

МІСЦЕВІ АНЕСТЕТИКИ

Инструмент

Что это?

Когда он нужен?

Как он работает?

Что от него ждать?



Лекарство

Действующее вещество и группа?

Показания к применению/дозы?

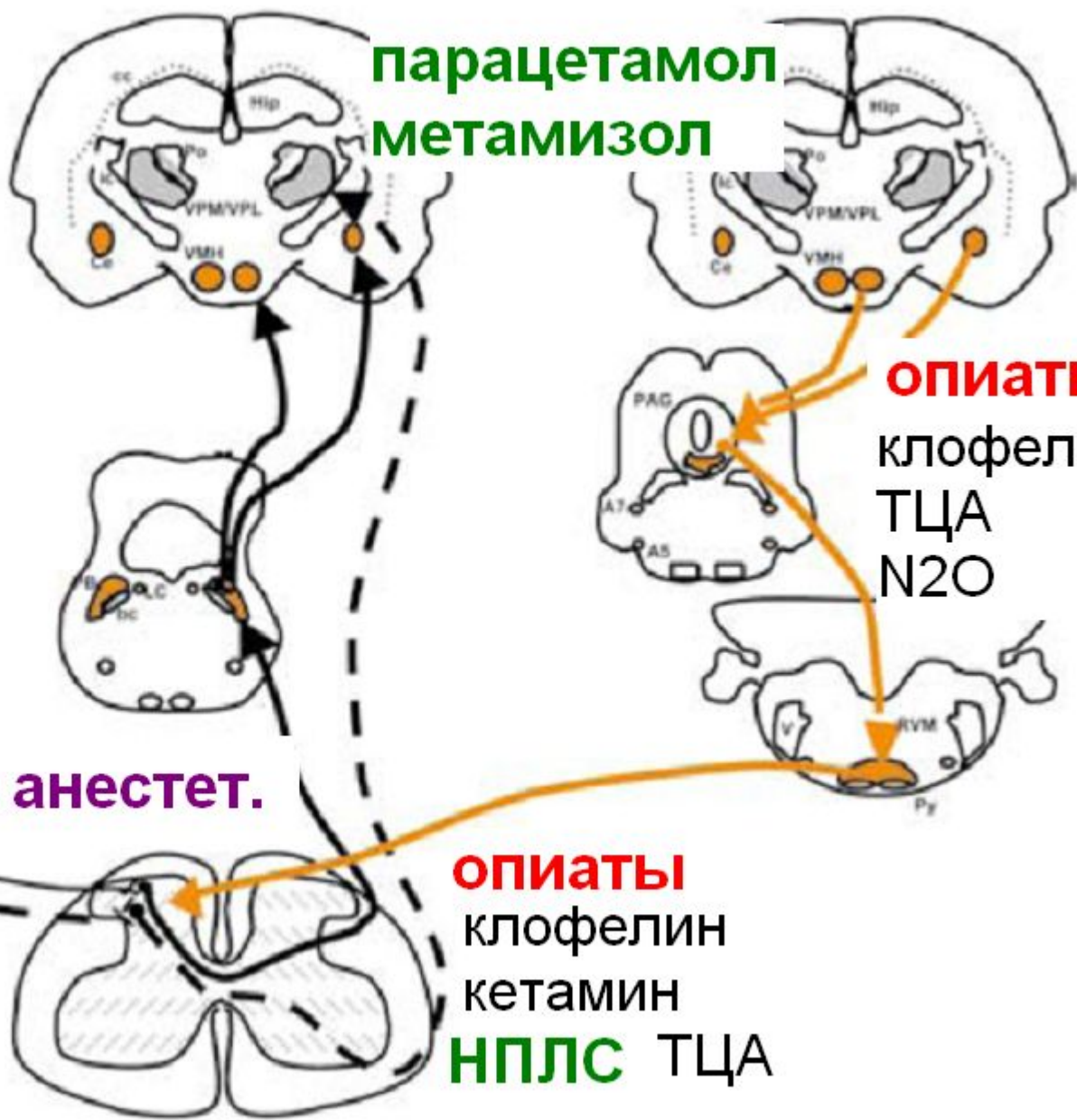
Механизм действия?

Побочные явления?



