

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАРИАНТОВ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Экспериментальное изучение свойств мышечных релаксантов производится только под общей анестезией с ИВЛ. В то же время недостаточно данных о способах премедикации и вводимой анестезии у животных в условиях эксперимента. Для анализа различных способов премедикации и вводимой анестезии у животных в ходе изучения эффективности мышечных релаксантов в исследование было включено 320 собак массой тела от 5 до 35 кг и 50 кошек. За 40 минут до вводимой анестезии проводилась неспецифическая премедикация, заключающаяся во внутримышечном введении фармакологических препаратов. Вводная анестезия проводилась с использованием ингаляционных и неингаляционных анестетиков.

В ходе исследования было установлено, что у животных оптимальна методика премедикации, включавшая сочетание наркотического анальгетика, М-холинблокатора и антигистаминного препарата. Эффективна методика вводимой анестезии с использованием барбитуратов, пропофола, кетамина, ингаляционных анестетиков.

Ключевые слова: *общая анестезия, анестезия у животных, экспериментальная анестезиология, премедикация, вводная анестезия.*

O.B. Pavlov, S.S. Gratchev

EFFICIENCY OF VARIANTS OF ANESTHETIC MANAGEMENT EXPERIMENTAL ANIMALS

Experimental study of the properties of the muscle relaxants made only under general anesthesia with mechanical ventilation. At the same time, the lack of data about how premedication and induction of anesthesia in animals under experimental conditions. To analyze the various ways premedication and induction of anesthesia the animals during the study of the effectiveness of muscle relaxants in the study included 320 dog weighing 5 to 35 kg and 50 cats. 40 minutes before the induction of anesthesia was carried out non-specific premedication, consisting of intramuscular administration of pharmacological agents. Induction of anesthesia was conducted with the use of inhaled and noninhaled anesthetics.

In the study, it was found that the optimal method of sedation of animals, which included a combination of a narcotic analgesic, M-cholinergic antagonists and antihistamine drug. Effective method of induction of anesthesia with the use of barbiturates, propofol, ketamine, inhalational agents.

Key words: *general anesthesia, anesthesia in animals, experimental anesthesiology, premedication, induction of anesthesia.*

Периферические мышечные релаксанты — вещества, избирательно блокирующие передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах скелетных мышц [5,6]. Значение периферических миорелаксантов в комплексе современной анестезии и интенсивной терапии трудно переоценить. Впервые с их помощью анестезиологи получили возможность направленной регуляции определенной функции организма, что явилось не только одним из новых тактических приемов, но и позволило также пересмотреть принципиальные взгля-

ды на общую анестезию [5,15,16]. Появилась возможность и целесообразность ведения наркоза на поверхностном уровне, а также условия для применения ИВЛ, что позволило выявить чрезвычайно важную роль управления газообменом во время операции. Таким образом, были заложены основы прогрессивной концепции многокомпонентности анестезии. Миорелаксанты заняли прочное положение в анестезиологии, и, в настоящее время, вряд ли можно представить современную общую анестезию без их применения.

Расслабление скелетных мышц, достигаемое с помощью миорелаксантов, составляет один из основных компонентов комбинированной анестезии [1,2]. В настоящее время четко определены основные показания к применению миорелаксантов в клинике. Их применяют при хирургических вмешательствах в комбинации с наркотическими анальгетиками и общими анестетиками, не обеспечивающими достаточного расслабления скелетной мускулатуры; при операциях на органах грудной полости с искусственной вентиляцией легких; для расслабления мускулатуры при проведении интубации трахеи и эндоскопических манипуляций, вправлении вывихов, репозиции отломков костей; при глубоких расстройствах газообмена различной этиологии для выключения спонтанного дыхания и обеспечения условий для проведения искусственной вентиляции легких; при гипотермии для устранения дрожи в период охлаждения и последующей ригидности мышц во время операции; для купирования судорожного синдрома при эклампсии, эпилепсии [5,14].

