ФАРМАКОЛОГИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

- К местным анестетикам относятся лекарственные средства, которые в определенных концентрациях блокируют нервную проводимость. Они действуют на любую часть нервной системы и на любые виды нервных волокон. Контактируя с нервным стволом, местные анестетики приводят к моторному и сенсорному параличу в иннервируемых областях. Многие вещества приводят к блокаде нервной проводимости, но при этом вызывают необратимые повреждения нервных клеток. Местные анестетики, воздействуя на нервные клетки, блокируют их функциональную активность только на определенное время, в дальнейшем же их функция вновь нормализуется.

ИСТОРИЯ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Сначала использовали жир крокодила, крокодиловую кожу, порошок мрамора -"камень мемфиса", индийскую коноплю, опий, белену, цикуту, мандрагору, аммиак, фенол, Erythroxylon Coca

1879 В.К. Анреп -обезболивающее действие кокаина

1884 K. Keller - описание кокаина для местной анестезии

1896 А.И. Лукашевич - проводниковая анестезия

1885 L. Corning - действие кокаина на спинной мозг

1885 W. Halstedt - проводниковая анестезия нижнего альвеолярного нерва J. Conway - введение кокаина в гематому при переломах

1891 H. Quincke - поясничный спинномозговой прокол

1897 G. Grile - блокада плечевого сплетения и седалищного нерва открытым способом1899A. Bier - открытие спинномозговой анестезии

1901 A. Sicard F. Cathelin - описание каудальной (эпидуральной анестезии)

1903 H. Braun - добавление к раствору местного анестетика адреналина

1905 A. Eincyorn - открытие новокаина

1906 A. Sicard - эпидуральная анестезия через остистые отростки

1909 W. Steckel - каудальный блок для анестезии родов

1911 D. Kulenkampff - чрезкожная блокада плечевого сплетения

1942 H. Hingson - длительная каудальная анестезия

1946 N. Lofgren - получен ксилокаин

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

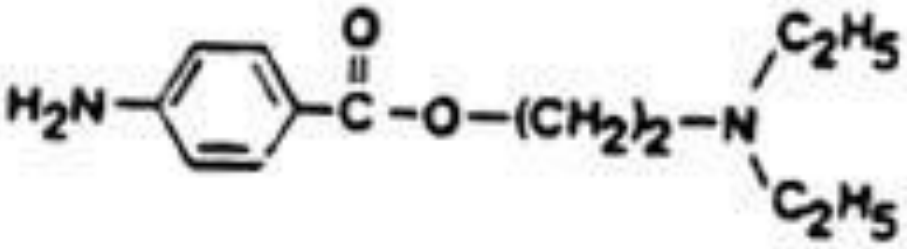
- Сложные эфиры бензойной кислоты (кокаин, бенкаин)
- Сложные эфиры пара-аминобензойной кислоты (новокаин)
- Сложные эфиры аминобензойной и бензойной кислот (дикаин)
- Амиды гетероциклической и ароматической кислот (совкаин, новокаинамид)
- Амиды ароматических аминов -анилиды (лидокаин, бупивакаин, мепивакаин)

Эфирные анестетики

- Эфирные анестетики относительно нестабильны в растворе и быстро гидролизируются в организме плазменными холинэстеразами (и другими эстеразами). Одним из основных продуктов распада считается парааминобензоат (ПАБА), который связывают с аллергическими реакциями и реакциями гиперчувствительности.

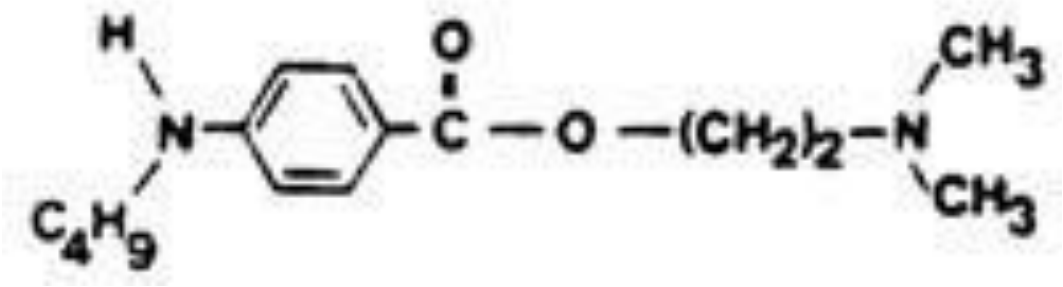
Новокаин

- **Новокаин (прокаин)**- 2-(Диэтиламино)этил- 4-аминобензоад (в виде гидрохлорида) C13H20NO2. Используется внутрь, в/в, в/м, в/к, ректально, методом электрофореза. Диапазон концентраций- 0,25-5%. Максимальная доза без адреналина - 800 мг, с адреналином 1000 мг. Новокаин используется как эталон силы и токсичности местных анестетиков, которые принимаются за 1.



