

Клинико-физиологическое обоснование неингаляционной анестезии

К.А. Сидорова, д.б.н., профессор, О.А. Драгич, д.б.н., профессор, О.А. Балабанова, аспирант, ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья

Неингаляционная анестезия — это вариант анестезии, при котором анестетики вводятся в организм внутривенно, внутримышечно, ректально и т.д.

Главными достоинствами данного вида анестезии являются: отсутствие раздражения слизистой дыхательных путей, быстрое введение в анестезию; техническая простота оснащения, что позволяет проводить данную манипуляцию в условиях, не приспособленных для ингаляционной анестезии, это имеет важное значение при экстренных случаях.

При внутривенной инъекции препарат полностью поступает в системный кровоток, быстро распределяется по организму и эффект от его действия наступает практически мгновенно [1].

При связывании лекарственного препарата с белком плазмы он становится для поглощения органом недоступен, независимо от интенсивности кровотока. Когда концентрация препарата в плазме снижается, некоторое количество его покидает хорошо васкуляризованные ткани и поступает для поддержки равновесия в кровоток. Это перераспределение приводит к прекращению действия многих анестетиков. Если же насытить препаратом слабо васкуляризованные ткани, то перераспределения не произойдет, и окончание эффекта препарата будет определяться элиминацией. Перед очищением организма от анестетика происходит преобразование лекарственного вещества, т.е. биотрансформация. Конечные продукты метаболизма обычно водорастворимые и неактивные, что обеспечивает через почки их экскрецию. Печень является главным органом биотрансформации, которая протекает в две фазы. Реакции I фазы — это окисление, восстановление или гидролиз, в ходе чего молекула лекарственного средства становится более полярной. В реакциях II фазы — реакции конъюгации — к молекуле лечебного средства присоединяется молекула эндогенного вещества [2–4].

Скорость элиминации лекарственного вещества в результате его биотрансформации — это печёночный клиренс, зависящий от кровотока и фракции препарата, поглощаемого из крови печёночной тканью. Свободные лекарственные вещества легко проходят через клубочковый фильтр почек. Неионизированная фракция препарата реабсорбируется в почечных канальцах, а ионизированная — выделяется с мочой.

Почечная недостаточность оказывает влияние на фармакокинетику многих лекарственных

веществ, изменяя объём распределения, степень связывания с белками и почечный клиренс. От экскреции с желчью зависит элиминация относительно небольшого количества лекарственных средств, потому что в кишечнике они большей частью реабсорбируются и выводятся с мочой [5].

Материал и методы исследования. В ветеринарных клиниках более активно используют общие анестетики — золетил и пропофол, поэтому предметом исследования нами были выбраны данные неингаляционные препараты.

Золетил относится к группе диссоциативных анестетиков, не вызывает кардиореспираторной депрессии и не оказывает токсического влияния на печень и почки, сохраняя при этом ларингеальный, фарингеальный и пальпебральный (моргательный) рефлекс. Его можно использовать для беременных и новорождённых животных и применять как средство для общей анестезии у всех видов животных и птиц. Но при использовании золетила у кошек препарат не связывается с белками плазмы крови и быстро выводится почками с мочой, поэтому доза для кошек должна быть на 20–30% больше, нежели для собак, а продолжительность анестезии соответственно на 30–35% будет меньше.

Действующие вещества золетила метаболизируются в печени и выводятся с мочой. Для премедикации применяют препараты-ваголитики (атропин в дозе 0,04 мг/кг), это связано с необходимостью блокировать влияние блуждающего нерва на сердечно-сосудистую систему.

Пропофол — внутривенный анестетик короткого действия, используемый как для индукции, так и для поддержания общей анестезии. Он не обладает кумулятивными свойствами, поэтому пробуждение даже после длительной инфузии препарата наступает очень быстро как у человека, так и у животных большинства видов. При поступлении в организм пропофол в значительной степени (до 98%) связывается с белками плазмы крови. Метаболизируется в печени и вне её. Метаболиты выделяются почками. Перед введением пропофола следует вводить антихолинергические средства во избежание брадикардии [6].

Объектом для исследований фармакокинетических свойств препаратов послужили кошки и собаки разных пород и беспородные, различного пола и возраста, которым назначалась общая анестезия для проведения хирургических вмешательств. Всего была исследована схема общей анестезии у 19 кошек и у 22 собак. Во время операции проводился контроль за входом животного в наркоз, мониторинг его ЧСС, АД и наблюдение за выходом из состояния общего наркоза.

Для разбора ФК механизма при неингаляционной анестезии были подобраны животные, прошедшие доплерографическое исследование ренальной гемодинамики с помощью УЗИ-аппарата. Расчёты выполняли на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel 2010.

В работе были рассмотрены линейные модели, формализуемые ею процессы, описываются кинетическими уравнениями первого порядка, т.е. соблюдаются условия пропорциональности между скоростью переноса препарата из одного компартмента в другой и его количеством в этих компартментах.