**снадобье
универсальное**

Аналгезия



парацетамол
метамизол

опиаты
клофелин
ТЦА
N2O

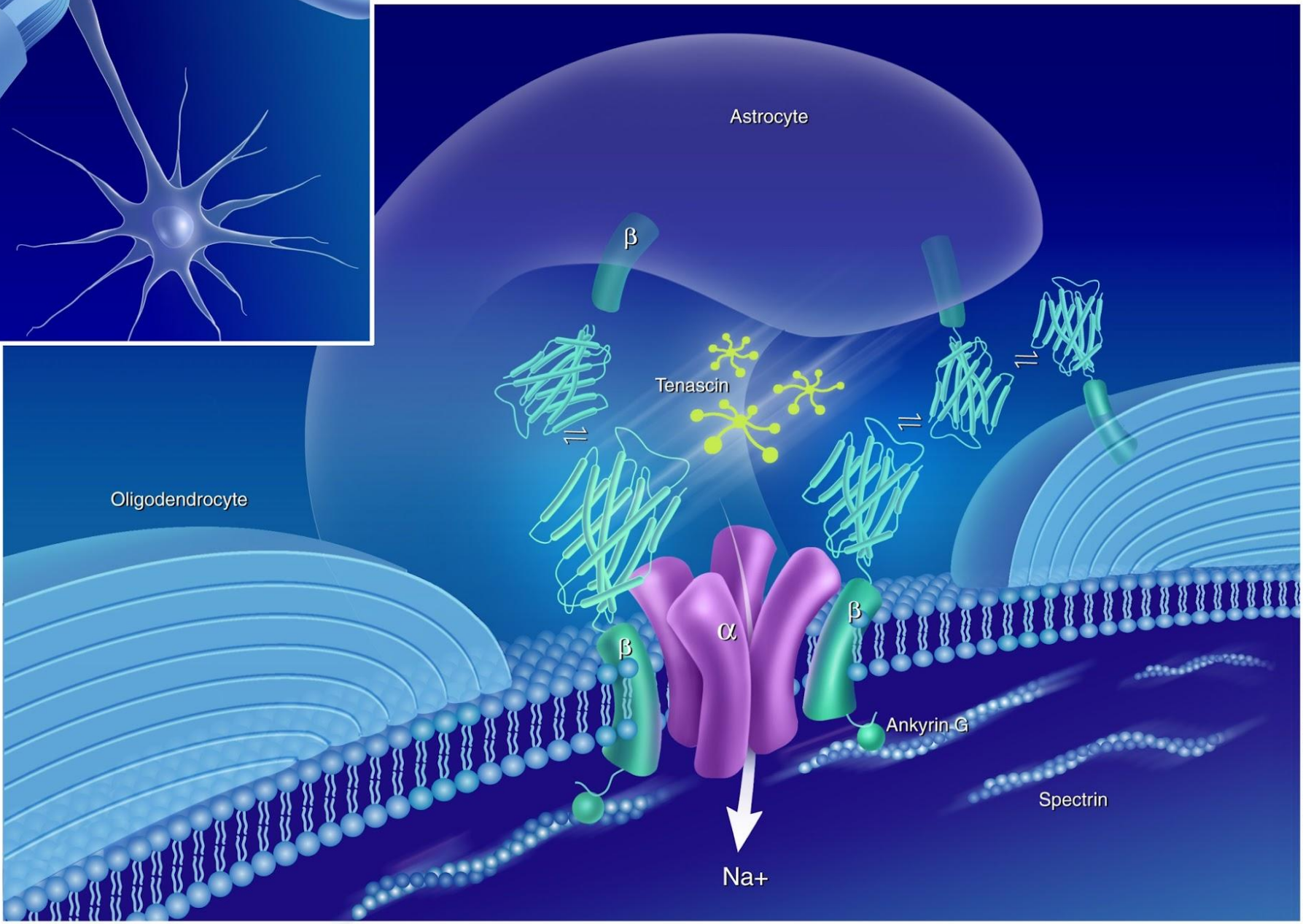
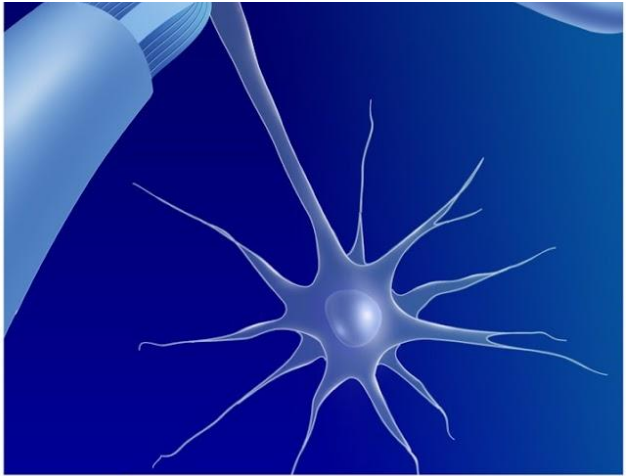
НПЛС
опиаты?

местные анестет.

опиаты
клофелин
кетамин
НПЛС ТЦА

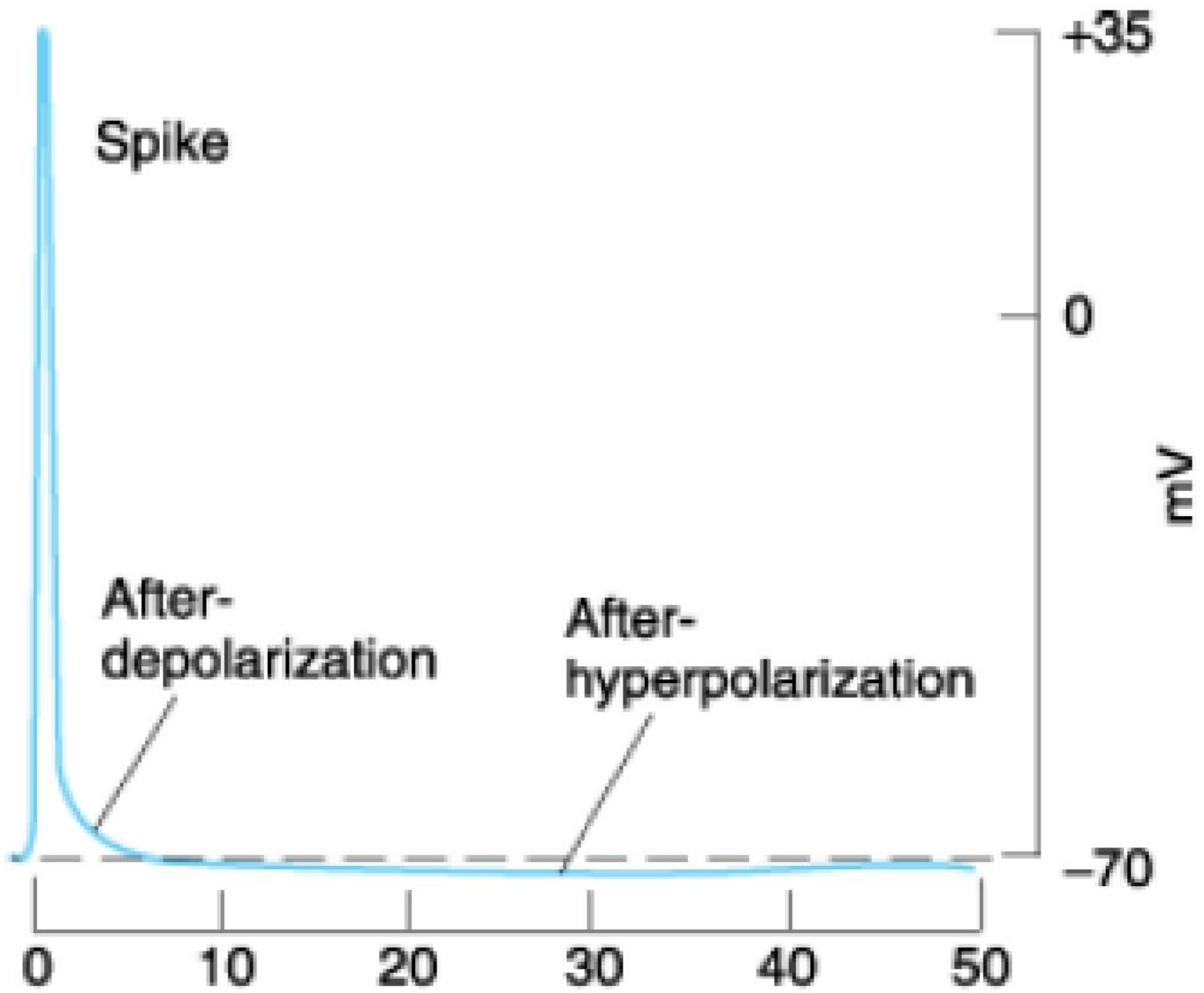
Ганглии
ЗР

- Клітини нейронів мають специфічні Na^+ канали: альфа-субодиниці та дві менші Р-субодиниць.
- Альфа-субодиниця складається з чотирьох однакових доменів, кожен з яких формується з 6 вкритих мембранами спіралей (S1-S6).
- 24 циліндричні спіралі розташовані радіально, оточені мембраною і формують центральний канал. Групуєчись між собою вони утворюють ворота для трансмембранного проходження іонів, які регулюються залежно від заряду клітинної мембрани