Дикаин

- **Дикаин Дикаин (тетракаин)** - парабутил аминобензоил-диметиламиноэтанол-гидрохлорид. В настоящее время используется только для терминальной анестезии ввиду высокой токсичности. В 12-15 раз сильнее новокаина и в 8-10 раз его токсичнее. Максимальная доза - 75-100 мг.

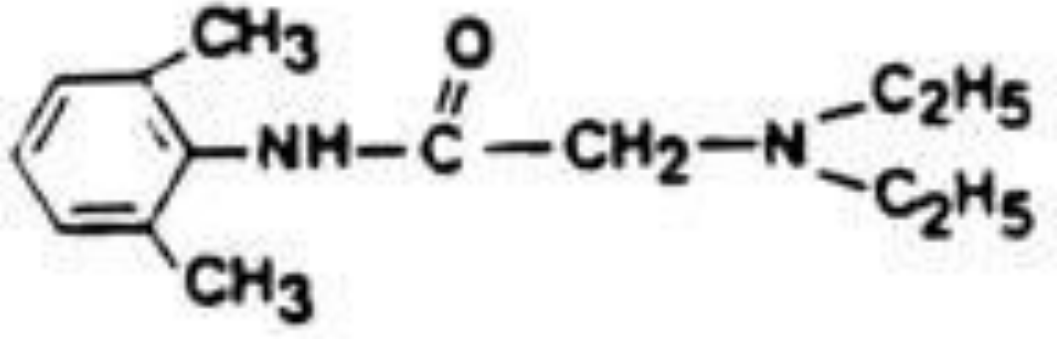


Амидные анестетики

- Амидные анестетики относительно стабильны в растворе, медленно метаболизируются амидазами печени и реакции гиперчувствительности на них крайне редки. В настоящее время в клинической практике амидные анестетики превалируют над эфирными.

Лидокаин

- **Лидокаин (ксилокаин)** - (2-Диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил)ацетамид (и в виде гидрохлорида). C14H22N2O pKa -7,85. В 2 раза сильнее и токсичнее новокаина. Максимальная доза лидокаина в чистом виде 3 мг/кг, с адреналином - 7 мг/кг.



Влияние лидокаина

Влияние лидокаина на миокард:

1. Снижает потенциал действия в волокнах Пуркинье
2. Снижает автоматизм эктопических очагов возбуждения
3. Повышает порог возбуждения миокардиоцитов
4. Уменьшает интервалы P-Q и Q-T

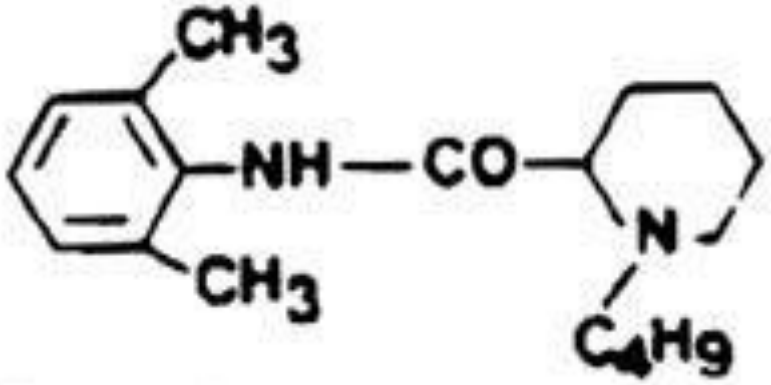
- Неотложная терапия желудочковых аритмий при инфаркте миокарда и профилактика фибрилляции желудочков после СЛЦР. Доза 1 мг/кг струйно, через 5 мин. -1/2 дозы и микроструйное введение 2-4 мг/мин

Противопоказан

- при приступах Морганьи-Эдемса-Стокса, синдроме WPW.

