

Местные анестетики

Анестезия – утрата чувствительности

Общая (наркоз)

- Утрата чувствительности (всех видов)
- Потеря сознания
- Отсутствие рефлексов

Местная

- Утрата чувствительности (болевой, t°)
- Сознание сохранено
- Рефлексы сохранены

Спилбергу и не снилось...

Арсенал средств обезболивания до середины 19-го века

- Алкоголь
- Опий
- Скополамин
- Индийская конопля
- Оглушение ударом деревянного шара
- Частичное удушение

- вещества, обратимо блокирующие генерацию и проведение потенциала действия по нервным волокнам любого типа в любой части нервной системы

Местноанестезирующие средства (от *aesthesia* — ощущение и *an* — приставка отрицания) понижают чувствительность окончаний афферентных нервных волокон или угнетают проведение возбуждения по нервным волокнам.

История открытия МА:

- 1860г. – Ниманн выделил препарат **кокаин** из растения *Erythroxylon coca*
- 1879г. – предложение о его использовании в качестве МА
- 1884г. – Каллер применил кокаин в офтальмологии
- 1905г. – Эйнхорн синтезировал **прокаин**
- 1943г. – Лефгрен синтезировал **пидокаин**

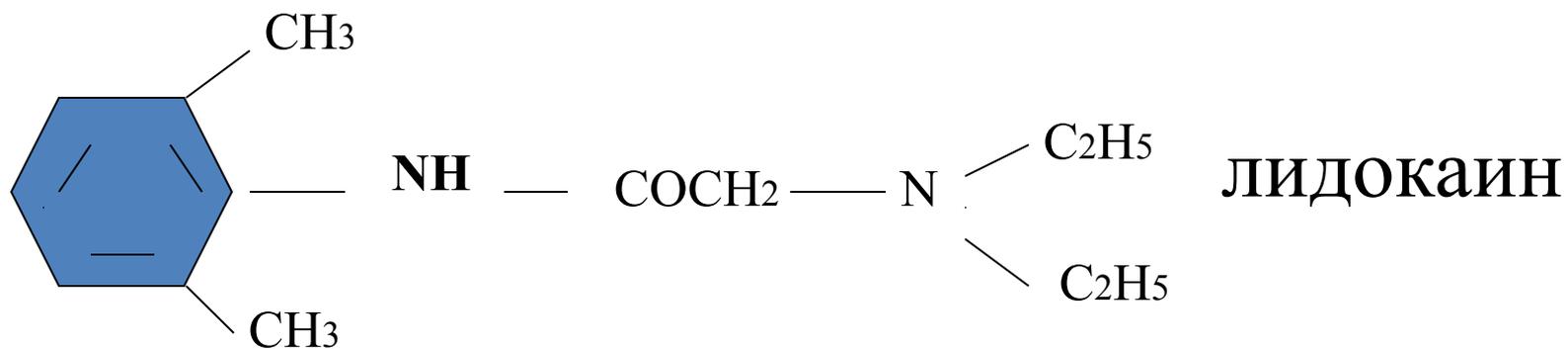
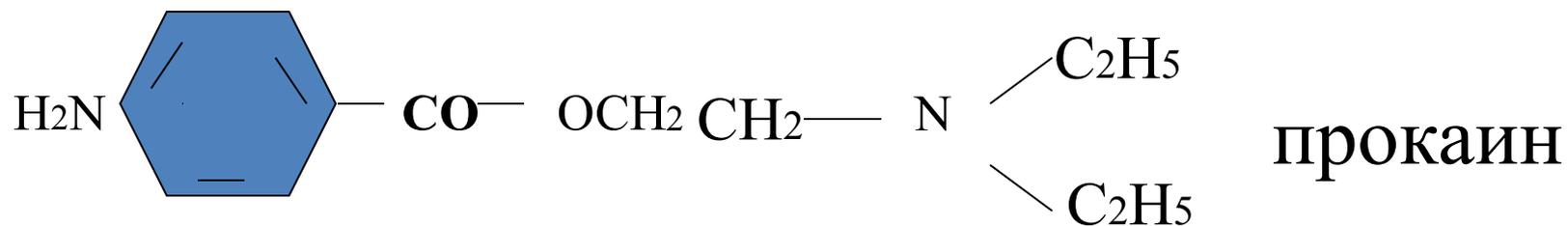
Требования, предъявляемые к МА:

