



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „ЗДРАВНИ ГРИЖИ“
ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Материал към Лекция № 2

Премедикация - цели, средства и техники.
Видове анестетици и анестезии. Опиоидни
аналгетици

доц. д-р Камелия Цветанова, д.м.

ВЕНОЗНИ АНЕСТЕТИЦИ

Барбитурати

Действието на барбитуратите е свързано с потискане на ретикуларната активираща система, която има съществено влияние върху съзнанието.

Тези медикаменти са производни на барбитуровата киселина.

Характерно за тази група анестетици е, че хипнотичното действие се определя от различните радикали на С5 позицията във веригата.

Абсорбират се бързо след интравенозно или ректално приложение. Бързо разтворими са в мазнини.

Претърпяват биотрансформация в черния дроб чрез окисление, при което се образуват неактивни водородни йони. Свързват се бързо с белтъците в организма.

Един от най-използваните венозни анестетици е Тиопентала.

Тиопентал (Thiopental Sodium)

Създаден е през 1930 година от Д-р Ernest H. Volwiler и Д-р Donalee L. Tabern.

За първи път е приложен върху хора на 8 март 1934 година от Д-р Ralph M. Waters.

Тиопенталът е производно на тиобарбитуровата киселина, предствлява Na⁺ сол на 5-етил-5, 1 метил-бутил-2-тиобарбитурова киселина. Флаконите са от 0,5 и 1,0 g.

Изисква да бъде разтворен с 0,9% NaCl (съответно с Aqua destilata). Годни за употреба са само абсолютно прозрачните разтвори!

1g+20 ml p-p =5%

1g+40 ml p-p =2,5%

1g+100 ml p-p =1%

Водният му разтвор има силно кисел характер и е с рН-10,5.

Разтворът на Тиопентала трябва да бъде приготвен *ex tempore*, непосредствено преди въвеждането му, т.к. на въздух той бързо хидролизира!

Действието му настъпва бързо в рамките на 15-40 секунди, поради високата му липоразтворимост и лесния пасаж през кръвно-мозъчната бариера. Не притежава аналгетичен ефект, но притежава мощен антиконвулсивен ефект, намалява кислородната консумация в мозъка.

Доза за увод в анестезията: 3-5 mg / kg i.v.

Максимална повторена доза до 1,5 g.

Нежелани реакции:

Хистаминолибериращ ефект;

Ларинго- и бронхоспазъм;

Местен дразнещ ефект;

Потиска дишането;

Дълъг следанестезионен сън.

Противопоказания:

Тежки чернодробни заболявания;

Тежки бъбречни увреждания;

Сърдечна декомпенсация;

ХОББ;

Порфирия;

Шок;

Сепсис.

Метохекситал (Methohexital Sofium, Brietal)

Предлага се във флакони от 500 mg/ 50 ml (Фиг. 12).

1 amp 1% p-p= 100 mg.

Разтваря се в 0,9 % NaCl или Aqua destilata. Въвежда се i.v. непосредствено преди прилагане!

1% p-p води до анестезия за 30 секунди след аплицирането му. Въвежда се бавно 1 ml за около 15 sec.

Претърпява окисление и деметилиране в черния дроб. При него, подобно на Тиопентала, липсва аналгетичен ефект.

Доза за увод в анестезията: 1,0-1,5 mg / kg i.v.

Осигурява продължителност на анестезията в рамките на 10 минути.

Поддържане на анестезията: чрез интермитентно инжектиране на 1% Метохекситал от 20 ml до 40 ml през 5 минути или чрез непрекъснатата перфузия на 0,2 % p-p със скорост 1 капка в секунда или 3ml 0,2 % /min.

Нежелани реакции:

Бронхоспазъм;

Ларингоспазъм;

Засилва тромбоцитната агрегация;

Хълцане;

Потиска дишането (диспнея);

Предизвиква болка при инжектиране;

Причинява кардиоваскуларна депресия.

Небарбитурови анестетици

Етомидат (Etomidate Lipuro)

Небарбитуров анестетик. Предлага се като флакони или ампули от 0,2 % 10 ml (20 mg/1 ml).

Етомидата потиска ретикуло-ендотелната система, като стимулира ГАМК-рецепторите. Той има способността да отстранява инхибиращото влияние на центъра регулиращ екстрапирамидната двигателна активност. Има хипнотично действие без аналгетичен ефект.

Съдържа карбоксилиран имидазол.

Наличието на имидазолов пръстен обезпечава водоразтворимостта в кисела среда и мастноразтворимостта при физиологични стойности на рН.

Ефекти:

Сърдечно-съдова система:

Умерено понижава артериалното налягане.

Дихателна система:

Най-често не потиска дишането.

Централна нервна система:

Понижава метаболитната потребност на главния мозък;

Не понижава церебралното перфузионно налягане.

Пропофол (Propofol Lipuro)

Propofol-10 mg/1ml (20 ml), (50ml), (100ml).

Притежава фенолов пръстен, към който са присъединени две изопропилни групи.

Представява емулсия, съдържаща соево масло, глицерол и яйчен желатин.

При въвеждането му може да възникне болка по хода на използвания венозен съд.

Прилага се само интравенозно!

Благодарение на добрата му липоразтворимост, желаният анестезиологичен ефект настъпва бързо.

Метаболизира се в черния дроб, където чрез конюгация се превръща в неактивни метаболити.

Екскретира се чрез урината.

Ефекти:

Сърдечно-съдова система

Намалява периферното съдово съпротивление;

Понижава артериалното налягане;

Потиска барорецепторния рефлекс.

Дихателна система

Води до дихателна депресия.

Централна нервна система

Понижава мозъчния кръвоток.

Нежелани ефекти:

-Хипотензия;

-Потиска дишането;

-Болка при въвеждане.