В процессе создания новых, более совершенных миорелаксантов используют разнообразные методы исследования. Миопаралитическую активность миорелаксантов исследуют на различных животных и на их нервно-мышечных препаратах. Изучение эффекта мышечных релаксантов проводят на животных в условиях общей анестезии, а также после децеребрации [6,9]. Чувствительность к миорелаксантам у человека наиболее близка к таковой у кошки, а продолжительность действия наиболее близка к таковой у собаки, поэтому, именно эти животные используются на заключительном этапе исследования миорелаксантов перед их клиническими испытаниями [7,8,14]. Более существенная информация о фармакодинамических эффектах миорелаксантов может быть получена на экспериментальных животных в условиях наркоза [14]. В настоящее время запрещено проведение исследований на животных в условиях тотальной миорелаксации без адекватной анестезии [9,17]. Изучение фармакологических эффектов миорелаксантов на собаках требует проведения надежной защиты (общей анестезии) от агрессивных факторов внешней и внутренней среды, ИВЛ, контроля за жизненно-важными функциями организма [10,11,13]. Погрешности при проведении ИВЛ — необеспечение проходимости дыхательных путей, неадекватные параметры ИВЛ (дыхательный объем и минутный объем дыхания) — отрицательно сказываются на результатах экспериментов и приводят к гибели животного [3,4,12]. В доступной литературе этот вопрос освещен недостаточно, что и послужило основанием для написания данной статьи.

Цель работы: повышение эффективности и безопасности методов общей анестезии у экспериментальных животных при изучении действия мышечных релаксантов.

Задачи исследования: анализ различных способов премедикации и вводной анестезии у животных в ходе изучения эффективности мышечных релаксантов.

Материал и методы

Лабораторные исследования миорелаксирующих свойств соединений бис-четвертичных аммониевых солей амидов дикарбоновых кислот проводились на базе лаборатории физиологии и экспериментальной патологии ЦНИЛ БГМУ. В настоящее исследование было включено 320 здоровых, прошедших 10-дневный карантин, собак обоего пола массой тела от 5 до 35 кг и 50 кошек. Подготовка животных начиналась с лишения их пищи за 24 часа до эксперимента. Прекращалось кормление с целью опорожнения желудка и кишечника, что предотвращало возможные осложнения (рвота, регургитация и аспирация желудочного содержимого в дыхательные пути). За 40 минут до начала вводной анестезии проводилась неспецифическая премедикация, заключающаяся во внутримышечном введении фармакологических препаратов, с целью обезболивания, седации и

устранения вагусных эффектов [7]. В качестве препаратов для премедикации применялись М-холиноблокаторы, опиоидные анальгетики, антигистаминные препараты. Вводная анестезия проводилась с использованием ингаляционных и неингаляционных анестетиков.

После проведенной неспецифической премедикации животные поступали в операционную в спокойном состоянии, фиксировались на операционном столе в положении лежа на спине. В условиях асептики и антисептики производились следующие манипуляции: пунктировалась и катетеризовалась вена конечности, производился забор крови для биохимических исследований, начиналась инфузия коллоидно-кристаллоидных растворов и глюкозы, накладывались электроды для записи ЭКГ и миограммы.

Вводный наркоз осуществлялся неингаляционными или ингаляционными общими анестетиками. Эффективность вводной общей анестезии определяли по клиническим критериям. Если период вводного наркоза протекал гладко (без выраженного возбуждения и осложнений), быстро развивалась хирургическая стадия наркоза (в течение 30-60 сек), вводная анестезия считалась хорошей. В случае выраженного возбуждения, появления различных осложнений в виде рвоты, нарушения сердечного ритма, замедления наступления хирургической стадии наркоза вводная анестезия считалась недостаточной.