- Хорошая растворимость в воде и липидах
- Стабильность растворов
- Быстрое начало эффекта
- Достаточная продолжительность действия
- Отсутствие раздражающего действия
- Низкая токсичность
- Отсутствие местных нежелательных реакций после завершения действия

Большинство местных анестетиков имеет в **основе ароматическую структуру** (липофильный фрагмент), соединенную посредством эфирных или амидных связей (промежуточная цепочка) с **аминогруппой** (гидрофильный фрагмент).

- Характер промежуточной алифатической цепочки имеет значение для продолжительности действия вещества.
- Поскольку эфирные связи легче гидролизуются, сложные эфиры (прокаин) оказывают более короткое действие, чем амиды (лидокаин).

Амиды и эфиры...



Классификация МА

(по химической структуре)

1. Природные

- Кокаин

2. Синтетические природные соединения

А. Сложные эфиры ПАБК

- Прокаин (новокаин)

- Бензокаин (анестезин)

- Тетракаин (дикаин)

Б. Замещенные амиды

- Лидокаин (ксилокаин)

- Бупивакаин (маркаин)

- Артикаин (Ультракаин)

- Тримекаин (лизокаин)

- Бумекаин (парамекаин)

- Ропивакаин (наропин)

Классификация МА (по химической структуре)

1. Природные - Кокаин

2. Синтетические природные соединения

А. Сложные эфиры ПАБК

сложные эфиры легко разрушаются под влиянием эстераз в организме.

Б. Замещенные амиды

амиды не гидролизуются под влиянием эстераз плазмы крови и тканей, оказывая более глубокую и более продолжительную анестезию.

Классификация МА

(продолжение)

3. Синтетические безазотистые соединения

- прамокаин (пр. морфолинов – эфир)
- диклонин (пр. пропиофенонов – кетон)
- фенокаин (пр. фенетидина)

4. Другие ЛС с местноанестезирующим эффектом

- гвоздичное масло (эвгенол)
- пропранолол (анаприлин)
- хлорпромазин (аминазин)
- дифенгидрамин (димедрол)
- аэрозоль этилхлорида (хладоагент)

Фармакокинетика МА

А. Абсорбция

Детерминанты:

- физико-химические свойства
(липофильность, степень диссоциации pK_a)
- доза (концентрация)
- место введения (трахея > гортань > мочевой пузырь > неповрежденная кожа)
- присутствие вазоконстрикторов

Сравнительная характеристика МА

Препарат	Липофильность	pKa	Эквив. концентр.	Начало эффекта
<i>Эфиры</i>				
Кокаин	Средняя	?	1	Медленное
Прокаин	Низкая	8,9	2	Медленное
<i>Амиды</i>				
Лидокаин	Средняя	7,9	1	Быстрое
Бупивакаин	Высокая	8,1	0,25	Медленное
Артикаин	Высокая	7,8	1	Быстрое

Фармакокинетика МА

(продолжение)

Б. Распределение

Детерминанты:

степень связывания с белками

вид ткани

(1-я фаза – мозг>печень>почки>сердце

2-я фаза –секвестрация в жировой ткани)

состояние организма

(содержание белков, патологические состояния,
курение, прием контрацептивов, новорожденные)

Фармакокинетика МА

(продолжение)

В. Метаболизм и экскреция

Детерминанты:

- Химическая структура (эфирь, амиды)
- Вид анестезии
- Скорость кровотока
- рН среды
- Лекарственное взаимодействие

Фармакодинамика МА

□ Локализация действия:

1. рецептор внутриклеточного участка Na^+ канала
2. рецепторы в устье Na^+ канала

□ Характер действия:

1. блокада
2. вытесняют Ca^{++} и блокируют рецептор

Следствие:

- повышение порога возбуждения
- замедление скорости генерации ПД
- снижение амплитуды ПД

**Итог: снижена скорость проведения импульсов
и
способность генерировать ПД**

Механизм действия местных анестетиков связан с блокадой потенциалозависимых натриевых каналов клеточных мембран чувствительных нервных волокон

- Местные анестетики имеют сродство к натриевому каналу, находящемуся в инактивированном состоянии
- Таким образом, местные анестетики блокируют переход этих каналов в открытое состояние

В результате нарушаются генерация потенциала действия и распространение импульсов по нервному волокну.

