

# Диссоциативные анестетики в клинике мелких домашних животных

**Е.А. Корнюшенков**

Клиника экспериментальной терапии НИИ Клинической онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский онкологический центр имени Н.Н. Блохина»; ветеринарная клиника «Биоконтроль»; Анестезиологическое ветеринарное общество России — АНО ВИТАР (Москва).

*Диссоциативные анестетики — препараты, предназначенные для общей анестезии, успешно и широко применяемые в ветеринарии и медицине человека. Наиболее часто из данной группы средств используют кетамин и тилетамин (Telazol). Диссоциативные анестетики вызывают состояние каталепсии, которое характеризуется потерей сознания, открытыми глазами во время анестезии, гипертонусом грудных мышц. Диссоциативные анестетики всегда необходимо комбинировать с препаратами других групп.*

**Ключевые слова:** диссоциативные анестетики, кетамин, телазол, тилетамин

**Сокращения:** АД — артериальное давление, в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, ВЧД — внутричерепное давление, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, МТ — масса тела, п/к — подкожно, ПХО — первичная хирургическая обработка, ССС — сердечнососудистая система, ЦНС — центральная нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений, CRI — constant rate infusion (постоянная контролируемая инфузия)

Под диссоциативными анестетиками понимают группу препаратов, обеспечивающих диссоциативную анестезию, вызывая функционально-электрофизиологическую диссоциацию между таламкортикальной и лимбической системами [1]. При этом возникает каталептическое состояние, которое характеризуется следующими витальными свойствами: потерей ортостатических рефлексов; открытыми глазами во время анестезии; сохранением краниальных рефлексов; гипертонусом скелетных мышц [1, 6].

История применения диссоциативных анестетиков начинается с 1963 г., когда в медицине человека был впервые использован кетамин [7]. Диссоциативные анестетики являются достаточно эффективными обезболивающими. По данным некоторых авторов, диссоциативная анестезия характеризуется полной анальгезией в сочетании с поверхностным сном. У людей диссоциативные анестетики могут вызывать галлюцинации и состояние делирия [7].

К диссоциативным анестетикам относятся такие препараты, как фенциклидин, кетамин и тилетамин (Telazol).

## Фенциклидин

Это первый препарат из данной группы, который начали использовать в ветеринарии, однако в настоящее время его не применяют [6].

## Кетамин

**Физико-химические свойства.** Дериват фенциклидина, кетамина гидрохлорид представляет собой белый кристаллический порошок. Выпускается в виде чуть кислого раствора (рН 3,5...5,5). Кетамин состоит из двух (S- и R-) стереоизомеров. S-изомер в 1,5...3 раза более сильный гипнотик и в 3 раза более сильный анальгетик, чем R-изомер. По сравнению с рацемической смесью, S-изомер сильнее в 1,5...2 раза. Рацемический кетамин представляет собой смесь обоих изомеров в эквивалентном количестве и выпускается в виде раствора (1 %, 5 % и 10 %), содержащего бензетоний хлорид в качестве консерванта. В некоторых странах выпускают 0,5 %-й и 2,5 %-й растворы. Растворы кетамина очень стабильны, однако их надо беречь от света и источников тепла. Кетамин можно вводить в/м,

в/в, п/к или интраперитонеально. Он также эффективен при даче внутрь и назальном введении. Кетамин можно разбавлять стерильной водой или физиологическим раствором. В 1999 г. в США рацемический кетамин из-за незаконного использования внесли в Список III контролируемых препаратов [10].

**Клинические свойства.** Кетамин быстро проникает через ГЭБ, его действие после в/в инъекции у кошек и собак наступает через 30...90 с. После в/м инъекции препарат быстро распределяется в ткани, максимальный анестетический эффект наблюдают через 10...15 мин.

Кетамин вызывает дозозависимое диссоциативное угнетение ЦНС, которое характеризуется глубокой анальгезией и амнезией с сохранением глазного, ларингеального, фарингеального, спинального и pedalного рефлексов. Такое каталептическое состояние связано (главным образом) с ингибированием таламо-кортикальных путей и стимуляцией лимбической системы. Неурологическая фармакология кетамина очень многообразна и имеет много точек приложения, включая N-мети-D-аспартат (NMDA) и не-NMDA глутаматные рецепторы, никотиновые и мускариновые холинорецепторы, рецепторы моноаминов и опиоидные рецепторы. Кроме того, описано ингибирование потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов. По-видимому, антагонизм с NMDA-рецепторами обуславливает основные анальгетические, амнестические и психомиметические эффекты кетамина [9].