Применялась следующая методика обеспечения проходимости дыхательных путей, проведения адекватной ИВЛ и контроля за животными (собаками и кошками) во время ИВЛ [9,12]: через 40 мин после неспецифической премедикации животное укладывалось на операционный стол в положении на спине и фиксируется. Проводилась пункция и катетеризация подкожной вены бедра и с целью вводной анестезии внутривенно вводился тиопентал натрия 5,08 мг/кг до наступления хирургической стадии наркоза, затем дитилин 0,3 мг/кг. Через 40 с проводилась интубация трахеи под прямой ларингоскопией у собак с массой тела до 10 кг эндотрахеальной трубкой N-7,5; с массой тела 11-20 кг – эндотрахеальной трубкой N-9,0; с массой тела свыше 20 кг – эндотрахеальной трубкой N-11,0 с раздувной манжеткой. Кошки массой тела 2-4 кг интубировались эндотрахеальной трубкой N-3,0 без раздувной манжетки. ИВЛ проводится респиратором МК-1 воздушно-кислородной смесью (содержание кислорода во вдыхаемой смеси до 50%) в режиме нормовентиляции. Дыхательный объем в мл у собак рассчитывается, исходя из их массы тела:

- с массой тела до 8 кг – кг умножаются на 20;
- с массой тела от 8 до 14 кг – кг умножаются на 15;
- с массой тела от 14 до 25 кг – кг умножаются на 12;
- с массой тела свыше 25 кг – кг умножаются на 10;
- Дыхательный объем в мл у кошек рассчитывался умножением кг на 10.

Контроль за адекватностью ИВЛ проводился по цвету видимых слизистых оболочек (язык – розовый), давлению на вдохе (по манометру респиратора давление в пределах 8-12 см. вод. ст.), экскурсии и аускультации грудной клетки (дыхательные шумы проводились одинаково с обеих сторон), кардиомониторингу (стабильность показателей: числа сердечных сокращений, артериального давления, отсутствие признаков гипоксии и ишемии на ЭКГ), показателям КОС смешанной крови (стабильность показателей КОС).

Глубина анестезии определялась клинически (по уровню АД, по частоте пульса, форме и реакции на свет зрачка, выраженности ресничного и роговичного рефлексов). Фармакологические свойства миорелаксанта изучались акселерометрически на фоне третьей стадии наркоза, поддерживаемой различными сочетаниями ингаляционных и неингаляционных общих анестетиков. Скорость развития нервно – мышечной блокады, длительность миоплегии, ско-

Таблица 1. Различные варианты неспецифической премедикации и их эффективность

Варианты премедикации			
Порядковый номер	Лекарственный препарат	доза (мг/кг, M±SD)	Эффективность
1	Морфин	3,35±1,02	недостаточная
2	Скополамин	0,5±0,01	недостаточная
3	Метацин	0,13±0,02	недостаточная
4	Дипразин	2,3±0,5	недостаточная
5	морфин атропин	2,02±0,7 0,08±0,02	хорошая
6	Морфин Дипразин	2,3±0,4 6,4±1,05	недостаточная
7	Морфин Димедрол	2,27±0,91 0,86±0,07	хорошая
8	Морфин Димедрол Атропин	3,0±0,94 1,0±0,07 0,14±0,08	хорошая
9	промедол атропин	3,11±0,09 0,05±0,01	хорошая
10	Промедол Скополамин	3,33±0,92 0,04±	хорошая
11	Промедол Диазепам	2,7±0,04 1,1±0,07	хорошая
12	Фентанил	0,02±0,001	недостаточная
13	Промедол Димедрол Атропин	2,85±0,05 2,25±0,1 0,05±0,004	хорошая
14	фентанил атропин	0,005±0,001 0,053±0,04	недостаточная
15	Фентанил Дроперидол Скополамин	0,015±0,001 1,0±0,02 0,05±0,002	недостаточная
16	Анфин Атропин	0,31±0,02 0,38±0,03	хорошая
17	Буторфанол Атропин	0,03±0,004 0,07±0,002	недостаточная

рость восстановления нервно – мышечной проводимости регистрировались с помощью электромиографа, а также акселерографа. Для этой цели проводилось чрезкожное раздражение локтевого нерва животного супрамаксимальными ритмичными прямоугольными стимулами продолжительностью 0,5 – 1,0 мс, которое наносилось как одиночными (10 – 20 стимулов в 1 мин), так и короткими сериями с регистрацией сокращений мышц пальца.