Доза:

Увод-1,5-2,5 mg/ kg i.v.

Поддържаща доза-1-10 mg/kg 8 h

1 % р-р 1 ml=10 mg;

5 % р-р 1ml=50 mg (Фиг. 15).

Кетамина е разтвор на водоразтворимо фенциклидиново съединение.

Действието му се обуславя от съществуващите рецептори за неговата молекула. Той антагонизира рецепторите за N-метил-D-аспартат в ЦНС.

С висока липоразтворимост и бързо начало на действие.

Ефектът му се проявява до минути след въвеждането и продължава до 20 минути.

Ефекти:

Сърдечно-съдова система

Тахикардия;

Артериална хипертония;

Подчертана симпатикомиметична активност.

Дихателна система

За разлика от другите интравенозни анестетици, той потиска слабо дишането!

Има бронходилатативен ефект.

Централна нервна система

Характерна е предизвиканата «дисоциативна» анестезия, водеща до анестезия и аналгезия;

Повишава мозъчния кръвоток;

Притежава подчертано психомиметично действие;

Увеличава кислородното потребление от главния мозък.

Доза-1-2 mg / kg i.v.

0,3-1,0 mg / kg i.v.- за i.v поддържане на анестезията.

Нежелани ефекти:

-Повишава интракраниалното налягане;

- Повишава вътреочното налягане;

- Предизвиква халюцинации..

БЕНЗОДИАЗЕПИНИ

Химична структура на бензодиазепините

Бензодиазепините рядко се използват като монотерапия за интравенозна индукция в анестезията. По-често се предпочитат за премедикация или седация.

Химичната структура на бензодиазепините представлява бензолов пръстен и седем цифрен diazepinov пръстен. Замяната на различните атоми с радикали, оказва влияние върху мощността на медикаментите и биотрансформацията им.

Особен интерес от тази група медикаменти, представляват Диазепам, Мидазолам и Лоразепам.

Имдазоловият пръстен в Мидазолама, обезпечава водоразтворимостта му при ниско рН. Диазепам и Лоразепам не се разтварят във вода, поради което е необходимо да се използват в разтвор на пропиленгликол, който дразни съдовата стена.

Механизъм на действие

Бензодиазепините взаимодействат със специфични рецептори в ЦНС, особено в кората на главния мозък. При свързването на бензодиазепините с рецепторите се усилва инхибиращият ефект на различните невротрансмитери.

Например, свързването на бензодиазепина с рецепторите води до по-лесното свързване на гама-аминомаслената киселина със специфичните рецептори, което на свой ред повишава проницаемостта на мембраната за йоните на хлора. Това променя поляризацията на мембраната, при което се инхибира функцията на неврона.

Клиничните ефекти на тази група медикаменти, зависят от количеството ангажирани рецептори. Ако са ангажирани 20 % от тях се развива анксиолитичен ефект, при 20-50 %-седативен, 60 % и повече- се стига до загуба на съзнание.

ВАЖНО!!! Специфичен антагонист на бензодиазепиновите рецептори е Флумазенил (имидазолбензодиазепин). Той отстранява бързо повечето централни ефекти на бензодиазепините.

Фармакокинетика

Абсорбция. Бензодиазепините се прилагат интрамускулно или интравенозно за седация или премедикация. Диазепам и Лоразепам се абсорбират добре от стомашно-чревния тракт, а плазмената им концентрация стига своя пик след 1-2 часа.

При интрамускулно въвеждане на Диазепам се наблюдава болкова симптоматика в мястото на убождане.

Лоразепама и Мидазолама се абсорбират добре след интрамускулно въвеждане, като максималната плазмена концентрация достига своя връх след 30-90 минути.

Индукцията по време на анестезия се извършва интравенозно.

Разпределение. Диазепама е мастноразтворим медикамент, който лесно преминава през кръвно-мозъчната бариера. Въпреки, че при ниско рН Мидазолама е водоразтворим, при физиологично рН имидазоловият пръстен е затворен, което говори за преимущественната мастноразтворимост на медикамента.

Умерената липоразтворимост на Лоразепама, обуславя по-бавното му поглъщане от мозъка и по-бавното му начало на действие.

Биотрансформация. В черния дроб бензодиазепините образуват водноразтворими конюгати с глюкороновата киселина. Метаболитите на Диазепама образувани в I-та фаза от неговият метаболизъм са фармакологично активни. Забавената чернодробна екскреция и големият обем на разпределение обясняват дългия период на полуразпад на Диазепама във фазата на елиминация.

Екскреция. Крайните продукти от метаболизма на бензодиазепините се отделят главно посредством урината. Ентеро-хепаталната циркулация предизвиква втори пик в плазмената концентрация на Диазепама до 6-12 часа след прилагането му.

Влияние на бензодиазепините върху различните органи и системи:

Сърдечно-съдова система. Дори в индукционни дози. Бензодиазепините не оказват влияние върху кръвообращението. Понижават слабо

артериалното кръвно налягане, сърдечният отговор и периферното съдово съпротивление.

Дихателна система. Бензодиазепините потискат вентилаторният отговор на хиперкапния. Ако не се съчетават с други потискащи медикаменти, потискане на дишането не се наблюдава.

Централна нервна система. Тази група медикаменти понижават кислородната мозъчна консумация, мозъчното кръвообращение и вътречерепното налягане, но в по-малка степен в сравнение с барбитуратите. Те са много ефективни за лечение на големи припадъци. Седативните дози често водят до антероградна амнезия, което ги прави подходящи за премедикация. Бензодиазепините индуцират умерено мускулната релаксация, като действието им е на ниво гръбначен мозък, а не на ниво нервно-мускулното съединение. Ниските дози елиминират тревожността, предизвикват амнезия и седация, а индукционните дози водят до ступор и загуба на съзнание.