После болюсной в/в инъекции рацемический кетамин быстро перераспределяется, период полувыведения составляет около 60 мин у собак и 80 мин у кошек. Восстановление после однократной дозы кетамина связано, главным образом, с перераспределением препарата. Кетамин экстрагируется и метаболизируется печенью. Основным метаболитом, норкетамин, обладает анальгетической активностью, равной 10...30 % активности кетамина. У кошек кетамин также выделяется почками в неизменном виде [4]. Длительное пробуждение и сонливость обусловлены аккумуляцией норкетамин после повторных введений или инфузии кетамина. Сам препарат и его метаболиты подвергаются глюкуронизации и выводятся почками. При нарушениях функции печени элиминация препарата существенно замедляется, и время его действия увеличивается [8, 10].

Главное различие в фармакокинетике рацемического и S-кетамина заключается в более высоком уровне элиминации последнего. После применения S-кетамина полное восстановление наступает раньше, реже отмечается

эффект возбуждения. Однако при применении обоих видов кетамина (рацемического и S-кетамин) возможно повышение мышечного тонуса, спазм мускулатуры и судороги. Для устранения этих побочных эффектов рекомендуют параллельно применять ацепромазин, бензодиазепины или альфа-2-агонисты. Таким образом, при соответствующей премедикации S-кетамин имеет преимущество по сравнению с рацемическим кетамином.

Кетамин оказывает уникальное влияние на ССС. В отличие от других в/в анестетиков, он стимулирует ССС, повышая ЧСС, кровяное давление и сердечный выброс, что связано с усилением работы миокарда и повышением потребления кислорода. Увеличение доставки кислорода в здоровом сердце обеспечивается за счет коронарной вазодилатации и повышения сердечного выброса, но при заболеваниях сердца (гипертрофия, ишемия) данные механизмы могут оказаться несостоятельными [9]. Кардиоваскулярные эффекты вызваны центральной стимулирующей симпатической системы. Седативные препараты ослабляют стимулирующие эффекты кетамина. Кроме того, кетамин оказывает прямое угнетающее действие на миокард (отрицательный инотропный эффект). У некоторых животных при заболеваниях ССС, а также при параллельном использовании других анестетиков кетамин может вызвать угнетение ССС.

Кетамин оказывает минимальное влияние на дыхательный центр. После болюсного введения индукционной дозы препарата, как правило, наблюдают кратковременное угнетение дыхания, после чего обычно следует так называемый «апноэстический» дыхательный цикл, характеризующийся задержкой на вдохе с последующим коротким периодом гипервентиляции. Как правило, артериальная и тканевая оксигенация сохраняется на хорошем уровне. Респираторные проблемы у кошек и маленьких собак могут быть вызваны усилением саливации, что способно привести к обструкции верхних дыхательных путей или окклюзии эндотрахеального тубуса. При кетаминевой анестезии рефлекс глотания, чихания и кашлевой рефлекс сохраняются, но возможна и «тихая» аспирация.

Кетамин оказывает возбуждающее действие на ЦНС, увеличивает церебральный метаболизм, усиливает церебральный кровоток и повышает ВЧД. Цереброваскулярный ответ на уровень диоксида углерода при использовании кетамина сохраняется, поэтому при снижении парциального давления CO<sub>2</sub> ВЧД снижается. Кетамин обладает эпилептогенной активностью, поэтому его нельзя применять животным с судорогами в анамнезе, а также использовать при процедурах, которые могут спровоцировать судорожную активность (например, миелография). Кетамин также повышает внутриглазное давление, поэтому не подходит для глазной хирургии. Глазные яблоки при кетаминевой анестезии не двигаются, из-за чего проявляется склонность к подсыханию роговицы [8, 10].

При пробуждении после кетаминевой анестезии возможно гипервозбуждение, особенно у кошек, при этом животные становятся очень чувствительными к шуму, свету и различным манипуляциям.

Использование кетамина в качестве самостоятельного анестетика разрешено для кошек и приматов (кроме человека). Поскольку он часто вызывает повышение мышечного тонуса, непроизвольные движения и возбуждение при пробуждении у кошек, его всегда следует комбинировать с седативными препаратами или транквилизаторами. Кетамин широко используют для анестезии у кошек,

поскольку он вызывает глубокую седацию или анестезию при небольших хирургических операциях (например, при кастрации), его можно вводить в/м, что особенно актуально для беспокойных животных.

Кетамин проникает через плаценту, поэтому при кесаревом сечении с использованием комбинации кетамина с мидазоламом у щенков наблюдают угнетение рефлексов.