Результаты и обсуждение

Эффективность премедикации оценивали по клиническим признакам. Если животное поступало в операционную в сонном состоянии, слабо реагировало на фиксацию на операционном столе и катетеризацию периферической вены, не отмечалось саливации, третья стадия наркоза развивалась без возбуждения, то эффект премедикации считали хорошим. Если у животного отмечались проявления возбуждения, реакция сопротивления при укладке и фиксации на столе и внешние раздражители, то эффект премедикации определялся как недостаточный (табл. 1.).

Хороший эффект премедикации наблюдался у 290 собак из 320 (90,1%) и 32 из 50 кошек (64%).

Вводная анестезия осуществлялась неингаляционными и или ингаляционными общими анестетиками. Эффективность

вводной общей анестезии определяли по клиническим критериям. Если период вводной анестезии протекал гладко (без выраженного возбуждения и осложнений), быстро развивалась хирургическая стадия наркоза (в течение 30-60 сек), вводная анестезия считалась хорошей. В случае выраженного возбуждения, появления различных осложнений в виде рвоты, нарушения сердечного ритма, замедления наступления хирургической стадии наркоза вводная анестезия считалась недостаточной. Варианты использовавшегося вводного наркоза, дозировки анестетиков и оценка эффективности представлены в табл. 2.

Эффективной вводная анестезия была у 297 собак из 320 (93%) и 37 из 50 кошек (74%).

Таким образом, можно признать эффективной схему премедикации, включавшую: морфин с атропином, с димедролом, сочетание трех указанных препаратов, сочетание атропина с промедолом, со скополамином, а также сочетание промедола с дазепамом. Также считаем целесообразным у животных в эксперименте методику премедикации включающую атропин, димедрол и промедол, а также атропин и анфин в указанных выше дозировках. В описанной группе была неэффективна премедикация одним препаратом: морфином, метационом, дипразином, фентанилом в указанных дозировках, а также сочетанием нескольких препаратов – морфина с дипразином,

Таблица 2. Различные варианты вводной анестезии и их эффективность

Варианты вводной анестезии			
№ п/п	Лекарственный препарат	доза (мг/кг, в/м) M±SD	Эффективность
1	Тиопентал натрия	8,77±1,07	хорошая
2	Тиопентал натрия Фентанил	5,05±2,37 0,011±0,0008	хорошая
3	Тиопентал натрия Фентанил Дроперидол	4,85±2,85 0,009±0,003 0,26±0,06	хорошая
4	Галотан	1,6±0,05 об%	хорошая
5	Пропофол	2,6±0,7	хорошая
6	Кетамин	17,3±12,1	хорошая
7	Кетамин Диазепам	5,22±1,44 0,33±0,05	хорошая
8	Диэтиловый эфир	8,9±0,9 об%	недостаточная
9	Закись азота с кислородом (N ₂ O + O ₂)	2 : 1	недостаточная

фентанила с атропином, буторфанола с атропином, фентанила с дроперидолом и скополамином в описанных дозировках.

Следует признать эффективными следующие варианты вводной анестезии у животных в эксперименте при изучении свойств мышечных релаксантов: тиопентал натрия в моноварианте, сочетание тиопентала натрия с фентанилом, а также с фенанилом и дроперидолом в указанных выше дозировках. Также была эффективна вводная анестезия пропофолом, кетамином, ингаляционным анестетиком галотаном, а также сочетанием внутривенного введения кетамина и диазепама. Была неэффективной индукция диэтиловым эфиром (в настоящее время не применяется даже в условиях эксперимента), а также закисно-кислородной смесью в соотношении 2:1.

Выводы

1. Следует признать эффективной в условиях эксперимента методику премедикации у собак и кошек, включающую сочетание наркотического анальгетика, М-холиноблокатора и антигистаминного препарата, а также сочетание опиатов с бензодиазепинами.

2. В описанной группе животных была эффективна вводная анестезия барбитуратами, пропофолом, кетамином, ингаляционным анестетиком, а также сочетание барбитуратов с фентанилом и дроперидолом, кетамина с бензодиазепинами.