Взаимодействие на бензодиазепините с други медикаменти:

Медикамента Циметидин се свързва с цитохром Р 450, който пречи на метаболизма на Диазепам.

Еритромицина инхибира метаболизма на Мидазолама, което удължава и усилва неговото действие.

Хепаринът има способността да измества Диазепам от неговите залавни места на свързване с протеините, при което се увеличава неговата свободна фракция (200 % увеличение след прилагането на 1000 U Хепарин).

Комбинираното използване на Диазепам и опиоиди значително понижава кръвното налягане и системното съдово съпротивление. Бензодиазепините предизвикват 30 % намаление на МАК на инхалаторните анестетици.

Етанола, бензодиазепините и другите потискащи ЦНС медикаменти, потенцират седативният ефект на бензодиазепините.

Дозите на най-често прилаганите бензодиазепини са представени на (Табл.1):

Таблица 1: Дози на най-често прилаганите бензодиазепини

Медикамент	Приложение за:	Начин на въвеждане	Доза
Диазепам	Премедикация	пер орално	0,2-0,5 mg/kg ¹
	Седация	i.v.	0,04-0,2 mg/kg
	Индукция	i.v.	0,3-0,6 mg/kg
Мидазолам (Дормикум)	Премедикация	i.m.	0,07-0,15 mg/kg
	Седация	i.v.	0,01-0,1 mg/kg
	Индукция	i.v.	0,1-0,4 mg/kg
Лоразепам	Премедикация	пер орално	0,05 mg/kg ²
	Седация	i.m.	0,03-0,05 mg/kg ²
	Индукция	i.v.	0,03-0,04 mg/kg ²

1 Максимална доза 15 mg.

2 Не се препоръчва за употреба при деца

ИНХАЛАЦИОННИ АНЕСТЕТИЦИ

Инхалационните анестетици са вещества, които се разделят на: газообразни (Райски газ) и течни (Етер, Халотан, Севоран, Изофлуран, Десфлуран и др.)

Фармакокинетика на инхалационните анестетици

Механизмът на действие на инхалационните анестетици е неизвестен. Смята се, че крайният ефект на тяхното действие зависи от постигането на терапевтична концентрация в мозъчната тъкан.

Райски газ (NO₂)

Представява безцветен газ с леко сладникава миризма. С температура на кипене 88,7° С. Молекулно тегло 44,01. Съхранява се в метални цилиндри под налягане 45-50 atm.

MAC-105 %.

Кръвно-газово разпределение 0,47.

Разпределение мозък/кръв-1,1.

Разпределение мазнини/кръв-2,3.

Азотният оксид е невъзпламеним, неизбухлив, но притежава способността да поддържа горенето. Добавянето на кислород в сместа с азотния оксид прави тази смес изключително взривоопасна.

Смес на райски газ с водород, метан, етилен, циклопропан и др. образуват възпламенима смес.

Той е слаб анестетик. Загубата на съзнанието при човек настъпва след 30-60 секунди след вдишването на чист азотен оксид.

Обичайните използвани съотношения райски газ / кислород са 2:1, 1:1.

При концентрации не надвишаващи 70-75% , т.е. в случаите, в които във вдишваната смес се подава достатъчно количество кислород (25-30%), така подаваната смес не дразни слизестата обвивка на дихателните пътища, не потиска дишането и кръвообращението, не оказва токсичен ефект върху сърцето, белия дроб, бъбреците и черният дроб. В повечето случаи в тази концентрация бързо се стига до III стадий на анестезията. Събуждането на болните настъпва 10-15 минути след спиране на подаването му.

Странични ефекти:

Тератогенен ефект;

Повишава интракраниалното налягане;

Кардиодепресивен ефект;

Костно-мозъчна депресия.

Контраиндикации за използването му:

Газова емболия;

Пневмоторакс;

Белодробни кисти;

Тимпаноластика;

При наличие на газ-съдържащи кухини.

2. Халотан

Той е прозрачна течност със сладникава миризма.

Молекулно тегло 97,4.

Точка на кипене-50,2° С (101, 325 kPa).

Съхранява се в тъмни флакони, т.к. на светлина се разпада. За стабилизирането му се добавя 0,01% разтвор на тимолол.

Съчетание на пари от халотан със смес от въздух, кислород и азотен оксид не се възпламенява.

Има мощен наркотичен ефект;

МАК- 0,75%;

Кръвно / газово разпределение-2,5;

Разпределение мозък / кръв-2,9;

Разпределение мазнини / кръв-60.

За въвеждане в анестезия обичайно е необходимо да се вдиша смес от 3%-4% об.% халотан. Поддържането на хирургичния стадий на анестезия се осъществява с подаването на 0,5-1,5 об.% от анестетика.

Метаболизъм: До 20 % се метаболизира чрез редукция и окисление до трифлуороцетна киселина, бромиди, хлориди, флуориди, фосген и свободни радикали. Чрез окисление се получава 3-флуороцетна киселина, етаноламин, хлорни и бромни йони, които се отделят чрез урината.

Останалото количество се излъчва през белите дробове.

Ефекти:

Сърдечно-съдова система

Дозо-зависима хипотония;

Забавяне на сърдечната честота;

Сенсибилизира миокарда към катехоламините;

Намалява ударният обем;

Вазодилатация;

Дихателна система

Бронходилатация;

Алвеоларна хиповентилация;

Потиска бронхиалната секреция.

Бъбреци

Намалява гломерулната филтрация;

Намалява диурезата.

Черен дроб

Намалява чернодробният кръвоток;

Води до т.нар. халотанов хепатит.