Благодаря тому, что кетамин обладает свойствами неконкурентного антагониста NMDA-глутаматных рецепторов и способен вызывать глубокую соматическую анальгезию, спектр его применения очень широк. При введении в предоперационный период в субанестетических дозах, кетамин уменьшает нервное возбуждение, а также потребность в анальгетиках в послеоперационный период. Кроме того, благодаря взаимодействию с NMDA-рецепторами, кетамин может быть полезен в лечении хронических и невропатических болей. При постоянной инфузии кетамина во время ингаляционной анестезии обеспечивается анальгезия и снижается концентрация ингаляционных анестетиков (табл. 1) [2, 10].

**1. Комбинации на основе кетамина для в/м введения кошкам при коротких хирургических вмешательствах [5, 6, 10]**

Препараты	Дозы, мг/кг МТ	Методика	Показания
Метедомидин Буторфанол Кетамин	0,02 0,1 5	Метедомидин и буторфанол вводят за 15 мин до кетамина	Короткие хирургические процедуры (30...40 мин)
Ксилазин Кетамин	1 5...10	Смешивают в одном шприце	
Метедомидин Кетамин	0,04 5...7		
Мидазолам Кетамин	0,25 10...20		
<b>Примечание.</b> В комбинации с альфа-2-агонистами может вызвать рвоту.			

**Практические рекомендации к применению кетамина**

- Вводная индукция в анестезию; как самостоятельный анестетик при небольших хирургических вмешательствах.
- Эффективен при в/в, в/м, п/к, пероральном и ректальном введении.
- Возможна болезненность при в/м введении.
- Повышает мышечный тонус; высока вероятность возникновения судорог (у собак) при использовании в монорежиме.
- Комбинируется с бензодиазепинами, альфа-2-агонистами, или ацепромазином.
- Не влияет на глазной и ларингеальный рефлекс.
- Обеспечивает хорошую соматическую анальгезию.
- Использовать глазную мазь.
- Стимулирует ССС (повышение ЧСС, АД, сердечного выброса).
- Не использовать у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.
- Избегать применения эпилептикам.
- Избегать применения животным с повышенным ВЧД (травма, опухоль).
- Может вызвать апноэстическое дыхание (апноэ при введении высоких доз).
- Пробуждать животных нужно в тихих, затемненных и обогреваемых помещениях.

**Тилетамин/золазепам**

**Физико-химические свойства.** Тилетамин химически близок к кетамину (фенциклидина дериват, циклогексанон), с большей продолжительностью действия. Золазепам — бензодиазепин с миорелаксантным и антиконвульсивным действием. Телазол (США, Zoetis) представляют собой комбинацию золазепам с тилетамином в соотношении 1:1 (250 мг золазепам, 250 мг тилетамин). Это лиофилизированный порошок, который можно разводить в 5 мл физиологического раствора, 5%-й декстрозе или стерильной воде (50 мг/мл золазепам, 50 мг/мл тилетамин). Чистый раствор имеет pH 2,0...3,5; при появления осадка его выбрасывают. Готовый раствор можно хранить при комнатной температуре в течение 4 дней, в холодильнике — 14 дней. Телазол подлежит контролю в США (Список III).

**Клинические свойства.** Тилетамин вызывает катаlepsию и диссоциацию, как и кетамин, а в больших дозах — угнете-

2. Применение Телазола для в/м и в/в введения собакам при коротких хирургических вмешательствах или диагностических процедурах [3, 5, 10]			
Препараты	Дозы, мг/кг МТ, и способ введения	Методика	Показания
Телазол	6,6...9,9 в/м 5 в/в	Монорежим	Диагностические процедуры
	9,9...13,2 в/м		Короткие хирургические процедуры (30...40 мин)
Ацепромазин	0,02...0,05 в/м 4...8 в/м 1...2 в/в	Последовательное введение	Диагностические и короткие хирургические (30...40 мин) процедуры
Метедомидин	0,02 в/м 4...8 в/м 1...2 в/в		
Телазол	0,4 в/м 4...8 в/м 3 в/м		
Буторфанол	0,4 в/м 4...8 в/м 3 в/м		
Пропофол	6...8 для индукции, далее 12/ч СРІ в/в 4 для индукции, далее 6/ч в/в		

3. Применение Телазола для в/м и в/в введения кошкам при коротких хирургических вмешательствах или диагностических процедурах [5, 10]			
Препараты	Дозы, мг/кг МТ, и способ введения	Методика	Показания
Телазол	9,7...11,9 в/м 4...5 в/в	Монорежим	Стоматология, вскрытие абсцесса
	10,6...12,5 в/м		Кастрация, ПХО
	14,3...15,8 в/м		Овариогистерэктомия
Ацепромазин	0,02...0,04 в/м 4...8 в/м	Последовательное введение	Диагностические и короткие хирургические (30...40 минут) процедуры
Телазол	0,04 в/м 4...8 в/м 1...2 в/в		
Метедомидин	0,4 в/м 4...8 в/м 1...2 в/в		
Буторфанол	0,4 в/м 4...8 в/м 1...2 в/в		
Телазол	4...6 для индукции, далее 6/ч СРІ в/в 2 для индукции, далее 2/ч в/в		

