



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
ФАКУЛТЕТ „ЗДРАВНИ ГРИЖИ“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Материал към Лекция № 4

ВЕНОЗНА АНЕСТЕЗИЯ И ВЕНОЗНИ АНЕСТЕТИЦИ.

ВИДОВЕ ВЕНОЗНА АНЕСТЕЗИЯ-

НЕВРОЛЕПТАНАЛГЕЗИЯ. ОПИОИДНИ

АНАЛГЕТИЦИ. УЧЕНИЕ ЗА БОЛКАТА

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 *C₅ 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.

1. 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 **pH-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 липорастворимост 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.

2. Метохексикал (Methohexital Sodium, Brial)

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% Метохексикал 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

1. 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 **GAMK-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.

2. 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 Мидазолам, 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.

Лоразепам и Мидазолам 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. Диазепам 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 Лоразепам, 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 Диазепам 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 Диазепам 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 Диазепам 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 Доза въвеждане	Доза
Диазепам	Премедикация	пер орално	0,2-0,5 mg/kg¹
	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

ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ

Опиоидите са всички производни на Опия, както естественните, 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 ендогенни 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: μ_1 - и μ_2 .

Техен агонист е ендогенният 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-Грамадол.

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

- **Производни на Фенантрена (Морфин, Метилморфина);**
- **Производни на Фенилпиперидина (Фентанил, Грамадол);**
- **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^+ -каналите, а се блокират Ca^{+} . 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, принадлежаш 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. Грамадол

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 (Мепердин)

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

Представлява 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.

НЕВРОЛЕПТАНАЛГЕЗИЯ (НЛА)

Невролептаналгезията е въведена за първи път през *1959 година от J.De Castro и Mundeller*.

В своята същност тя представлява венозна анестезия, при която се прилага мощен (силен) невролептик (Халоперидол, Дроперидол) и силен централен аналгетик (Фентанил).

В резултат се развива състояние на т.нар. „*минерализация*“ (болният става апатичен, безразличен, с моторна пасивност).

Приложение намира препарата **Таломонал** (1 ml= 2,5 mg Дроперидол+ 0,05 mg Фентанил).

Предимства на НЛА:

- Голяма терапевтична ширина;
- Стабилна хемодинамика;

- Дълбока аналгезия;
- Лесно техническо изпълнение;
- Понижава вътречерепно и вътреочно налягане;
- Има противошоково действие;
- Съществува надежден антидод (*Налорфин – антидод на Фентанила*);
- Липсва гадене и повръщане в следоперативния период;

Недостатъци на НЛА:

- Може да се наблюдава бронхоспазъм;
- Потискане на дишането;
- Екстрапирамидни нарушения;
- Бавен увод (около 15 минути) ;
- Мускулна ригидност;

Показание за прилагане на НЛА:

- Продължителни травматични, хирургични операции при болни с висок оперативен риск;
- При операции на главния мозък;
- За купиране на белодробен оток и лечение на кардиогенен шок.

Противопоказания:

- Изразена хиповолемия;
- Бронхиална астма;
- Психози;
- Екстрапирамидни нарушения.

Техника на изпълнения:

Премедикация;

- Атропин
- Бензодиазепини (Мидазолам– 0,1 – 0,15 mg/ kg ; Диазепам – 0,2 mg / kg)
- 1-2 ml i.m. (т.е 2,5 – 5 mg Дехидробензперидол и 0,05 – 0,1 mg Фентанил).

Увод:

Извършва се бавно след преоксигенация. Въвежда се Таломонал интравенозно в доза 4 -10 ml.

Поддържане на анестезията се осъществява чрез фракционирано инжектиране на Фентанил – 1 ml – 2 ml през 30 минути.

ВАЖНО!!! НЛА се извършва само при строг интра – и следоперативен мониторинг на основните жизнени показатели.