Противопоказания за използването му:

Феохромоцитом;

Сърдечни аритмии;

Шок;

Бременност;

Тежки чернодробни и бъбречни увреждания.

Нежелани реакции:

Синусова брадикардия;

Артериална хипотония;

Асистолия.

3. Изофлуран (Isoflurane, Forane)

Той е летлива течност с точка на кипене 48,5° C.

Незапалим;

Неизбухлив;

MAC-1,15 %;

Кръвно-газово разпределение-1,4;

Разпределение мозък/кръв-2,6;

Разпределение мазнини/кръв-45.

Метаболизира се в черния дроб чрез окисление до трифлуороцетна киселина, дифлуоро-метанол и флуориди. Част от него се елиминира чрез белите дробове.

Ефекти:

Сърдечно-съдова система:

Коронародилатация;

Повишава сърдечната честота;

Хипотония;

«Steal effect» («Феномен на открадването»). Наблюдава се при атеросклероза на съдовете и тежка исхемична болест на сърцето.

Дихателна система:

Намалява дихателния обем;

Бронходилатация;

Дихателна депресия.

Бъбреци:

Намалява бъбречния кръвоток;

Намалява гломерулната филтрация

Намалява диурезата.

Черен дроб:

Няма изразен ефект върху черния дроб и чернодробната функция.

Централно-мозъчни ефекти:

Увеличава интракраниалното налягане;

Намалява мозъчния метаболизъм;

Увеличава мозъчния кръвоток.

Нервно-мускулни ефекти:

Потенцира нервно-мускулните блокери;

Намалява мускулния тонус.

Противопоказания:

Малигнена хипертермия;

Тежка хиповолемия;

Ранните етапи на бременността.

4. Севофлуран

Той е летлива течност с етерна миризма, с точка на кипене 58,5° С.

МАС-1,81-2 %;

Кръвно-газово разпределение-1,4;

Разпределение мазнини / кръв-36;

2-5% претърпява биотрансформация в черния дроб като се образуват неорганични флуориди с нефротоксична активност, хексафлуоризопропранолол и хексафлуорпропранолол глюкоронид.

Ефекти:

Сърдечно-съдова система:

Дозо-зависима хипотония;

Не сенсibiliзира миокарда към аритмогенното действие на катехоламините и окситоцина.

Дихателна система:

Дозо-зависима респираторна депресия.

Бъбреци:

С изразена нефротоксичност.

Нервно-мускулни ефекти:

Намалява мускулният тонус;

Потенцира действието на мускулните релаксанти.

Централно-мозъчни ефекти:

Увеличава интракраниалното налягане;

Намалява мозъчния метаболизъм;

Увеличава мозъчния кръвоток;

Дилатира мозъчните съдове.

Противопоказания:

Може да бъде тригер за злокачествена хипертермия!

5. Енфлуран

Представява течност с етерна миризма, с точка на кипене 56,5 °С.

Кръвно-газово разпределение-1,9;

Разпределение мозък / кръв-1,4;

Разпределение мазнини / кръв-36;

МАК-1,68 %.

Метаболизъм: Една част от него се отделя посредством белите дробове, а друга претърпява чернодробно окисление и дехалогениране.

Ефекти:

Сърдечно-съдова система:

Слаб кардиодепресивен ефект;

Вазодилататор;

Тахикардия;

Аритмогенен ефект;

Сенсибилизира миокарда срещу ендогенните и екзогенни катехоламини.

Дихателна система:

Дихателна депресия (брадипнея).

Бронходилатативен ефект.

Бъбреци:

Намалява бъбречния кръвоток;

Намалява гломерулната филтрация;

Намалява диурезата.

Централно-мозъчни ефекти:

Увеличава мозъчния кръвоток;

Увеличава интракраниалното налягане;

Намалява мозъчния метаболизъм;

Повишава възбудимостта на ЦНС.

Нервно-мускулни ефекти:

Намалява мускулния тонус;

Потенцира действието на мускулните релаксанти.

Противопоказания:

Хиповолемия;

Малигнена хипертермия;

Епилепсия;

Бременност и др.

6. Десфлуран

Кръвно-газово разпределение-0,42 (Фиг. 20).

Разпределение мозък / кръв-1,3;

Разпределение мазнини / кръв-27.

Метаболизъм: Метаболизира се до органични флуориди и трифлуороцетна киселина.

Ефекти:

Сърдечно-съдова система:

Води до дозо-зависима хипотония;

Повишава сърдечната честота;

Липсва «Феномен на открадването».

Дихателна система:

Дихателна депресия;

Увеличава дихателната честота;

Предизвиква кашлица, ларингоспазъм и саливация.

Централно-мозъчни ефекти:

Увеличава мозъчния кръвоток;

Намалява мозъчния метаболизъм.

Нервно-мускулни ефекти:

Намалява мускулния тонус;

Потенцира действието на недеполяризиращите мускулни релаксанти.

Противопоказания:

Не се употребява за увод в педиатрията и неврохирургията;

Не се употребява при риск от възникване на злокачествена хипертермия.

МУСКУЛНИ РЕЛАКСАНТИ

Мускулните релаксанти са медикаменти блокиращи нервно-мускулното предаване. Намират широко приложение за провеждането на контролирана механична вентилация на белите дробове, създават условия за работа на хирургичния екип, особено при операции в гръдната и коремна кухини, използват се за намаляване на вътречерепната хипертензия, понижават потреблението на кислорода, обезпечават неподвижността на тялото при някои диагностични манипулации и др.

Известно е, че още през XVI век, южноамериканските индианци са използвали за лов и войни отровни стрели с кураре, които предизвиквали смърт с парализа на дихателната мускулатура.

