- 1 Промывание желудка через зонд или с помощью вызывания рвоты. Энтеросорбенты: 20-30 г активированного угля или 15-30 г энтеросорбента. (Алкоголь всасывается через 40-90 мин, 20% в желудке и 80% в тонком кишечнике). Очень важно предупредить остановку дыхания и аспирацию рвотных масс, для налаживания дыхания (туалет ротовой полости, атропин, ИВЛ, кислород)
- 2 аналептики малоэффективны, есть опасность возникновения судорог поэтому их применяют при отравлении легкой и средней тяжести: кордиамин 25% - 2,0 в/в, п/к, кофеин-бензоат натрия 20% - 1,0 в/в, п/к, в/м.
- 3 Инфузионная терапия: гемодез 200 мл; физиологический раствор и другие солевые растворы (дисоль, хлосоль, трисоль) 200 мл-400 мл; панангин 20,0 в/в капельно. Сердечные гликозиды, ингибиторы АПФ
- 4 Витамины: В₁ 6% - 4 мл в/м; В₆ 5%-5мл, никотиновая кислота 1% - 1 мл, аскорбиновая кислота 5% - 5 мл в сочетании с 40% р-ром глюкозы и 15ЕД инсулина в/в.
- 5 При наиболее тяжелых состояниях перевод в блок интенсивной терапии, форсированный диурез, управляемое дыхание. Налоксон.

Хроническое отравление:

страдает периферическая и ЦНС, нарушается интеллект, работоспособность, психические расстройства - Delirium tremens или белая горячка, Корсаковский психоз, типично появление цирроза печени, гастритов, панкреатита, кардиодистрофии, невритов, нарушения сна.

Лечение алкоголизма:

для уменьшения возбуждения, влечения и улучшения когнитивных функций:

- **транквилизаторы – оксазепам**
- **антипсихотики**
- **клофелин, пирроксан**
- **ноотропы**
- **антидепрессанты**
- **антагонисты NMDA- рецепторов: акампросат**
- **нормотимики - соли лития, карбамазепин**
- **антагонисты опиоидных рецепторов - налтрексон, налмефен.**

Для формирования отрицательного условного рефлекса (сенсibiliзирующая терапия) на алкоголь применяют:

- тетурам (антабус) и его пролонгированные формы – эспераль
- рвотные средства (апоморфин) и др.

Тетурам - антиоксидант используют в производстве резины, для лечения алкоголизма применяется с середины 20-го века.

Механизм:

- метаболит тетурама **диэтилметилкарбамат блокирует фермент альдегиддегидрогеназу**
задерживает распад этанола на стадии **ацетальдегида, через 20 минут накапливается ацетальдегид (в 10 раз) и развивается интоксикация: покраснение лица, одышка, тахикардия, понижение АД, возможен летальный исход.**
- **связывает медь и другие металлы в хелатные комплексы и ингибирует ферменты алкогольдегидрогеназу, дофамингидролазу**
- **тормозит синтез НА**
- **ингибирует тиоловые ферменты и цитохром P-450**

Альдегиддегидрогеназу угнетают:

- никотиновая кислота
- кальция карбамид
- ЭДТА, тетагин Са
- метронидазол
- фуросолидон.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЭТАНОЛА.

Хорошо всасывается в ЖКТ начинается в полости рта и пищевода, 20% реабсорбируется в желудке, 80% - в 12 п.к., при увеличении концентрации до 30% скорость всасывания повышается, при концентрации 40% и более Э. попадает в кровь медленно из-за дубящего действия на слизистую, местного сужения сосудов, нарушения эвакуации. При заполнении желудка обволакивающей пищей (картофель, масло, сметана, каша, реабсорбция замедляется. Сахар и дубильные вещества, сладкие вина понижают всасывание алкоголя в желудке. Шипучие напитки, содержащие углекислоту, увеличивают всасывание этанола, т.к. увеличивается кровообращение в кишечнике). Максимальная концентрация этанола создается через 30 минут после его приема.