- Они блокируют пассивный транспорт ионов натрия и калия через мембрану, препятствуя возникновению и проведению нервного импульса.
-
- Указанные эффекты приводят к утрате чувствительности в области нанесения (на слизистые) или введения (в ткани) раствора анестетика.

Проводимость нервного волокна блокируется лишь в участке воздействия анестетика.

Проксимальнее и дистальнее этого участка проводимость нервного волокна полностью сохраняется.

- Местные анестетики (слабые основания) в неионизированной форме (рН крови 7,4) проникают через клеточную мембрану внутрь аксона и там ионизируются.
- **Ионизированные молекулы вещества взаимодействуют со специфическими местами связывания натриевых каналов с внутренней стороны мембраны и, блокируя натриевые каналы, препятствуют входу Na^+ в клетку и деполяризации мембраны.**

Свободное основание местного анестетика легко проникает через клеточные мембраны (в виду его липофильности).

Благодаря этому анестетик быстро достигает мембраны нервных стволов, где и оказывает специфическое действие.

Т.о., в тканях организма постоянно присутствуют две формы анестетика: катион (заряженная форма) и свободное основание (незаряженная форма) анестетика.

Обе формы анестетика принимают участие в обезболивающем эффекте.

При этом незаряженное основание способствует более быстрому проникновению анестетика к мембране нервных стволов, а катион оказывает специфическое действие на функцию ионных каналов мембраны.

Поскольку местные анестетики — слабые основания, степень их проникновения через мембрану зависит от рН среды (**чем ниже рН, тем большая часть вещества находится в ионизированной форме и не проникает внутрь аксона**).

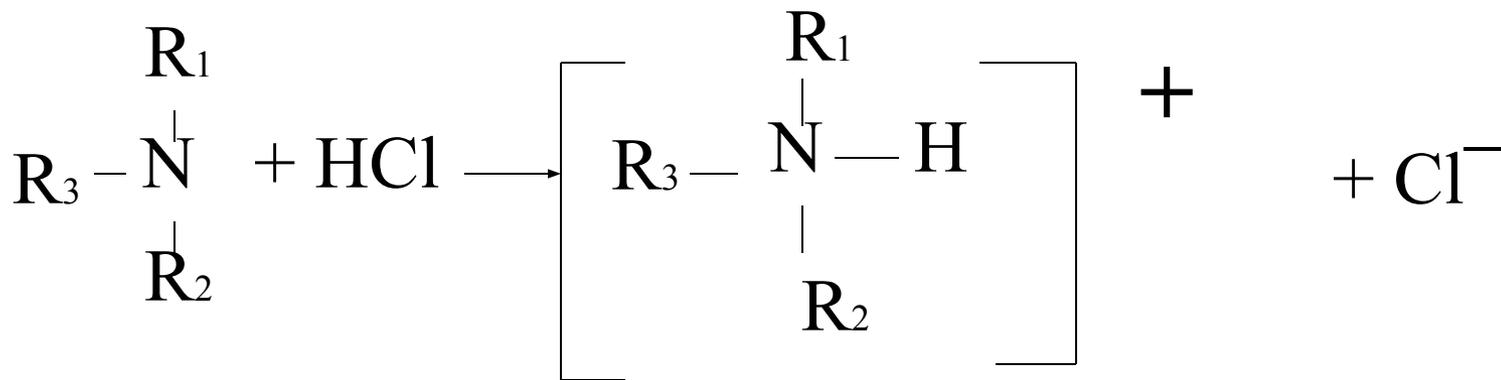
В кислой среде не происходит высвобождения свободного основания, поэтому обезболивающее действие анестетиков не проявляется в воспаленных тканях, в которых $pH = 5-6$.