По-късно, през 1942 година Harold Griffit публикува резултати след използването на пречистено кураре по време на анестезия. Заедно с Johnson за първи път използват Тубокурарин при извършването на апендектомия.

Миорелаксантите бързо завоюват достойно място в арсенала на анестезиологията и реанимацията.

Едва през последните години в резултат на пречистените и подобрени препарати, използването на мускулни релаксанти стана важен компонент в анестезията.

Така, през 1952 година Theselff и Folders заедно със своите сътрудници внедряват в клиничната практика Сукцинилхолина, който се явява революционен препарат в анестезиологията.

През 1967 година Baird и Reid първи съобщават за клиничното използване на синтетичния аминостероид Панкуроний. В началото на 80-те години се появяват два нови миорелаксанта със средна продължителност на действие-Атракурий и Векуроний.

В началото на 90-те години в САЩ започва използването на два нови релаксанта с удължено действие-Пипекуроний и Доксакурий. Освен това в арсенала на анестезиолозите се появява недеполяриращият миорелаксант, който хидролизира плазмената холинестераза (Мивакурий), и препаратът със средна продължителност на действие-Рокуроний.

Физиология на нервно-мускулното предаване:

Ацетилхолин (АцХ)- се явява невротрансмитер в нервно-мускулното предаване. Синтезира се от холин и ацетил-кофермент А с участието на холинацетилтрансферазата, като се складира във везикулите на нервните окончания.

Нервният импулс (потенциала на действие) предизвиква деполяризация на нервното окончание, което се съпровожда с освобождаването на АцХ. Деполяризацията и освобождаването на АцХ настъпват след влизането на калциевите йони в клетката на нервното окончание. Настъпването на потенциала на действие предизвиква преминаване на везикулите в активната зона разположена в аксоналната мембрана. В тези зони везикулите се сливат с мембраната и освобождават АцХ в синаптичната цепка.

Синаптичната цепка (пространството между нервните окончания в мускулната мембрана) има ширина около 60 нанометра. В нея се съдържа фермента ацетилхолинестераза, разграждаща АцХ след като изпълни своята роля, а именно предаването на нервния импулс в мускулите.

Този фермент (в по-високи концентрации) присъства и се складира в постсинаптичната мембрана. Холинът освобождаващ се при разрушаването на АцХ преминава пресинаптичната мембрана обратно за повторно използване в синтеза на АцХ.

В постсинаптичната мембрана в областта на синаптичната сгъвка се намират никотинови АцХ рецептори. Всеки рецептор се състои от пет субединици, две от които са идентични (α - субединици с молекулна маса 40 000 далтона). Останалите три субединици имат по-големи размери и се обозначават като β -, δ - и ϵ -субединици. В мускулите на плода вместо ϵ - субединица се намира γ -субединица. Всяка субединица представлява гликолизиран протеин (верига от аминокиселини). Рецепторите представляват своеобразни цилиндри, пронизващи мембраната и имащи в своя център канал – йонофор, който обикновено е затворен. Всяка α -субединица има на своята повърхност зона за свързване с АцХ, която също така е способна да се свързва и с нервно-мускулните блокери.

За активиране на рецептора, и двете α - субединици трябва да бъдат свързани. Това води до структурни изменения в рецепторния комплекс, което предизвиква отваряне на централния канал (йонофора) между рецепторите за кратко време – около една милисекунда.

При отворени йонни канали започва преминаване на катиони- натриеви, калиеви, калциеви и магнезиеви в съответствие с техният концентрационен градиент, т.е. калият и магнезият излизат от клетката, а калцият и натрият-влизат в нея. Основната промяна се изразява в приток на Na^+ (в зоната на крайната пластинка), с последващо излизане на K^+ .

Такова преместване на йони през голямо количество йонни канали, в крайна сметка понижава йонният потенциал в областта на крайната пластинка, водещо до нейната деполяризация и генерираща мускулен потенциал, който води до мускулно съкращение.

В състояние на покой трансмембранный потенциал съставлява около -90 мВ (заряда от вътрешната страна на мембраната е отрицателен). При нормални физиологични условия деполяризацията настъпва при понижаване на трансмембранный потенциал до – 50 мВ.

Всяка молекула АцХ участва в отварянето на един йонен канал само до момента на нейното бързо разрушаване от ацетилхолинестеразата. Молекулата на АцХ не взаимодейства с никакви други рецептори. Фактор, гарантиращ нервно-мускулното предаване се явява голямото количество освободен АцХ и количеството свободни АцХ- рецептори. Трябва да се отбележи, че АцХ се отделя повече отколкото трябва за започването на потенциала на действие в нервно-мускулното съединение. Количеството освободен АцХ обичайно значително превъзхожда минимума необходим за развитието на потенциала на действие. Някои заболявания нарушават процеса на нервно-мускулното предаване. Например при миастения синдром на Итън – Ламбърт се освобождава не достатъчно количество АцХ, а при миастения (*myasthenia gravis*) е налице понижен брой холинорецептори.

Фермента (специфична холинестераза) ацетилхолинестераза бързо хидолизира АцХ на оцетна киселина и холин. Края на йонния канал се затваря, което води до реполяризация на крайната пластина. Когато разпространението на потенциала на действие се прекрати, йонният канал на мембраната на мускулното влакно също се затваря. Калцият постъпва обратно в саркоплазмената мрежа и мускулното влакно се релаксира. За да бъде определен като „идеален миорелаксант“, той трябва да притежава някои свойства:

Да притежава висока активност;

Да има недеполяриращ механизъм на действие;

Да действа избирателно върху Н-холинорецепторите в скелетните мускули;

Да е с бързо начало на ефекта;

Да предизвиква кратковременен нервно – мускулен блок (не повече от 15 - 20 минути след еднократно въвеждане);

Да е налице липса на потенциране или кумулация при повторно въвеждане;

Да притежава незначителни странични ефекти (в това число минимален ефект на хистаминолиберация);

Да са налице ефективни антагонисти;

Да е устойчив при съхранение;

Фармакология на миорелаксантите:

Периферните мускулни релаксанти използвани в анестезиологията се делят на деполяриращи (конкурентни) и недеполяриращи (неконкурентни).