ние сознания и хирургическую анестезию у кошек, судороги у собак. Золазепам обладает антиконвульсивными и анксиолитическими свойствами и вызывает мышечную релаксацию. Он, как и все бензодиазепины, обеспечивает довольно слабую седацию у здоровых животных. Золазепам вызывает минимальное угнетение ЦНС и минимально влияет на ССС. Однако влияние на ССС варьируемо у разных видов животных: у кошек и собак наблюдают стимуляцию, в то время как у приматов — угнетение функции ССС.

Комбинация тилетамина и золазепамы может давать седацию или общую анестезию у собак и кошек. После в/в введения анестезия наступает быстро (60...90 с). После в/м инъекции эффект развивается через 1...7 мин у кошек и через 5...12 мин у собак. В/м инъекция может быть болезненна (это связано с низким рН раствора). Длительность анестезии зависит от дозы препарата (30...60 мин).

Пробуждение после применения Телазола может быть длительным (4...5 ч), у кошек оно протекает мягче, чем у собак. У кошек период полувыведения золазепамы (4,5 ч) длительнее, чем тилетамина (2...4 ч), и пробуждение происходит под действием транквилизатора. У собак действие золазепамы заканчивается раньше (период полувыведения 1 ч), чем действие тилетамина (период полувыведения 1,2 ч), восстановительный период характеризуется ригидностью мускулатуры, возбуждением и судорожной активностью. При использовании высоких доз препарата, а также при повторном его введении, период пробуждения увеличивается, а его течение ухудшается, поэтому повторно вводить препарат не рекомендуется. У животных с заболеваниями почек время действия анестезии и пробуждения увеличивается.

Оценка глубины анестезии затруднена в связи с сохранением глазного, ларингеального, фарингеального и педального рефлексов.

Гемодинамические эффекты Телазола у кошек и собак зависят от дозы препарата. У собак за счет симпатической стимуляции возникает синусовая тахикардия и преждевременные желудочковые комплексы, но Телазол не влияет на аритмогенность адреналина. У кошек вли-

яние препарата на сердечный ритм варьируемо, следует избегать кардиостимулирующего действия Телазола у кошек с гипертиреозом и гипертрофической кардиомиопатией. При введении меньших доз гемодинамические показатели не меняются (АД, сердечный выброс), большие дозы вызывают угнетение ССС (снижение сердечного выброса, АД и сократимости).

Угнетение дыхания с гипоксемией и гиперкапнией наблюдают при в/в введении и при в/м инъекции больших доз препарата. Однако низкие, но при этом клинически эффективные дозы Телазола оказывают только минимальное угнетающее воздействие на респираторную систему. Как и при применении кетамина, возможна гиперсаливация, которую удается устранить введением атропина или гликопиррониума.

Как и кетамин, тилетамин оказывает возбуждающее действие на ЦНС, повышает церебральный метаболизм, церебральный кровоток и ВЧД, поэтому препарат противопоказан пациентам с травмами головы и внутричерепными опухолями. Тилетамин повышает внутриглазное давление, поэтому не подходит для использования в глазной хирургии. У кошек может наблюдаться послеоперационная гипертермия.

#### Практические рекомендации к использованию Телазола

- Вводная анестезия (в/в).
- Как самостоятельный анестетик для диагностических или малых хирургических процедур.
- Вводная анестезия у агрессивных и беспокойных животных (в/м).
- Рекомендации по дозированию относятся к препарату в целом.
- Эффективен при в/м и при в/в введении.
- Использовать глазную мазь.
- Не применять пациентам с гипертрофической кардиомиопатией.
- Избегать применения эпилептикам.
- Избегать применения животным с повышенным ВЧД (травма, опухоль).
- Может вызвать апноэстическое дыхание (апноэ при больших дозах).
- Пробуждать животных нужно в тихом, затемненном и отапливаемом помещении.
- При премедикации ацепромазином, альфа-2-агонистами или бензодиазепинами дозы препарата снижают; качество пробуждения улучшается.