$pK_a = pH$ – мечта фармаколога

**Липофильность,
неионизированн
ое
состояние –
условие переноса
к месту действия**

**Гидрофильность,
ионизированное
состояние –
условие
связывания
с рецепторами**

Этапы хим. превращений МА в биологических средах

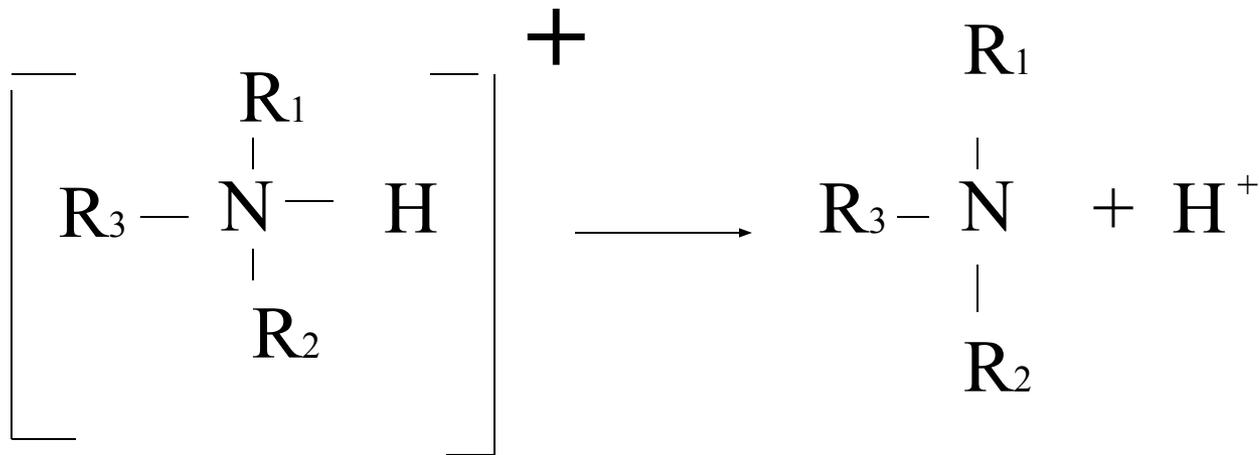


Лекарственная форма МА – растворы HCl

? Повторное введение \longrightarrow тахифилаксия

Межклеточная жидкость

$$\text{pH} = 7,6 \quad \text{pKa} - \text{pH} > 0$$

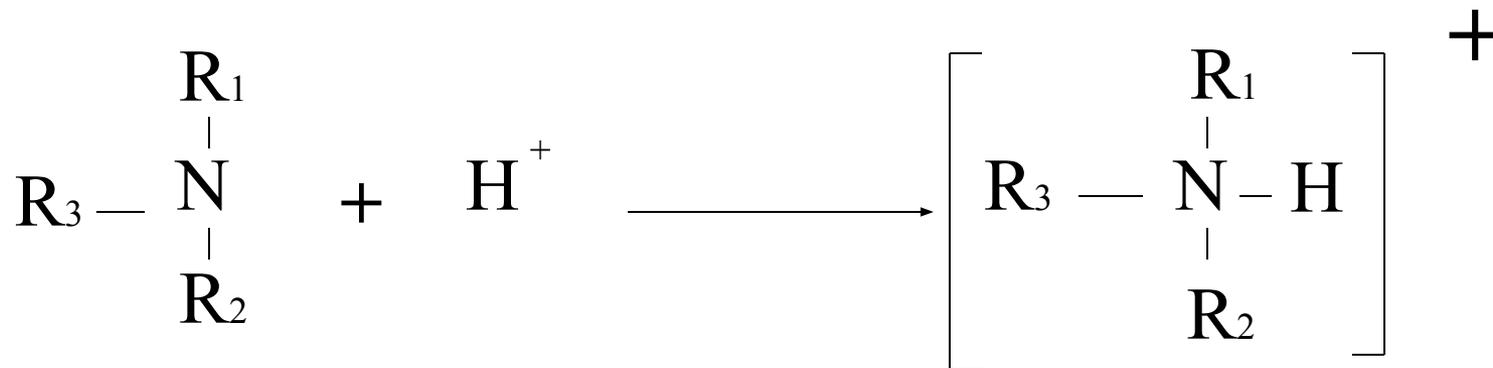


10-20% неионизированных форм

В очаге воспаления pH=6 pKa - pH >> 0

? Эффективность...

Внутренняя поверхность мембраны



КАТИОН



взаимодействие с рецептором

Факторы, влияющие на эффективность МА

- **Физико-химические свойства МА**
- **Концентрация МА в месте введения**
- **Состояние натриевых каналов**
- **Содержание ионов кальция во
внеклеточном пространстве**
- **Содержание ионов калия во
внеклеточном пространстве**

Последовательность анестезии

Симпатические нервы



**Болевая, температурная,
тактильная чувствительность**



Проприорецепция



Двигательные нервы

Свойства нервных волокон, определяющих чувствительность к МА

- 1. Диаметр и миелинизация нервного волокна**
- 2. Характер деполяризации нервного волокна**
- 3. Положение в нервном стволе**

Местные анестетики менее эффективно блокируют миелинизированные волокна (миелин предотвращает проникновение местных анестетиков в клетку).

Тонкие волокна более чувствительны, чем толстые.

Диаметр и чувствительность к блокаде нервных волокон разного типа

Тип волокон	Функция	Диаметр (мкм)	Миелинизация	Скорость проведения (м/с)	Чувствительность к блокаде
Тип А					
α	ПРОПРИОРЕЦЕПЦИЯ, ДВИГАТ.	12 - 20	ПОЛНАЯ	70 - 120	+