3. Описанный вариант оптимизированной премедикации и вводной анестезии, заключающееся в простой и надежной методике, может широко применяться у собак и кошек при проведении различных оперативных вмешательств и манипуляциях, как с научно-исследовательскими, так и лечебными целями.

Литература

1. Богданов, А.А. Тенденция развития новых лекарственных средств в анестезиологии. // <http://www.Rusanesth.com>.
2. Изучение нового отечественного миорелаксанта дитолония в эксперименте / А.С. Захаревский, О.Т. Прасмыцкий, Л.А. Мелентович, О.Б. Павлов // Актуальные вопросы искусственной вентиляции легких» Матер. Международная конф. врачей-анестезиологов.- Мн., 1997.-С.16-18.
3. Изучение миорелаксирующей активности в ряду бисчетвертичных аммониевых солей амидов дикарбоновых кислот. / Л.А. Мелентович, А.С. Захаревский, Э.А. Хиониди, А.Н. Буянова, О.Б. Павлов, Н.Д.

Таганович / Матер. конф., посвященной 25-летию ЦНИЛ БелГИУВ. Минск, 1997. Кн. 1. С. 195-197.

4. Искусственная вентиляция легких у животных / О.Т. Прасмыцкий, О.Б. Павлов, Э.А. Хиониди / Актуальные вопросы искусственной вентиляции легких. Матер. Международная конф. врачей-анестезиологов. – Мн., 1997. – С. 58-59.

5. Лекманов, А.У. Мышечные релаксанты в практике анестезиолога-реаниматолога. – Смоленск: Альфа-Принт, 1995.

6. Новые миорелаксанты. (химия, фармакология, клиника) / Под ред. Д.А. Харкевича.- М.: Медицина.- 1983.- 272 с.

7. Павлов, О.Б. Влияние неспецифической премедикации на фармакологические свойства нового отечественного недеполяризующего миорелаксанта периферического действия дитолония. Матер. 4-го съезда анестезиологов – реаниматологов РБ. Гродно, 2000. С. 83.

8. Павлов, О.Б., Прасмыцкий О.Т., Захаревский А.С. Изучение фармакологических свойств новых отечественных миорелаксирующих препаратов. Матер. пленума анестезиологов-реаниматологов РБ. МН., 1999. С. 73-74.

9. Павлов, О.Б., Прасмыцкий О.Т., Мелентович Л.А., Хиониди Э.А. Проведение анестезиологического пособия у экспериментальных животных. Методические рекомендации МЗ РБ. Мн., 1999.

10. Павлов, О.Б. Проведение анестезиологического пособия у собак при исследовании фармакологических свойств новых миорелаксирующих препаратов. Труды молодых ученых МГМИ. Мн., 1998. С. 223-227.

11. Проведение анестезиологического обеспечения экспериментов у крупных лабораторных животных. / О.Б. Павлов, О.Т. Прасмыцкий, Л.А. Мелентович, И.Н. Жук, И.Н. Никифорова / Матер. Белорусско-Британского симпозиума. Мн., 1998. С. 20-21.

12. Проведение эндотрахеального наркоза у экспериментальных животных. / О.Т. Прасмыцкий, О.Б. Павлов, Л.А. Мелентович / Матер. Белорусско-Британского симпозиума. Мн., 1998. С. 21-22.

13. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ: Метод, рекомендации / ФК МЗ СССР.-М., 1985.- 19с.

14. Фармакология миорелаксантов /Под ред. Д.А. Харкевича.- М. Медицина, 1989.-287с.

15. Харкевич, Д.А. Фармакология курареподобных средств.- М.: Медицина, 1969.-318 с.

16. Харкевич, Д.А. Новые курареподобные и ганглиоблокирующие средства. М., 1976.

17. Этические вопросы использования животных в учебной работе и научных исследованиях: Материалы Белорусско-Британского симпозиума. – Минск, 1998. – 28 с.

Поступила 4.07.2013 г.