Деполяриращи мускулни релаксанти

От съвременните деполяриращи миорелаксанти в клиничната практика се използва Сукцинилхолин (Суксаметониум хлорид, Листенон).

Сукцинилхолинът (СХ) представлява четвъртично амониево съединение, състоящо се от две молекули АцХ свързани заедно.

Два четвъртични амониеви радикала $N^+ (CH_3)_3$ са способни да се свързват с всяка от α -субединиците на постсинаптичните АцХ-рецептори, като промяната в техният структурен строеж и отварянето на йонният канал са за по-продължителен период, в сравнение с молекулата на АцХ.

По този начин, въвеждането на Сукцинилхолина отначало води до деполяризация и мускулно съкращение, известно като фасцикуляция.

Необходимата доза сукцинилхолин, чрез която може да се постигне ендотрахеална интубация е 1,5 – 2 mg/kg.

Възстановяването от нервно-мускулния блок започва след 3-5 минути.

Трябва да се знае, че инхибиторите на холинестеразата, значително удължават I –ва фаза на деполяризация блок. Това може да се обясни с подтискането на ацетилхолинестеразата, което води до повишаване на концентрацията на ацетилхолина в нервните окончания, което допълнително стимулира деполяризацията.

На второ място, антихолинестеразните лекарствени препарати инхибират активността на псевдохолинестеразата, като по този начин се забавя хидролизата на Сукцинилхолина.

След първоначалното възбуждане под действието на Сукцинилхолина, Na^+ канали се затварят и не могат да се отворят отново, докато не настъпи реполяризация на крайната пластинка. Реполяризацията е невъзможна, докато миорелаксанта е свързан с холинорецепторите.

Такава блокада на нервно-мускулната проводимост се означава, като I-ва фаза на дополяризация блок. При свръх-високи дози дополяриращ миорелаксанти, започва да напомня за недеполяриращият блок. Този феномен се означава, като II-ра фаза на деполяризация блок.

Странични ефекти на деполяриращите мускулни релаксанти:

Мускулни болки – причина за появата им са фасцикулациите, които се появяват непосредствено след въвеждането на Сукцинилхолина.

Повишено вътреочно налягане – възниква в резултат на съкращението на околоочните мускули.

Хиперкалиемия – през 1959 година Paton установява, че при анестезия с Хаотан и въвеждане на Сукцинилхолин се наблюдава покачване на серумния K^+ с $0,05 \text{ mmol/l}$. Отново, като причина се посочват мускулните фасцикулации.

Злокачествена хипертермия;

Кардиоваскуларни разстройства.

Недеполяризиращи мускулни релаксанти

За разлика от депполяризиращите мускулни релаксанти, недеполяризиращите не променят структурната конформация на постсинаптичните ацетилхолинови рецептори и така не предизвикват мускулни фасцикулации след въвеждането им. Те се явяват в конкурентни взаимоотношения с ацетилхолина, като се свързват обратимо с една или две свободни α – рецепторни субединици. Развива се така нареченият конкурентен антагонизъм.

По този начин потенциала на крайната пластинка на нервно – мускулното съединение не достига прагово ниво, при което настъпва инициация на потенциала на действие и активация на сарколемата. В резултат на това не се наблюдава мускулно съкращение.

Недеполяризиращите мускулни релаксанти (без Мивакурия), не се хидролизират от ацетилхолинестеразата и псевдохолинестеразата. Прекъсването на тяхното действие се осъществява чрез намаляване на нивото на медикамента в зоната на крайната пластинка в резултат на неговата дифузия обратно в плазмата по концентрационният градиент. Въвеждането на антихолинестерзни препарати ускорява дифузията на миорелаксантите в плазмата и по този начин облекчават възстановяването на нервно-мускулната проводимост.

Характеристиките на недеполяризиращите мускулни релаксанти са:

1. Нервно-мускулна блокада. Настъпва след около 1-5 минути (значително по – бавно от депполяризиращите мускулни релаксанти).

2. Продължителността на нервно – мускулната блокада (при различните медикаменти), продължава от 15-60 минути.
3. Не предизвикват мускулни фасцикулации.
4. Нервно – мускулната блокада може да бъде преустановена с въвеждането на антихолинестеразни медикаменти.
5. Имат способността да кумулират.
6. И действието и елиминарането им от организма е в пряка връзка с функционалното състояние на черния дроб и бъбреците.

Според продължителността на действието им (продължителността на нервно – мускулният блок) се делят на:

Миорелаксанти с продължително действие (Тубокурарин, Панкуроний, Галамин и др.). Нервно – мускулният блок настъпва след около 3-6 минути. Продължителността на действието им е около 80- 120 минути.

Миорелаксанти със средна продължителност на действие (Векуроний, Рокуроний, Атракурий, Цисатракурий). Действието им настъпва около 2-2,5 минути и продължава около 45-90 минути.

Миорелаксанти с кратко действие (Мивакурий, Рапакуроний). Ефекта на Мивакурия настъпва след около 2 минути, а на Рапакурония настъпва след 1 минута. Продължителността на действие на Мивакурия е около 12 – 20 минути, а на Рапакурония – 25- 35 минути.

Според химичната си структура недеполяризиращите мускулни релаксанти се делят на:

Бензилхолинови съединения.

Тубокурарин хлорид (Кураре, d- тубокурарин)-amp / fl 30 mg / 10 ml; 1 ml= 3 mg.