#### Библиография

1. Бетшарт-Вольфенбергер, Р. Ветеринарная анестезиология / Р. Бетшарт-Вольфенбергер, А.А. Стекольников, А.Ю. Нецаев. — С-П.: СпецЛит, 2010. — С. 270.
2. Корнюшенков, Е.А. Особенности фармакологии препаратов, используемых при анестезии и интенсивной терапии собак и кошек / Е.А. Корнюшенков // Материалы XVIII Московского международного ветеринарного конгресса. — М., 2010. — С. 144-146.
3. Корнюшенков, Е.А. Влияние комбинации различных схем тотальной внутривенной анестезии на кардиореспираторные показатели у собак / Е.А. Корнюшенков, Н.В. Данилевская, К.В. Лисицкая // РВЖМДЖ. — 2011. — №1. — С. 13-14.
4. Корнюшенков, Е.А. Использование препарата Пропован в качестве компонента внутривенной анестезии у кошек / Е.А. Корнюшенков, А.И. Гимельфарб // Journal of small animal practice. — 2010. — №3. — С. 41-46.
5. Корнюшенков, Е.А. Фармакодинамические эффекты различных сочетаний пропофола с препаратами других групп при внутривенной анестезии собак: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Защищено 30.06.2011 г. / Е.А. Корнюшенков — М.: ФГУ «ВГНКИ», 2011. — С. 22.
6. Полатайко, О.Р. Ветеринарная анестезия / О.Р. Полатайко — К.: Перископ, 2009. — С. 407.
7. Уайт, П. Тотальная внутривенная анестезия / П. Уайт, Й. Смит. — М.: Бино, 2006. — С. 172.
8. Dugdale, A. Veterinary anaesthesia / A. Dugdale. — Wiley, Blackwell, 2010. — 392 p.
9. Hall, L.W. Veterinary Anaesthesia / L.W. Hall, K.W. Clarke, C.M. Trim. — London: W.B. Saunders, 2001. — 356 p.
10. Seymour, C. Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia // Seymour C., Duke-Novakovski T. — BSAVA, 2007. — 344 p.

#### SUMMARY

**E.A. Kornyushenkov.**

Clinic of Experimental Therapy of National Research Institute of Clinical Oncology FGBSI «ROSN N.N. Blokhin»; Veterinary Clinic «Biocontrol»; Anesthetic Veterinary Society of Russia — VITAR (Moscow).

#### Dissociative Anesthetics Using in Practice for Small Domestic Animals.

Dissociative anesthetics are the drugs for general anesthesia successfully and widely used in veterinary and human medicine. The drugs the most commonly used are ketamine and tiletamine (Telazol). Dissociative anesthetics induce the state of catalepsy, which is characterized by the loss of consciousness, eyes opened during anesthesia, hypertonia pectoral muscles. Dissociative anesthetics should always be combined with the Drugs of the other groups.

**Key words:** Dissociative anesthetics, ketamine, tiletamine.



Новинка!

## ЭФФЕКТИВНЫЙ И БЕЗОПАСНЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

# Телазол (Telazol)

(Тилетамин 50 мг и Золазепам 50 мг)



Эффективный и безопасный комбинированный препарат для проведения общей анестезии при диагностических процедурах и хирургических вмешательствах у собак и кошек, а также при кратковременных, болезненных или неприятных для животного процедурах, таких как зашивание ран, обработка абсцессов, кастрация и многие другие.

### ПРЕИМУЩЕСТВА ТЕЛАЗОЛА:

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЫСТРЫЙ ЭФФЕКТ:

Два активных ингредиента в одном препарате. Введение Телазола обеспечивает быструю и безопасную анестезию для проведения несложных процедур

- У кошек начало действия Телазола после внутримышечного введения отмечается через 1,5–6 минут. Продолжительность анестезии зависит от дозы.
- У собак начало действия Телазола после внутримышечного введения отмечается через 7–8 минут. Средняя продолжительность анестезии составляет около 30 минут.

#### БЕЗОПАСНОСТЬ:

Использование Телазола безопасно для здоровых собак и кошек для проведения кратковременных процедур под анестезией с минимальным вызовом кашля и глотательного рефлекса;

#### ДОЗИРОВКА:

- Собаки:**
- Клинический осмотр – 7–10 мг/кг;
  - Кратковременная общая анестезия при мелких хирургических вмешательствах – 10–13 мг/кг;
  - Длительная общая анестезия при обширных и болезненных хирургических вмешательствах – не более 25 мг/кг.
- Кошки:**
- Клинический осмотр, поверхностные хирургические манипуляции – 10–12 мг/кг;
  - Кратковременная общая анестезия при мелких хирургических вмешательствах – 10,5–12,5 мг/кг;
  - Длительная общая анестезия при обширных и болезненных хирургических вмешательствах – 14–16 мг/кг.