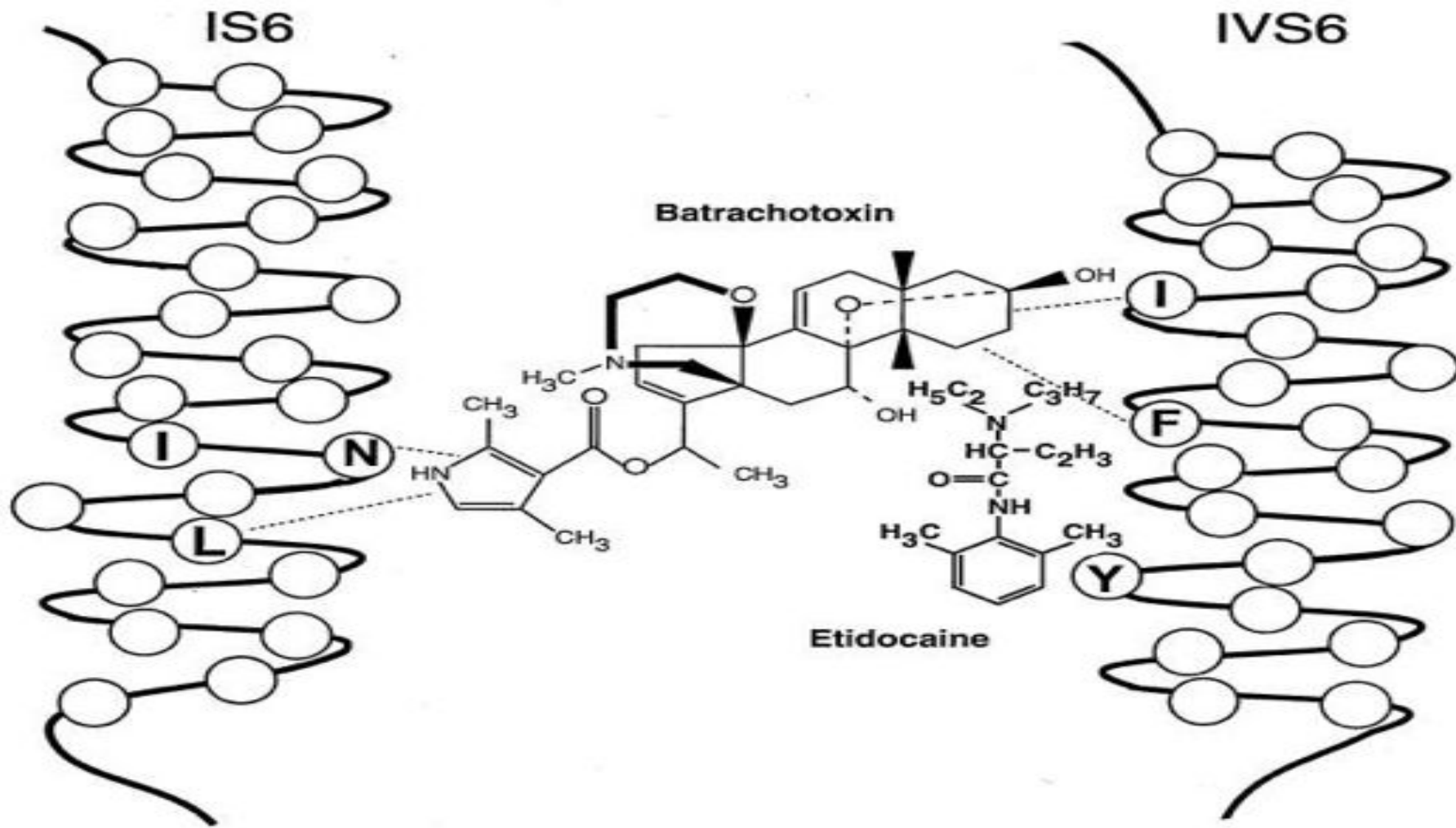


- Провідність Na^+ каналів залежить від величини потенціалу мембрани. Під час потенціалу спокою основні ворота (і сам натрієвий канал) закрито. Повільна деполяризація викликає відкриття воріт (відкривання каналу), але швидка деполяризація під час генерації потенціала дії знову призводить до закриття каналу (його інактивації).

- Якщо відкрита достатня кількість натрієвих каналів – кількість іонів натрію, що входить до клітини, починає перевищувати кількість іонів калію, що виходять з клітини
- Це призводить до деполяризації мембрани нейрона, що ще більше сприяє відкриттю натрієвих каналів, в результаті чого відбувається подальша і остаточна деполяризація мембрани. Утворюється швидкий потік натрію всередину клітини до рівноважного Na^+ -потенціалу (біля +67 mV).
- Потім інактивація Na^+ -каналів і робота натрій-калієвого насосу (шляхом активного транспорту) призводить до відновлення в клітині втрачених іонів калію та виведення з неї надлишкового натрію.



Цитоплазматичний замикач між **DIII-S6** та **DIV-S1** як місце скріплення МА на натрієвому каналі



Класифікація α -субодиниць електричних натрієвих каналів у ссавців

Тип	Позначка гену	Найменування	Первинна тканина	Наявність в DRG	ТТХ чутливість
Na _v 1.	SCN1a	type I	ЦНС, серце	+	+
Na _v 1.	SCN2a	type II	ЦНС	+ (embryonic)	+
Na _v 1.	SCN3a	type III	Фетальний мозок	+ (embryonic)	+
Na _v 1.	SCN4a	SkM1 (μ 1)	Скелетні м'язи	- (embryonic, rat)	+
Na _v 1.	SCN5a	SkM2 (H1)	Серце	+ (adult, mouse)	-
Na _v 1.	SCN8a	NaCh6	ЦНС, глія	+	+
Na _v 1.	SCN9a	PN1	SCG, DRGs, кишечник	+	+
Na _v 1.	SCN10a	SNS (PN3)	DRG	+ (small & medium cells)	-
Na _v 1.	SCN11a	NaN (SNS2)	DRG	+ (most small cells)	-
Na	SCN7a	NaG	Сідничний нерв, легені	+	+(?)

x

- Місцеві анестетики (МА) проникають всередину аксону у вигляді ліпофільних основ.
- Всередині нервового волокна МА переходять в іонізовану (протонну) форму і викликають блок натрієвих каналів у результаті з'єднання з рецептором.
- Четвертичні (повністю іонізовані) МА діють всередині нервової клітини, на відміну від неіонізованих з'єднань (як анестезин), що розчинюються в мембрані, частково або повністю блокуючи натрієві канали.