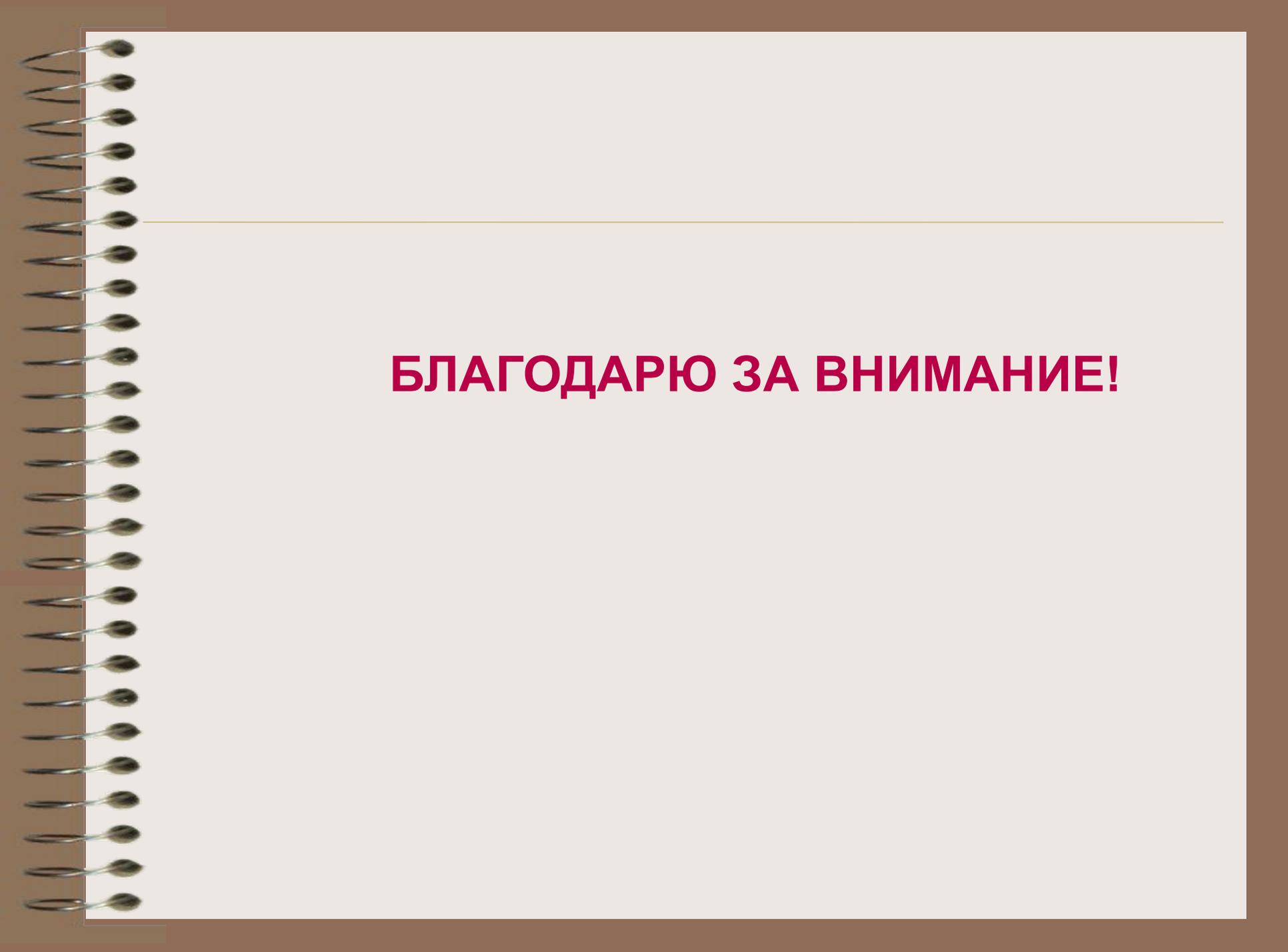
Биотрансформация идет в желудке и в печени с помощью ферментов алкогольдегидрогеназы, P-450 (10-20%), каталазы, пероксидазы (10-20 %) до ацетальдегида (1 этап), а затем из АА образуется уксусная кислота распадающаяся на СО и Н О. Метаболизм идет со скоростью 8 г спирта в час = 25 мл водки в час (10 мл чистого этанола в час).

Из крови Э. поступает в ткани (пассивная диффузия), больше всего его в мозге, секрете простаты, яичках, сперме, поэтому этанол оказывает токсическое действие на сперматозоиды. Проникает через плаценту и барьер молочной железы.

Элиминация. 10% спирта выделяется в неизменном виде (легкими, почками, потовыми железами), 90% - подвергается биотрансформации.

Концентрация этанола в выдыхаемом воздухе коррелирует с содержанием в плазме ($\text{мкг/мл} \times 2,3 = \text{мг/л}$)

Взаимодействие. Потенцирует действие всех средств угнетающих ЦНС.

A spiral-bound notebook with a brown cover and a white page. The spiral binding is on the left side. A thin horizontal line is drawn across the page, just above the text. The text is centered and written in a bold, pink font.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!