β	ТАКТИЛЬН. ДАВЛЕНИЕ	5 - 12	ПОЛНАЯ	30 - 70	++
γ	КОНТРАКТ.	3 - 6	ПОЛНАЯ	15 - 30	++
δ	БОЛЬ, t°	2 - 5	ПОЛНАЯ	12 - 30	+++
Тип В	ПРЕГАНГ. ВЕГЕТАТ.	< 3	СЛАБАЯ	3 - 15	++++
Тип С	БОЛЬ	0,4 - 1,2	НЕТ	0,5 - 2,3	++++

Основные эффекты

МА

- ✓ Подавление болевой и t° чувствительности (позже)
- ✓ Релаксация гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры
- ✓ Угнетение нервно-мышечной проводимости
- ✓ Угнетение ЦНС
- ✓ Антиаритмическое действие
- ✓ Сосудистый эффект (сн.АД)
- ✓ сократительной активности миомерия
- ✓ Влияние на дыхательную систему

Показания к применению МА

□ *Лечебные мероприятия*

(хирургия, стоматология, отоларингология, офтальмология, гинекология, травматология и др.)

□ *Диагностика*

□ *Купирование болевого синдрома*

(ишиас, люмбаго, травма, роды) и зуда

□ *Нарушение сердечного ритма*

(лидокаин, бумекаин)

В зависимости от способа применения местных анестетиков различают следующие **основные виды местной анестезии.**

- **Поверхностная (терминальная) анестезия.**
- **Проводниковая анестезия.**
 - *эпидуральная анестезии*
 - *спинномозговую анестезию*
- **Инфильтрационная анестезия**

- **Поверхностная (терминальная) анестезия.** При нанесении на поверхность слизистой оболочки вещество блокирует чувствительные нервные окончания (терминали), расположенные в слизистой оболочке, в результате чего она теряет чувствительность.
- Используют вещества, легко проникающие через эпителий слизистых оболочек и, следовательно, достигающие чувствительных нервных

Проводниковая анестезия.

При введении местного анестетика в ткани, окружающие нерв, возникает блок проведения возбуждения по чувствительным нервным волокнам.