- Як іонізовані, так і неіонізовані молекули МА блокують натрієві канали, попереджуючи відкриття воріт (тобто викликаючи інактивацію каналів). У результаті інактивується так багато натрієвих каналів, що кількість відкритих каналів зменшується нижче певного мінімуму, необхідного для досягнення критичного рівня деполяризації. При цьому потенціал дії не генерується – виникає нервовий блок.
- Цей блок посилюється пропорційно посиленню нервової стимуляції, що пов'язано з тим, що більша частина молекул МА (в іонізованій формі) входить до натрієвих каналів при їх відкритті, викликаючи інактивацію більшої кількості цих каналів.

Місцева анестезія (МА)

- МА – будь-яка маніпуляція, що призводить до втрати чутливості в частині тіла до болю без впливу на свідомість.
- Дозволяє пацієнту переносити хірургічні та стоматологічні втручання зі зниженням болю та дистресу
- Може комбінуватися із загальною анестезією (ЗА)
- Застосовується для знеболення при нехірургічних болях
- Дозволяє встановити діагноз, обумовлений деякими хронічними станами.

Застосовані поняття:

- *Місцева анестезія* – в чіткому розумінні анестезія малої ділянки тіла (шкіра, зуб)
- *Регіональна анестезія* – спрямована на знеболення більшої частини тіла (рука, нога)
- *Провідникова анестезія* – широке поняття, яке включає велику кількість комбінацій технік місцевої та регіональної анестезії

Техніка:

- *Поверхнева анестезія*
- *Інфільтраційна анестезія*
- *Зональний блок*
- *Периферичний блок нерва*
- *Плексусна анестезія*
- *Епідуральна анестезія*
- *Спинальна анестезія*
- *Внутрішньовенна периферична анестезія (блок Біра)*
- *Місцева анестезія порожнин тіла (плевральна, суглобова...)*

Історія МА

- Листя коки застосовували для стимуляції в Перу, МА ефект також був відомий та застосовувався
- Кокаїн виділено в 1860
- Кокаїн застосовано як МА в 1884
- Прокаїн (амідоефір) – 1904
- Лігнокаїн – 1943
- Бупівакаїн – 1957
- Прилокаїн – 1959

- 1855 р. Friedrich Gaedike виділив з листя південноамериканської рослини коки діючу речовину - Erythroxylon
- 1859 Albert Niemann 1859 виділив алкалоїд, названий ним «кокаїн» - речовина, що знаходиться всередині рослини коки
- 1898 Перший синтез кокаїну Richard Willstätter

Вже А. Niemann акцентував увагу на специфічному онімінню язика після контакту з кокаїном

1879 Василь (Базель) Костянтинович Анреп

- залежність глибини анестезії, системних ускладнень (гіпертензія, збудження, судоми, пригнічення дихання та серцевий колапс) від застосованої дози, летальні дози для різних видів тварин, індивідуальність клінічного ефекту при однакових дозах та продемонстрована етапність настання клінічних ефектів, крім того він описав судинозвужуючі властивості кокаїну

підшкірне введення анестетика таке ж ефективне, як і аплікація на слизові

- 1884 Carl Koller застосовував місцеву анестезію в офтальмології.
- З ініціативи - МА на слизових оболонках інших локалізацій, насамперед – в оториноларингології.
- 1884 році Jellinek застосував кокаїн на дихальних шляхах
- 1885 – William Halsted використав його для блокади нервових стовбурів
- 1898-99 роках його вводили перидурально (James Corning) та субарахноїдально (Heinrich Quincke, August Bier).

Першу статистику смертей від кокаїну (Falk, Weigand)

- 17 отруєнь при аплікації кокаїну на слизову носа без смертельних наслідків
- 12 випадків токсичного впливу при аплікації на слизову зіва, з них 2 – смертельні
- 11 отруєнь з 1 смертельним – при анестезії гортані
- 3 смертельні випадки при введенні кокаїну в пряму кишку.
- Найменше випадків реєстрували в офтальмології.

Більшість випадків була пов'язана саме з висококонцентрованими розчинами, а не з загальною дозою анестетика

Історія блоків

- Блок плечового сплетіння
? Ранні 1900-і
- Внутрішньовенна регіональна анестезія
(Август Бір) 1908
- Спинальна анестезія вперше проведена в
1885, в клінічній практиці з 1899 (Август
Бір)
- Каудальна - ? 1900-і
- Епідуральна – 1930-і

МА – побічні ефекти

В залежності від МА, методу та місця введення

A. Місцеві:

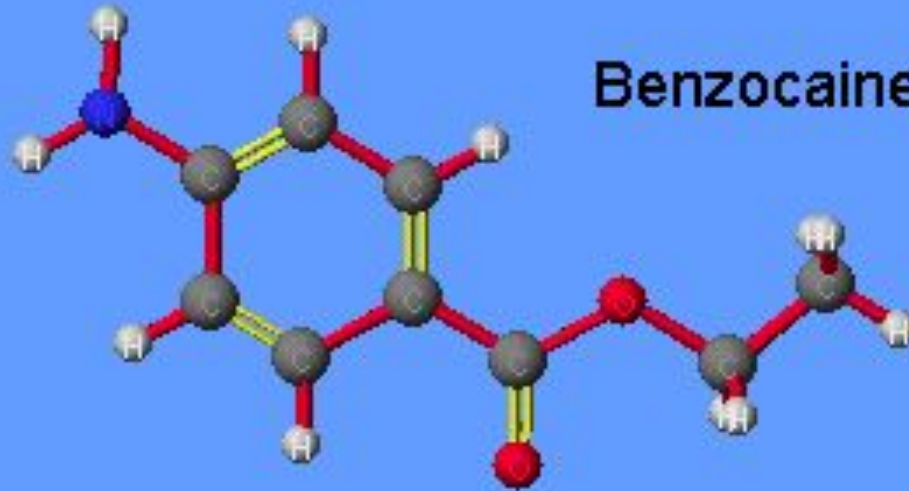
1. Подовжена анестезія / парестезія
2. Гематома
3. Травма нерву