Приготвя се от корените на Южноамериканското растение *Chondrodendron tomentosum*. Използвано е било от индианците в Южна Америка като отрова за върховете на стрелите им. Той е първият миорелаксант използван в клиничната практика.

Доза за интубация-0,5-0,6 mg / kg.

Доза за интраоперативна релаксация-0,15 mg / kg.

Атракуриум бензилат (Тракриум)-amp. 2,5 ml=2,5 mg; 5 ml=50 mg.

Използван е за първи път от Stenlake през 1951 година. Той установява, че четвъртичното амониево съединение се разрушава спонтанно при различни температури и различни нива на рН. Този феномен е познат повече от сто години, като Хофманова деградация.

Доза за интубация – 0,50 mg /kg.

Фракционирано въвеждане -0,15 -0,20 mg /kg.

Противопоказания – Миастения гравис, Синдром на Lamberd – Eaton, нервно – мускулни заболявания.

Мивакуриум хлорид (Mivcron) – amp. 5 ml= 10 mg.; 10 ml= 20 ml= 50 mg.

Хидролизира се от плазмената холинестераза. Той е хистаминолибератор.

Доза за интубация - 0,15 – 0,2 mg / kg.

Фракционирана доза – 0,05 – 0,1 mg / kg на 6- 12 минути.

Поради краткото си действие е подходящ в еднократната хирургия.

Аминостероидни съединения

Панкурониев бромид (Pavulon) – 0,2 % разтвор, 1 ml = 2 mg.

Бис – четвъртичен амин с продължително действие. Синтезиран през 1964 година от Hewett и Savage.

Притежава умерено изразен ваголитичен ефект. Стимулира симпатиковата нервна система, с което се свързва и наблюдаваното неблагоприятно повишение на сърдечната честота, артериалното кръвно налягане и сърдечния отговор. Продължителността на действието му е около 35 – 55 минути.

Доза за интубация – 0,07 – 0,1 mg / kg.

Начална доза – 0,05 mg / kg.

Поддържаща доза – 0,01 mg / kg.

Пипекурониум бромид (Arduan) – amp / fl = 4 mg суха субстанция. Той е аналог на Панкурония. В моликулата си съдържа две пиперазинови групи. Синтезиране за първи път през 1982 година в Унгария.

Продължителността му на действието му е около 35- 55 минути.

Доза за интубация – 0,01 – 1,02 mg / kg.

Поддържаща доза – 0,02 – 0,03 mg / kg.

Рокуроний (Rocuronium bromide, Esmeron) – amp. 5 ml / 50 mg ; amp. 10 ml / 100 mg.

Рокурониумът е със средна продължителност на действие, която зависи от степента на разграждането му в черният дроб и елиминацията му с жлъчката, което се обяснява с неговата липофилност. Продължителността на блока е около 30 -40 минути.

Доза за интубация – 0,6 mg / kg.

Поддържаща доза – 0,15 mg / kg.

АНТИХОЛИНЕСТЕРАЗНИ СРЕДСТВА (ИНХИБИТОРИ)

Тяхното действие е свързано с антагонизиране на действието на недеполяризиращите мускулни релаксанти и предизвиканата от тях мускулна релаксация.

Възстановяването на нервно – мускулното възбуждане може да се осъществи спонтанно, посредством физиологични механизми. Настъпва при постепенно натрупване на ацетилхолин и изместване (елиминиране) на нервно – мускулните блокери (релаксанти) от рецепторите.

ВАЖНО!!! Физиологичен антагонист на деполаризиращите релаксанти е холинестеразата.

Фармакологичните антагонисти възстановяват нервно – мускулното провеждане, чрез повишаване на синтезирането и складирането на ацетелхолина. Друг начин е чрез стимулиране на пресинаптичните мембрани, при което се освобождава по-голямо количество ацетилхолин и настъпва намаляване на разграждането му от холинестеразата.

Третият механизъм е, чрез освобождаване на рецепторите от мускулните релаксанти и последващото им свързване с естественият медиатор – ацетилхолин.

Медикаменти:

Неостигмин – Потиска холинестеразата, при което се натрупва голямо количество ацетилхолин. Създава се дисоциативен комплекс „ензим-инхибитор“ .

Доза – 0,04 mg/kg.

Успоредно се инжектира Атропин 0,2 mg за 1 mg Neostigmin.

Галантамин (Нивалин)

Притежава изразен централен ефект.

Доза – 0,5 mg/kg.

Също изисква предварително въвеждане на Атропин, особено при болни с брадикардия.

Производни на 4-аминопиридина: Pymadin

Доза-0,35 mg/kg.

Продължителността му на действие е около 100-120 минути.

Може да се използва комбинацията: 10 mg Pymadin + 10 mg Nivallin.

Пиридостигмин

Едрофониум

Клинична оценка за възстановен мускулен тонус:

Ефективно, спонтанно (с добър витален капацитет, минутен дихателен обем и максимално инспираторно налягане) дишане;

Възстановена двигателна активност;

Възстановени ларингеални и фарингеални рефлексии;

Възстановен тонус на шийната мускулатура с повдигане и задържане на главата за около една минута.

ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ

Опиоидите са всички производни на Опия, както естествените, така и полусинтетичните и синтетичните.

Тези медикаменти имат основно обезболяващо действие. Оказват своето влияние върху рецепторите на синаптичната мембрана като предизвикват възбуждане на антиноцицептивната система.