Результаты исследования. В процессе исследования у части животных после общей анестезии установлено снижение ЧДД, поэтому была проведена процедура по подаче кислорода в дыхательные пути пациентов при помощи оксигенатора. Снижение температуры тела восстанавливали путём процедур с грелками. После проведения лечебных манипуляций под общим наркозом у всех животных клинические показатели были в норме, не наблюдалось летального исхода.

Простейший вариант линейного моделирования — это однокамерная модель ФК лекарственного препарата. Однокамерная модель изменяет свой вид в зависимости от способа введения фармакологического средства. Первая из них, наиболее простая, предусматривает мгновенное поступление всего препарата непосредственно в камеру при внутривенном введении. Во второй модели учитываются характеристики всасывания препарата из места введения, определяющие константу скорости поглощения препарата.

Внутривенное введение (в/в) фармакологических средств является эталоном характеристик введения, распределения и удаления препаратов из организма. При данном введении лекарственные препараты поступают в организм через внутривенный катетер и начинают действовать практически мгновенно. Катетер можно ввести в любую поверхностную вену. Наиболее часто используемые вены — головная (подкожная) вена (*v. cephalica*), медиальная и латеральная вена сафена (*v. saphena medialis et lateralis*) [7].

Состояние животных в период ОА с точки зрения ФК оценивали с помощью специальных фармакокинетических переменных — объём распределения и клиренс препарата. При исследовании влияния лекарственных препаратов на организм животных рассматривали однокамерную модель.

Концепция клиренса организма считается неотъемлемой частью фармакокинетического механизма при применении любого лекарственного средства.

Физиологический клиренс определяет способность организма к элиминации препарата. Таким образом можно выяснить, как скорость удаления

препарата из организма влияет на зависимость концентраций ЛП от времени. Удаление неизменного ЛП из организма осуществляется в основном через дыхательные пути, а также с почками и с желчью путём метаболизма молекул лекарства в печени.

Эффективность удаления ЛП одним из фильтрующих органов можно представить с помощью параметра — экстракционное отношение, которое равно доле препарата, удаляемого из плазмы за одно прохождение препарата через рассматриваемый орган [8].

Нами были изучены животные, подвергнутые доплерографическому исследованию ренальной гемодинамики с помощью УЗИ, результат которого выражен в пульсационном индексе (ПИ), и затем прошедшие неингаляционную анестезию в целях оказания лечения.

Среднее арифметическое значение дозировок золетила, которые применяли кошкам, составляло 6,24 мг/кг, ПИ — 0,79; для собак средняя дозировка золетила составляла 9,61 мг/кг, значение ПИ — 1,3. Среднее арифметическое дозировок пропофола, которые применяли кошкам, было равно 5,05 мг/кг, ПИ — 0,86, для собак средняя дозировка пропофола составляла 6,75 мг/кг, а показатель ПИ — 0,76.

Полученные данные по расчёту экстракционного отношения и по физиологическому определению клиренса объединили.

Показатели объёма распределения внутривенных анестетиков варьировали между кошками и собаками. В среднем объём распределения на одну кошку анестетика золетила составлял 0,078 мг/кг, а гипнотика пропофола — 0,056 мг/кг. У собак средний объём распределения золетила был равен 0,107 мг/кг, а пропофола — 0,075 мг/кг. Дозировка для анестезии собак была больше, чем для кошек. Это объясняется тем, что у представителей псовых значительно больше масса тела. В обоих случаях у пропофола оказался меньше объём распределения в организме, чем у золетила. Это действие связано с мгновенным перераспределением и быстрым физиологическим клиренсом пропофола. Анестезия от данного анестетика наступает примерно через одну минуту, а выход из наркоза в среднем занимает от 5 до 10 мин, что значительно разнится с аналогичными показателями у золетила. Примерное время наркоза золетилем занимает от 1 до 7 мин, а выход из наркоза занимает от 30 до 60 мин, что связано с более длительным перераспределением внутривенного анестетика и с продолжительным физиологическим клиренсом.

Среднее значение элиминации при неингаляционной анестезии у кошек золетилем составляло 0,49 мл/ч, пропофолом — 0,65 мл/ч, у собак физиологический клиренс при внутривенной анестезии золетилем составлял 0,84 мл/ч, пропофолом — 0,55 мл/ч. Физиологический клиренс при применении золетила у кошек был ниже, чем при

использовании пропофола, а у собак, наоборот, элиминация золетила была выше, чем пропофола.

Таким образом, организм у кошек в среднем очищается на 0,16 мл/ч быстрее при внутривенной анестезии пропофолом, чем золетилем, а у собак физиологический клиренс быстрее при использовании золетила на 0,29 мл/ч, чем при наркозе пропофолом.