B. Системні:

1. Пригнічення ЦНС
2. Серцево-судинний колапс
3. Алергічні реакції

C. Невдала анестезія

Types of Local Anesthetics



Types of Local Anesthetics

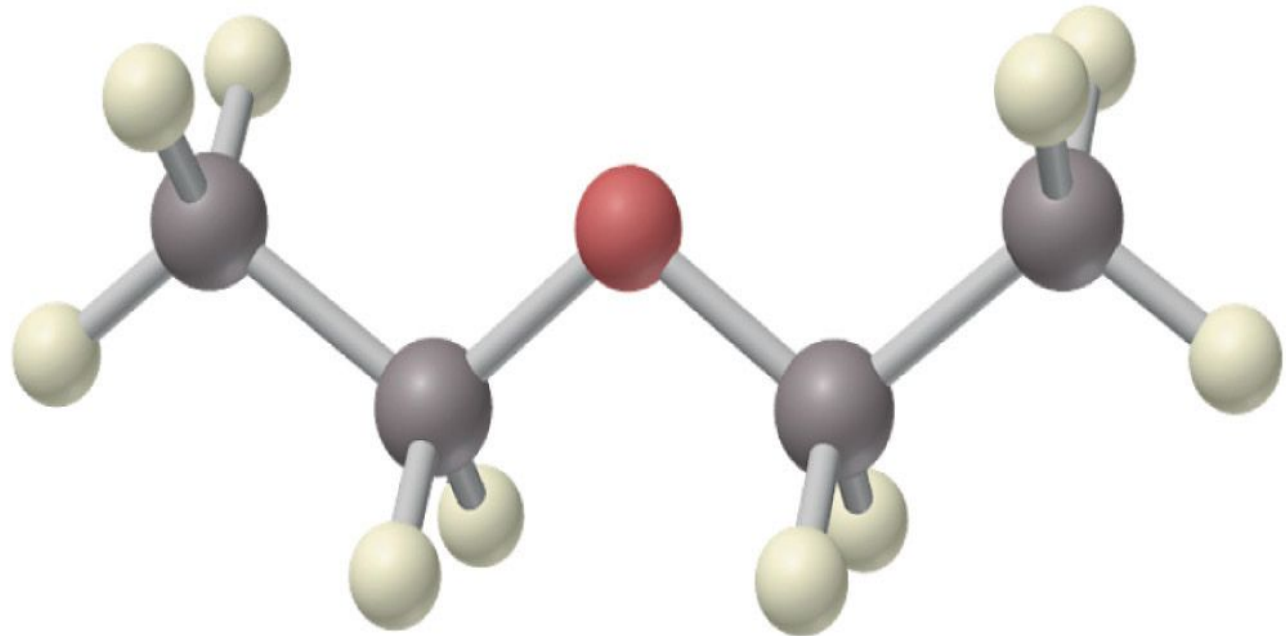
Esters

Procaine

chlorprocaine

tetracaine

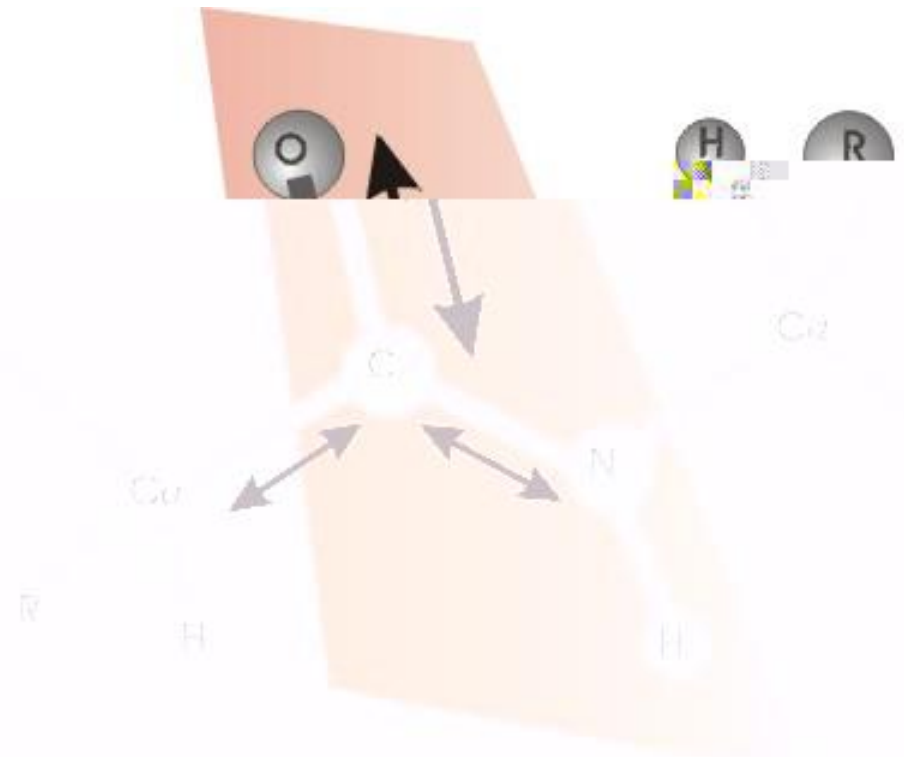
cocaine



Types of Local Anesthetics

Amides

Lidocaine
prilocaine
mepivacaine
bupivacaine
ropivacaine



Amides vs. Esters

- МА складаються з ліпофільної (частіше – ароматичне кільце) та гідрофільної частин (частіше – вторинний або третинний амін), з'єднаних ефірним або амідним зв'язком.
- Всі МА і поділяються на заміщені аніліди (аміди) та складні ефіри. До ефірів належать новокаїн та хлорпрокаїн, до амідів – усі інші сучасні МА (лідокаїн, мепівакаїн, бупівакаїн, прілокаїн, ропіваквін та інші).



- Ефекти місцевих анестетиків поділяються на місцеві – блокада нервових волокон (у разі блокади нервового стовбура – регіонарна анестезія) та загальні, що виникають внаслідок системної дії при резорбції (або введенні) МА в кров'яне русло.

Системна дія місцевих анестетиків визначає їх токсичні ефекти.

МА изготавливаются как гидрохлориды, которые в водном растворе диссоциируют в ионизированные (заряженные и гидрофильные четвертичные амины) и неионизированные (незаряженные и липофильные третичные амины) формы.