Опиоидите оказват влиянието си върху три вида рецептори в пре- и постсинаптичната мембрана:

- ***δ- рецептори*** (делта- или OP_1 рецептори). Съществуват ендogenous лигандини, които въздействат на тези рецептори-***левенкефалини*** и ***мегаенкефалини***.
- ***κ- рецептори*** (капа- или OP_2 рецептори). Стимулирането на този вид рецептори инхибира освобождаването на Допамина. Именно те са отговорни за формирането на „Синдрома на отнемане“.
- ***μ- рецептори*** (мю- или OP_3 рецептори). Биват два подвида: ***μ₁***- и ***μ₂***.

Техен агонист е ендogenous Морфин и Фентанил.

Основен алкалоид на опия е Морфина. Синтетичните производни имат подобна фармакокинетична активност.

Класификация:

Класификацията разделя опиоидните производни на пълни и частични агонисти, антагонисти и медикаменти със смесено действие. Това разделение се дължи на различната степен на въздействие върху рецепторите.

1. Агонистите са най-ефективни по отношение на рецепторите. Представители на тази група са: Морфин, Метилморфин, Метадон, Фентанил и др.

2. Частични агонисти- повечето са слаби лиганди. Свързват се само с някои рецептори и то нетрайно. Към тази група се отнася Бупренорфина.

3. Агонисти-антагонистите възбуждат един вид рецептори и инхибират други. Тази група е представена от: Пентазоцин, Буторфанол, Налбуфин.

4. Пълни антагонисти-Налоксон.

5. Медикаменти със смесено действие-Трамадол.

Съществува и друга, допълнителна класификация, разделяща пълните агонисти на:

- Производни на Фенантрена (Морфин, Метилморфина);
- Производни на Фенилпиперидина (Фентанил, Трамадол);
- Производни на Фенилхептиламина (Метадон).

Механизъм на действие на опиатите

Ноцицептивната система е отговорна за възприемането на значителни стимули, което е причина за възникването на различни увреди. Основният ѝ ефект е стимулиране на болката.

Механизмът на действие на опиоидните аналгетици се дължи на въздействието им върху опиоидните рецептори. В отговор на това въздействие, в синапсите се синтезира цАМФ, активират се K^+ -канални, а се блокират Ca^{2+} . Калият излиза извън клетките.

В резултат на хиперполяризацията, прагът на възбудимостта на ноцицептивната система се увеличава. Ако силата на въздействието е недостатъчна за преодоляване на този праг, болката не се усеща.

Ако болковият импулс преодолее прага на възбудимост, то пациента усеща болка, но емоционалната окраска не се променя. Болката е търпима и не измъчва болния. Това е още един от механизмите на действие на опиатите.

Блокирането на болковата проводимост води до намаляване или пълно елиминиране на болката.

Основни представители на наркотичните аналгетици

1. Морфин

Той е единственото естествено производно на опия. Отнася се към групата на силните опиоидни аналгетици. Основното му действие е свързано с:

- Елиминиране на хроничната болка;

- Отслабване на острата болка;
- Пододбряване на психичното възприятие към болката;
- Има седативен ефект.

Отрицателните свойства на Морфина са: сънливостта и еуфорията. Степента на възбудата зависи от това, колко често се прилага Морфина.

Той потиска дихателният център, намалява честотата на дихателните движения. Освен това, понижава налягането в малкия кръг на кръвообращението. Този негов ефект го прави приложим при болни с белодробен оток.

Морфина понижава артериално налягане. Това се дължи на вазодилатацията на периферните кръвоносни съдове и понижаване на сърдечната честота. Предизвиква повишен тонус на гладката мускулатура. За това е забранена употребата на Морфин при заболявания свързани с холестаза, т.к. това може да доведе до мускулен хипертонус на сфинктера на Оди.

Има подчертан еметичен ефект (възбужда центъра на повръщането).

В комбинация с барбитурати може да потисне дишането. Използва се за седация и облекчаване на болката.

Доза-0,02-0,05 mg / kg i.v.

Антидот-Налорфин!

2. Фентанил

Синтетичен опиоиден аналгетик, принадлежащ към групата на много силните аналгетици. Има 100 пъти по-силен ефект от Морфина, но е с 10 пъти по-кратко действие. Той притежава силно потискащо действие върху дишането и кръвообращението. Няма седиращ ефект. Има сходен с Морфина ефект по отношение на въздействието му върху гладката мускулатура, но за разлика от него еметичният му ефект е по-слабо изразен.

Доза-0,5-2,0 µg/kg i.v. на 2 часа.

Продължителността му на действие е около 2 часа.

3. Трамадол

Този медикамент има два механизма на действие: опиоиден ефект и неопиоиден ефект.

Той блокира залавянето на норадреналина и серотонина в синапсите на ЦНС, и по този начин потиска болката. Опиоидните потенциални ефекти върху стомашно-чревният тракт и дишането са слаби. Използва се за обезболяване при родилна болка, травма, онкологична болка и др.

Доза-50-100 mg/ 6 часа орално.

4. Лидол (Мепередин)

Има по-слаб аналгетичен ефект, който е и по-краткотраен в сравнение с този на Морфина. Притежава спазмолитичен ефект.

Доза- 50-100 mg i.m.

5. Trimeperidin (Promedol)

Четири пъти по-слаб от Морфина, но с минимален ефект върху дихателният център и гладката мускулатура.

6. Суфентанил

Представява агонист на μ - опиоидните рецептори. За разлика от Фентанила той има по-бързо настъпващ, но по-краткотраен аналгетичен ефект.

Доза-8 mcg / kg i.v.

7. Метадон

По-силен в сравнение с Морфина и с по-голяма продължителност на действие.

Развитието на наркотична зависимост настъпва по-бавно. Абстиненцията е по-слабо изразена в сравнение с Морфина. Това му качество позволява да се използва за елиминиране на токсичния ефект на опиатите и за лечение на наркотичната зависимост с хероин. Доза- 15-40 mg еднократно на ден.