Полученные данные о дозировках исследованных неингаляционных анестетиков связаны с физиологическими отличиями организма у двух видов животных – кошек и собак. Также следует учитывать, что перед введением животных в тотальную внутривенную анестезию проведена премедикация для подготовки организма к операции. По внутривенному катетеру вводили антигистаминные препараты (димедрол – 1% в дозе 10 мг/кг), а также холинолитики (атропина сульфат – 0,1% в дозе 0,04 мг/кг), разведённые 1:5 физиологическим раствором натрия хлорида – 0,9%.

В связи с особенностями организма семейства кошачьих золетил не связывается с их белками крови и поэтому выводится из организма довольно быстро, но уступает по скорости пропофолу. У собак элиминация золетила длится дольше, чем при использовании пропофола. Концентрация пропофола в плазме после введения быстро снижается в основном за счёт перераспределения пропофола из мозга и других хорошо васкуляризованных тканей в органы с менее интенсивным кровоснабжением. Нами зарегистрирован более быстрый выход из внутривенного наркоза пропофолом у животных, страдающих ожирением [10].

Фармакокинетика при применении любых лекарственных препаратов, помимо анестетиков, объясняет, что происходит с препаратом в организме, тогда как фармакодинамика описывает механизмы, за счёт которых препарат оказывает свое действие на организм. Таким образом, в каждом отдельном случае эффект лекарственного средства будет зависеть от его ФК и ФД характеристик.

Внутривенный наркоз обладает однофазной фармакокинетической моделью, которая характеризуется мгновенным поступлением лекарственных препаратов в кровь и поэтому реакция на анестетик наступает мгновенно [9].

Для любого вида анестезии нужно соблюдать определённые требования, от которых непосредственно зависит фармакокинетическая характеристика. При неингаляционном наркозе ветеринарному врачу всегда следует иметь под рукой ампулу антиседана, адреналина или кофеина в случае внезапного прекращения сердечной или

дыхательной деятельности у животного. Данные явления возможны при даче завышенной дозировки анестетика либо при индивидуальной чувствительности организма к определённым наркотическим средствам.

Выводы. Исследуемые анестетики (золетил и пропофол) не претерпевают в организме никаких изменений, а значит не происходит образования соединений, вредных или опасных для органов и тканей. Средства для внутривенного наркоза безопасны, замечен только более затяжной выход из наркоза, чем после ингаляционной анестезии. При выборе наркоза в первую очередь нужно исходить из видовых особенностей животного, учитывать индивидуальную особенность организма, вид хирургического вмешательства. Фармакокинетические параметры используемого анестетика зависят от особенностей поглощения молекул лекарственных препаратов из места введения, от характера их распределения в органах и тканях и от способа выведения анестетика из организма.

На основании проведённого исследования дано клинико-физиологическое обоснование неингаляционной анестезии животных в целом и отдельных анестетиков – золетила и пропофола, используемых в ветеринарной практике.

Литература

1. Антимирова А.А., Скосырских Л.Н. Сравнительная характеристика анестетиков // Актуальные вопросы науки и хозяйства: новые вызовы и решения. 2017. С. 265–269.
2. Бадрызлова А.А., Скосырских Л.Н. Анестезия зоопарковых животных // Актуальные вопросы науки и хозяйства: новые вызовы и решения. 2017. С. 269–273.
3. Краснолобова Е.П. Оценка клинической эффективности тримебутина при хроническом гастрите у мелких домашних животных // Материалы национальной научной конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов СПб ГАВМ. СПб., 2018. С. 57–59.
4. Маслова Е.Н. Отиты и дерматиты наружного слухового прохода у мелких домашних животных / Е.Н. Маслова, К.А. Сидорова, О.А. Драгич [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. С. 612.
5. Королев Б.А. Фармакология: курс лекций. ТГСХА. Тюмень, 2007. 193 с.
6. Корнюшенков Е.А. Фармакодинамические эффекты Пропофола при использовании у собак и кошек // VetPharma. 2011. № 1. С. 45–51.
7. Сидорова К.А. Физиологическое обоснование ингаляционной анестезии животных / К.А. Сидорова, О.А. Драгич, Т.А. Юрина [и др.] // Научная жизнь. 2018. № 12. С. 189–197.
8. Сидорова К.А., Череменина Н.А., Краснолобова Е.П. Информативность лабораторных показателей при гепатопатиях животных // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2018. № 4 (72). С. 254–257.
9. Сидорова К.А. Гематология животных: учебное пособие / К.А. Сидорова, М.В. Калашникова, С.А. Пашаян [и др.]. Тюмень, 2015. 35 с.
10. Kozlova S.V. Analysis of the etiological structure of subclinical mastitis in the south of the tyumen region / S.V. Kozlova, E.P. Krasnolobova, S.A. Veremeeva // Advances in Social Science, Education and Humanities Research. 2018. P. 1675–1682.