Влияние pH на диссоциацию МА

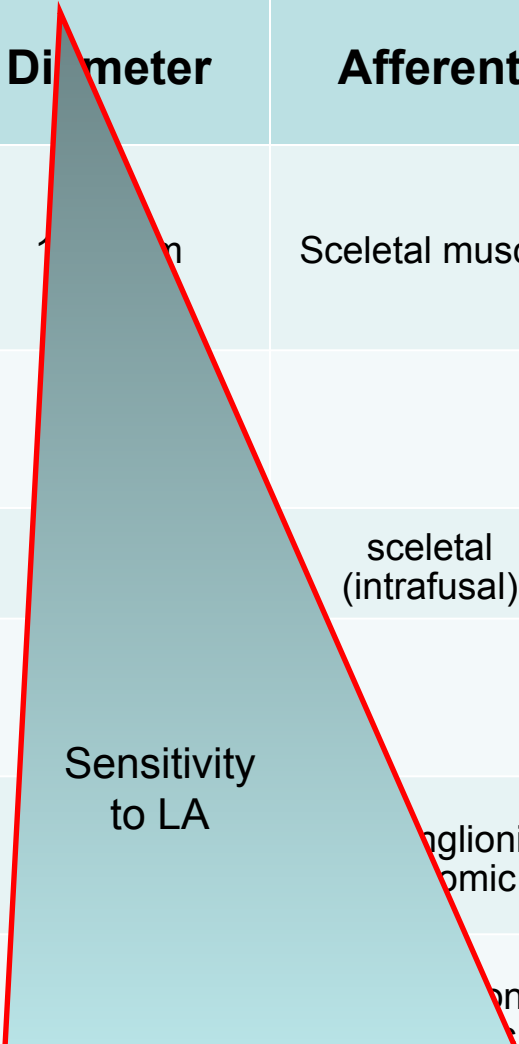
	pKa	% общей дозы в неионизированной форме		
		pH 7,4	pH 7,0	pH 7,8
2-Хлорпрокаин	9,1	2	0,8	5
Прокаин	8,9	3	1	7
Тетракаин	8,6	14	6	28
Лидокаин	7,9	24	11	48
Мепивакаин	7,6	39	20	61
Бупивакаин	8,1	17	7	33
Этидокаин	7,7	24	11	44

Как ионизированные, так и неионизированные формы молекул МА включаются в блокаду импульса по нервному волокну.

Неионизированные молекулы взаимодействуют с Na-каналами, проникая через липидную оболочку аксона. Ионизированные молекулы вероятно достигают специфических рецепторов внутри Na-каналов через водный путь поры Na-канала

Overview nerv fibres

Fiber	Velocity	Diameter	Afferent	Efferent	Myelin
A α	60 -120 m/s	1 - 2 μ m	Skeletal muscle	Skeletal muscle (muscle spindle)	Yes
A β	40-90 m/s	3 - 10 μ m	Skeletal muscle	touch, pressure, proprioception	Yes
A γ	20-50 m/s	2 - 3 μ m	skeletal (intrafusal)		Yes
A δ	10-30 m/s	3 - 5 μ m	Skeletal muscle	fast pain temperature	Yes
B	5-20 m/s	0.5 - 2 μ m	preganglionic somatic		Some
C	0.5-2 m/s	0.2 - 1.5 μ m	visceral somatic	Slow pain	No



Местная диспозиция

- Количество МА, которое достигает нерва, зависит от большой протяженности от места инъекции до нерва (интранейральная инъекция болезненна и может вызвать повреждение нерва). *Минимальный объем* необходим для обеспечения адекватного распространения раствора МА вокруг нерва, и *минимальная концентрация (общая масса)* необходимы для обеспечения адекватного градиента для проникновения в нерв.

Соединительнотканые и жировые барьеры

- Спинальные нервные корешки свободно плавают в ликворе, и небольшое количество МА вызывает глубокую блокаду. Наоборот, плечевое сплетение и седалищный нерв окружены фасциальным футляром и жировой тканью, поэтому необходима аппликация большого количества МА для адекватной анестезии. Кроме того, во время диффузии в нерв, МА разбавляется абсорбцией в ткань, кровь и лимфу.

Скорость и протяженность диффузии

- первично зависят от рКа МА, концентрации инъецируемого раствора и его растворимости в липидах. Т.к. рКа всех МА > физиологического рН, большинство МА находятся в ионизированной (менее липофильной) форме. Это может объяснять, в частности, относительно плохую способность распространяться и проникать в ткани тетракаина (блок плечевого сплетения) и высокую эффективность при субарахноидальном введении. Ацидоз при местной инфекции замедляет диффузию МА, т.к. повышается ионизация. Липидорастворимость повышает способность МА проникать через липидный барьер вокруг нерва, однако это м.б. нивелировано неспецифическим связыванием с липидными компонентами ненейрональных тканей

Кинетика нервного блока

- Когда МА размещается рядом с плечевым сплетением, моторный блок часто предшествует сенсорному. Это отражает периферическую локализацию моторных волокон и центральную - сенсорных. Подобное не отмечено для спинальной анестезии, т.к. диффузия через барьеры минимальна.
- Системная абсорбция влияет на количество МА, оставшегося в месте инъекции и, следовательно, на длительность анестезии. *Пиковый уровень в крови (C_{max})*, который развивается после периневральной инъекции, определяется многими факторами.

Уровень МА в крови определяется

- Общая доза МА
- Место инъекции (межреберный > эпидуральная > плечевое сплетение)
- Добавление вазоконстрикторов (более эффективно с лидикаином, чем с бупивакаином)
- Лекарственная местная вазодилатация (бупивакаин > лидокаин)
- Связь локально как результат липидорастворимости
- Перфузия тканей
- Сопутствующая лекарственная терапия
- Заболевания почек
- Заболевания печени

- *Максимально безопасная доза МА* основывается на C_{max} , которая возникнет после перинеуральной инъекции. Эти дозы - не абсолютные и должны рассматриваться только как основа в зависимости от многих комплексных и часто непредсказуемых факторов (см. Таб. 19-1).
- Хотя *максимально безопасная доза МА* часто устанавливается в мг/кг, нет корреляции между весом тела и пиковым уровнем в плазме.

Распределение и элиминация

- МА, который абсорбируется в венозную с/с, изначально попадает в легкие, где существенный подъем возникает для ограничения попадания препарата в системную циркуляцию для распределения в ткани, особенно интенсивно-перфузируемые, такие как головной мозг и сердце.
- Связь с белками определяет количество МА, доступное для оказания фармакологического эффекта, т.к. только свободная фракция активна. Это варьирует между пациентами и зависит от самого МА и концентрации.