В результате происходит потеря чувствительности (в первую очередь болевой) в области, иннервируемой этими нервными волокнами.

Проводниковую анестезию подразделяют на эпидуральную (перидуральную) и спинномозговую (по действию ЛВ на передние или задние корешки спинного мозга).

- При **эпидуральной анестезии** местный анестетик вводят в пространство над твердой оболочкой спинного мозга.
- **Спинномозговую анестезию** осуществляют путем введения раствора местноанестезирующего вещества в спинномозговую жидкость на уровне поясничного отдела спинного мозга.

Инфильтрационная анестезия — широко распространенный метод местной анестезии, проводимый путем послойного пропитывания

тканей в области операции раствором местноанестезирующего вещества.

При этом вещество действует и на чувствительные нервные окончания, и на чувствительные нервные волокна, расположенные в инфильтрируемых тканях.

По применению в клинической практике местные анестетики подразделяют на:

- **средства, применяемые только для поверхностной анестезии:** кокаин ,

тетракаин (дикаин ♠), бензокаин (анестезин ♠), бумекаин (пиромекаин ♠), прамокаин (прамоксин ♠);

- **средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной**

и проводниковой анестезии: прокаин (новокаин ♠), тримекаин , бупивакаин (маркаин ♠), мепивакаин (изокаин ♠), артикаин (ультракаин ♠);

По применению в клинической практике
местные анестетики подразделяют на:

- **средства, применяемые для всех видов анестезии: лидокаин (ксикаин ♠).**

Классификация МА в зависимости от видов местной анестезии

Поверхностная (терминальная)

- **Бензокаин** порошок, табл.
(комб.),
суппозитории
- **Лидокаин** 1-2-4% р-ры, гель,
суппоз.
аэрозоль
- **Бумекаин** 0,5-2% р-ры
5% мазь

Инфильтрационная анестезия

- *прокаин* 0,25-0,5% р-ры
- *лидокаин* 0,25-0,5% р-ры
- *тримекаин* 0,125-0,5% р-ры
- *бупивакаин* 0,125-0,5% р-ры

В стоматологической практике:

- *Прокаин* 0,5-1% р-ры
- *Лидокаин* 0,5-1% р-ры
- *Артикаин*
с эпинефрином или без него 1 и 2% р-ры

Проводниковая анестезия

- *прокаин** *1-2% р-ры*
- *лидокаин** *1-2% р-ры*
- *тримекаин** *1-2% р-ры*
- *артикаин** *2% р-р*
- *бупивакаин* *0,25-0,5% р-ры*

*** - применяется в стоматологии**

Эпидуральная и каудальная анестезия

- *лидокаин* 1-2% р-ры
- *тримекаин* 2% р-р
- *артикаин* 2% р-р
- *бупивакаин* 0,25-0,5% р-ры
- *ропивакаин* 0,75-1% р-ры

Внутривенная анестезия (блокада Бира)

- *лидокаин или прилокаин 0,5% р-р 50 мл*
в вену конечности дистальнее жгута

Спинальная анестезия

Выше L₁:

- *лидокаин 5%*
- *тетракаин 0,5%*
- *бупивакаин 0,75%*

Ниже L₁:

- *лидокаин 2%*
- *тетракаин 0,5%*
- *бупивакаин 0,5%*

Классификация МА по эффективности и длительности действия

- 1. Низкая выраженность и длительность действия**
- прокаин
- 2. Средняя выраженность и длительность действия**
- лидокаин
- 3. Высокая выраженность и длительность действия**
- тетракаин, бупивакаин

Противопоказания для МА

Общие противопоказания:

- *Психические заболевания*
- *Большой объем манипуляции*
- *Необходимость проведения общего обезболивания*
- *Невозможность выполнения местной анестезии*
(технические трудности, отказ пациента)

Противопоказания для конкретных препаратов:

- *Непереносимость, аллергия*
- *Тяжелая печеночная и сердечно-сосудистая недостаточность, нарушения сердечной*

Побочное действие МА

ЦНС:

1 фаза – возбуждение, тремор, тонико-
клонические

судороги

2 фаза – угнетение → депрессия дыхательного
центра, летальный исход

Продромы: онемение вокруг рта, парестезия языка,
головокружение, шум в ушах

Кокаин - эйфоризирующий и
галлюциногенный

эффект

лекарственная

зависимость

Побочное действие МА

(продолжение)

Периферический отдел НС:

- нервно-мышечная блокада
- блокада ганглиев

ССС:

- хинидиноподобный эффект
- артериальная гипотензия

Кокаин: спазм сосудов, артериальная гипертензия, аритмии

Побочное действие МА

(продолжение)

Кровь:

- метгемоглобинемия (прилокаин)

Аллергические реакции (не > 1%, чаще дает эфирная группа – прокаин)

Перекрестная аллергия присуща группе амидов

Местные реакции:

- вазодилатация и повышенная кровоточивость (кроме кокаина);
- внутримышечное введение (бупивакаин, лидокаин, прилокаин) дегенерация, отек, некроз;
- контактная и проводниковая токсичность (изменение структуры нерва и тканей - помутнение роговицы);
- длительные двигательные нарушения и парестезия (спинальная анестезия большими объемами лидокаина и хлорпрокаина)

Соотношение активности и токсичности МА

(По И.А.Шугайлову и соавт., 1997)

Препарат	Токсичность	Анестезирующая активность
<i>Прокаин</i>	1	1
<i>Лидокаин</i>	2	4
<i>Тримекаин</i>	1,5	3
<i>Прилокаин</i>	1	4
<i>Мепивакаин</i>	2	4
<i>Бупивакаин</i>	7	6
<i>Артикаин</i>	1,5	5

Лекарственные взаимодействия МА

1. Взаимодействие с вазоконстрикторами:

- Снижает абсорбцию МА
- Уменьшает системную токсичность МА
- Пролонгирует местноанестезирующий эффект (в 2-3 раза)
- Позволяет снизить дозу МА
- Уменьшает кровоточивость в месте введения

! **Возможны:** - системное действие адреналина (кроме терминальной и спинальной анестезии)

- ухудшение маточно-плацентарного кровобращения и сократимости миометрия

↓
- норадреналин вызывает более мощную вазоконстрикцию гангрена и некроз в месте инъекции →

Все местноанестезирующие вещества **обладают сосудорасширяющим действием** (за исключением кокаина).

Поэтому для снижения скорости всасывания анестетика с места введения и ослабления резорбтивного действия, его вводят вместе с сосудосуживающими средствами (адреналин, мезатон и др.).

Такая комбинация позволяет не только значительно усилить местнообезболивающий эффект, но и ослабить побочные реакции, а также значительно снизить токсичность анестезирующих средств.

Лекарственные взаимодействия

МА (продолжение)

Группа препаратов	Эффект
Опиоиды (морфин, тримеперидин, фентанил)	<i>Потенцируют действие МА</i>
α_2 - адреномиметики (клонидин)	<i>Потенцируют действие МА</i>
Препараты калия	<i>Усиливают действие МА</i>
Препараты кальция	<i>Уменьшают действие МА</i>
Бикарбонат натрия	<i>Ускоряет развитие эффекта, пролонгирует действие МА</i>
Антихолинэстеразные ср-ва	<i>Пролонгируют действие эфирных МА</i>

Лекарственные взаимодействия МА

(продолжение)

Группа препаратов	Эффект
Ингибиторы микросомальных ферментов (индометацин, циметидин, хлорпромазин и др.)	<i>Пролонгируют действие МА</i>
Индукторы микросомальных ферментов (фенобарбитал, фенитоин, теофиллин)	<i>Укорачивают действие МА</i>
β- адреноблокаторы	<i>Пролонгируют действие МА</i>
Снотворные ср-ва	<i>Усиливают угнетающее действие МА на ЦНС</i>
Сульфаниламиды Антисептики, содержащие тяжелые металлы	<i>Снижают эффективность МА Снижают эффективность МА</i>