Связь с белками МА

<u>Местный анестетик</u>	<u>Связь с белками (%)</u>
2-хлопрокаин	-
Прокаин	5
Тетракаин	85
Лидокаин	65
Мепивакаин	75
Бупивакаин	95
Этидокаин	95

Клиренс

- Аминоамиды элиминируются из плазмы печенью. Моноэтилглицинэксилдид - активный метаболит лидокаина, который может обуславливать токсичность, даже если плазменная концентрация лидокаина - в пределах нормы.
- Аминоэфирьы быстро элиминируются из плазмы плазменной и печеночной холинэстеразами. Плазменный уровень этих МА у пациентов с дефицитом или атипичным энзимом м.б. повышен.

Физиологические и патофизиологические факторы

- Сниженный сердечный выброс ухудшает очищение плазмы от МА вследствие снижения печеночного кровотока. Скорость в/в инфузии лидокаина для лечения аритмий сердца м.б. необходимо снизить у пациентов с сердечной недостаточностью во избежание токсичных эффектов.
- Заболевания печени удлиняют $T_{1/2\beta}$ лидокаина и всех аминоамидов.
- Возраст не меняет начальную дозу МА, но последующие дозы д. б. снижены во избежание кумуляции у пожилых. $T_{1/2\beta}$ аминоамидов удлинено в 2-3 раза у новорожденных, достигая значений взрослых после 6 мес жизни.
- Кислотно-щелочной баланс.
- Фетальный ацидоз приводит к большему переходу МА из крови матери к плоду, но нет свидетельств о том, что плод более чувствителен к токсичному действию МА.

Действие лекарств и взаимодействие

- Летучие анестетики, циметидин и пропранолол изменяют клиренс МА из-за ингибирования функцию оксидаз или снижая печеночный кровоток.
- Нет признаков, что диазепам вытесняет бупивакан из мест его связи. следовательно, использование диазепама для лечения токсических реакций не повышает свободную фракцию бупивакаина.

Комбинация МА

- Токсические эффекты суммируются скорее, чем синергические.

Выбор МА

- Длительность операции
- Выбранная региональная техника
- Хирургическая необходимость
(сенсорный блок в акушерстве,
моторный - в ортопедии)
- Опыт анестезиолога
- Потенциал системной токсичности

Выбор МА

- 1. Концентрация выбранного МА определяется диаметром нерва, который д.б. блокирован. Нервы большого диаметра, как например при эпидуральной анестезии, требуют более высоких концентраций МА, чем блок периферических нервов.
- 2. Качество блока, вызываемое различными МА, значительно отличается. Интратекальное введение тетракаина вызывает больший моторный блок, чем бупивакаин, тогда как бупивакаин обеспечивает более длительную аналгезию. Для блока плечевого сплетения мепивакаин вызывает больший и более длительный моторный блок, чем лидокаин.
- 3. Бупивакаин и лидокаин м.б. использованы для всех региональных блоков и являются наиболее широко распространенными МА.

Эффекты адреналина при добавлении к раствору МА

- Удлинение длительности действия
- Снижение системной абсорбции
- Повышает интенсивность блока
- Снижает хирургическое кровотечение
- Компонент тест-дозы как сигнал в/сосудистой инъекции

Эффекты адреналина при добавлении к раствору МА

- 1. Он менее эффективен в удлинении действия бупивакаина, чем тетракаина.
- 2. Может снизить пиковый плазменный уровень (лидокаин > бупивакаин) вероятно вследствие локальной вазоконстрикции и снижения скорости системной абсорбции МА.
- 3. Повышение интенсивности анальгезии м.б. из-за прямого действия адреналина (и др. α -агонистов) на антиноцицептивные рецепторы спинного мозга.
- 4. Вазоконстрикция для снижения хирургического кровотечения адекватно вызывается инфильтрацией раствором, содержащим адреналин (5 мкг/мл или 1:200000).
- 5. Если тест-доза содержит 15 мкг/мл адреналина, в/сосудистая инъекция м.б. обнаружена по повышению ЧСС и АД, по крайней мере, на 20%.
- 6. Использование в акушерстве. Альфа-эффекты могут снизить маточный кровоток, бета-эффекты - замедлить роды. Т.о. беременным не следует включать адреналин в раствор МА.
- 7. Системные эффекты. Абсорбированный адреналин (исключая субарахноидальное введение) вызывает преимущественно бета-эффекты, а в дозах выше 400 мкг - альфа-эффекты.

Противопоказания к включению адреналина в раствор МА

- Нестабильная стенокардия
- Аритмии сердца
- Неконтролируемая гипертензия
- Маточно-плацентарная недостаточность
- Лечение ингибиторами МАО или трициклическими антидепрессантами
- Периферический нервный блок в областях, где м.б. плохое коллатеральное кровообращение (пенис, пальцы)
- В/в региональная анестезия

Карбонатные МА

- Несмотря на более быстрое начало действия и интенсивность блока (диффузия CO_2 в нерв снижает интраневральный рН), использование этих растворов остается спорным. Пиковый уровень в крови выше и более быстрое начало при эпидуральной анестезии может усилить снижение АД

Amides and Esters

	Onset	pK	Potency	Duration (min)
Esters				
Procaine	Slow	8.9	1	45-60
Chlorprocaine	Rapid	8.7	4	30-45
Tetracaine	Slow	8.5	16	60-180
Amides				
Lidocaine	Rapid	7.9	1	60-120
Etidocaine	Slow	7.7	4	240-480
Prilocaine	Slow	7.9	1	60-120
Mepivacaine	Slow	7.6	1	90-180
Bupivacaine	Slow	8.1	4	240-480
Levobupivacaine	Slow	8.1	4	240-480
Ropivacaine	Slow	8.1	4	240-480

Selection criteria

	Substance	Relativ potency	Onset	Duration (min)
short acting and weak	Procaine	1	Slow	60-90
	Chloroprocain	1	Fast	30-60
	Lidocain	1	Fast	60-120
medium duration and potency	Mepivacain	2	Fast	120-240
		2	Fast	120-240
		2	fast	90-200
long acting and strong	Bupivacain	8	Slow	180-600
	Etidocain	6	Fast	180-600
	Tetracain	8	slow	180-600

From NYSORA web site

Properties of Local Anesthetic

PROPERTIES	AMINOESTERS	AMINOAMIDES
Metabolism	rapid by plasma cholinesterase	slow, hepatic
Systemic toxicity	less likely	more likely
Allergic reaction	possible - PABA derivatives form	very rare
Stability in solution	breaks down in ampules (heat,sun)	very stable chemically
Onset of action	slow as a general rule	moderate to fast
pKa's	higher than PH = 7.4 (8.5-8.9)	close to PH = 7.4 (7.6-8.1)

Intravenous Lidocaine in Chronic Pain

- Tetrodotoxin TTX
- Some Na channels resistant to TTX
- These may be important in Chronic pain
- With Chronic pain probably up/down regulation receptor types
- IV lidocaine may work at these receptors

Intravenous lidocaine in Chronic pain

Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain.

AUTHORS' CONCLUSIONS: Lidocaine and oral analogs were safe drugs in controlled clinical trials for neuropathic pain, were better than placebo, and were as effective as other analgesics. Future trials should enroll specific diseases and test novel lidocaine analogs with better toxicity profiles. More emphasis is necessary on outcomes measuring patient satisfaction to assess if statistically significant pain relief is clinically meaningful

- Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19;(4):[Challapalli V](#),

Special preparations



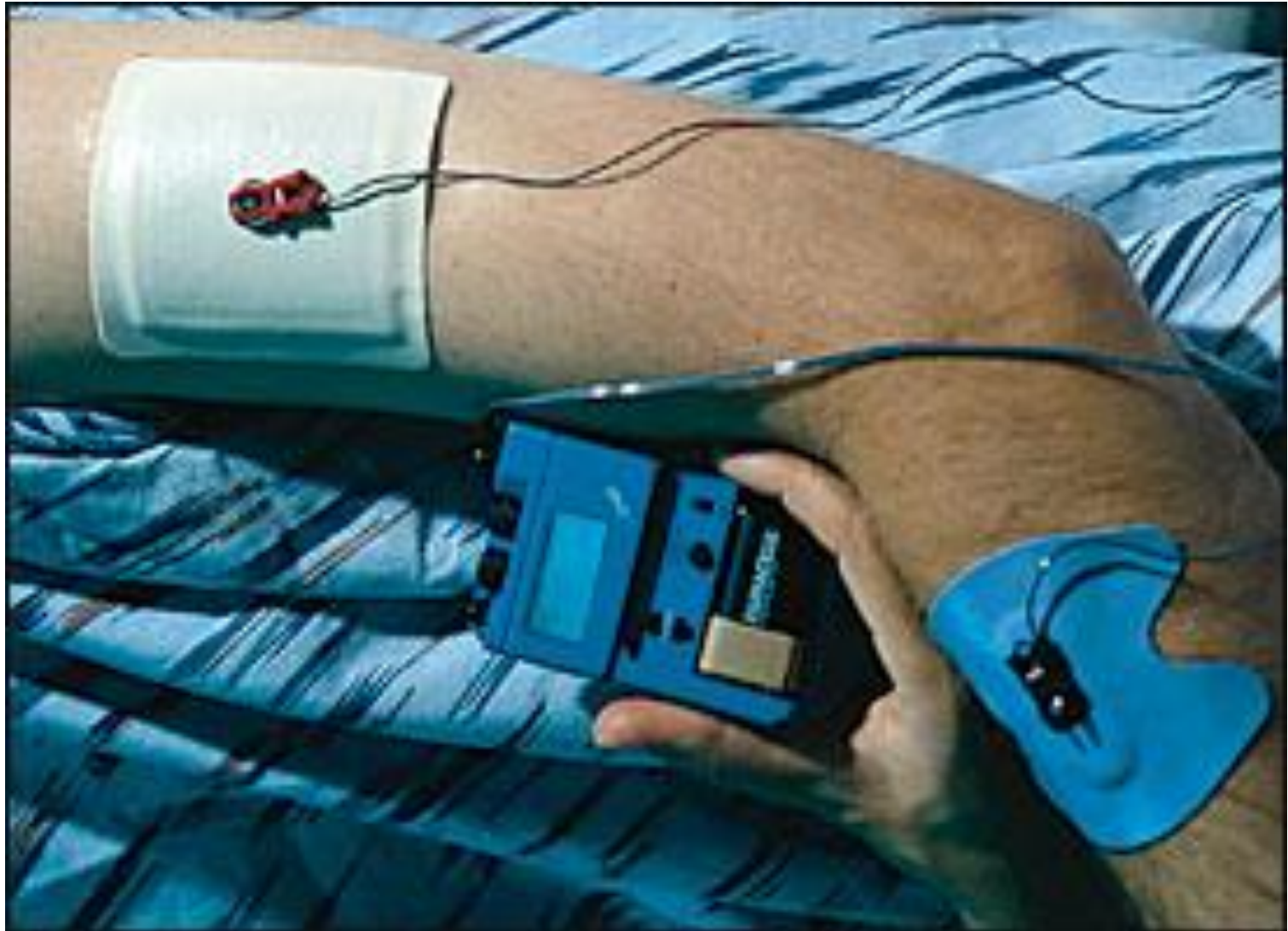
Topical Local anesthetics

- **Tetracaine, Adrenaline (Epinephrine), and Cocaine**
- Tetracaine, adrenaline, and cocaine (TAC), a compound of 0.5 percent tetracaine (Pontocaine), 0.05 percent epinephrine, and 11.8 percent cocaine, was the first topical anesthetic mixture found to be effective for nonmucosal skin lacerations to the face and scalp.² From 2 to 5 mL of solution is applied directly to the wound using a cotton-tipped applicator with firm pressure that is maintained for 20 to 40 minutes.^{2,3} **However, the use of TAC is no longer supported by the literature because of general concern about toxicity and expense, and federal regulatory issues involving medications containing cocaine.**
- **Principles of Office Anesthesia: Part II. Topical Anesthesia**
- SURITI KUNDU, M.D.,

EMLA

- **Eutectic Mixture of Local Anesthetics**
- Most pure anesthetic agents exist as solids. **Eutectic mixtures are liquids and melt at lower temperatures than any of their components, permitting higher concentrations of anesthetics.** Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) represents the first major breakthrough for dermal anesthesia on **intact skin**. It consists of 25 mg per mL of lidocaine, 25 mg per mL of prilocaine, a thickener, an emulsifier, and distilled water adjusted to a pH level of 9.4.³
- Etymology: Greek *eutEktos* easily melted, from *eu-* + *tEktos* melted, from *tEkein* to melt -- more at [THAW](#)
1 of an alloy or solution : having the lowest melting point possible
2 : of or relating to a eutectic alloy or solution or its melting or freezing point

Iontophoresis



Chirality