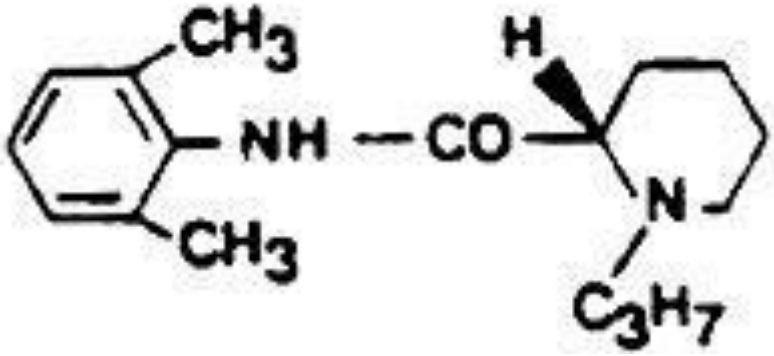
Бупивакаин

- **Бупивакаин (маркаин, анекаин):** 1-Бутил-N-(2,6-диметилфенил)-2-пиперидинкарбоксамид (и в виде гидрохлорида). C18H28N2O. рКа -8,1. В 8 раз сильнее и в 3-4 раза токсичнее новокаина. Является оптимальным анестетиком для проведения обезболивания родов и акушерских операций в виде 0,25-0,5% раствора. Максимальная доза 2 мг/кг массы тела.



Ропивакаин

- **Ропивакаин (наропин**) : (S)-N-(2,6-диметилфенил)-1-пропил-2-пиперидинкарбоксамид. C17H26N2O. Аналог бупивакаина, но обладает меньшим побочным воздействием на сердечно-сосудистую систему. Применяется в виде 0,2%-1% растворов для инфильтрационной, проводниковой блокаде сплетений, эпидуральной анестезии. Максимальная суточная доза 800 мг (10-11 мг/кг)



К амидным местным анестетикам также относятся:

1. Мепивакаин:1-3% раствор,не рекомендуется для применения в акушерстве
2. Прилокаин (цитанест) 4% раствор.
3. Этидокаин (дуранест) 1% раствор.

ФАРМАКОЛОГИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

- Большая часть местных анестетиков состоит из липофильной группы (часто в виде ароматического кольца), соединенной через промежуточную цепь (обычно включающую эфирную или амидную группу) с ионизируемой группой (как правило, третичным амином). Для оптимальной активности требуется баланс между гидрофильными и липофильными группами. Кроме общих физических свойств молекул, большое значение имеет их специфическая стереохимическая конфигурация, что проявляется в различной степени выраженности эффекта у стереоизомеров некоторых соединений. Так как эфирные связи (как в прокаине) легче гидролизуются, чем амидные, эфиры обычно имеют более короткое действие.

- Местные анестетики являются слабыми основаниями. Для клинического применения они обычно выпускаются в виде солей, так как это улучшает растворимость и повышает стабильность растворов. В средах организма они существуют либо в виде неионизированного основания, либо в виде катиона.

- Катионная форма
log = pKa-pH.

Соотношение этих двух форм зависит от их pKa и pH жидкостей организма в соответствии с уравнением Гендерсона-Хассельбаха:

Катионная форма
log = pKa-pH.

Так как pKa большинства местных анестетиков находится в пределах 8.0-9.0, большая их часть в жидких средах организма находится в ионизированном катионном состоянии.

Рецепторы для местных анестетиков, с которыми наиболее активно связывается катионная форма, расположены на внутренней стороне поверхности клеточной мембраны. Связавшись с рецептором, катионы с трудом покидают закрытые каналы. Однако для трансмембранного переноса препаратов необходима неионизированная форма. Это частично объясняет значительно меньшую активность местных анестетиков, которую и стоматологи, и хирурги отмечают в воспаленных тканях, поскольку в них снижен pH и очень мала доля неионизированного местного анестетика, диффундирующего в клетку.

Фармакокинетика

Местные анестетики обычно вводят инъекционно в область нервных волокон, проведение по которым необходимо заблокировать. При этом пути введения, абсорбция и распределение не имеют такого значения для времени начала эффекта, какое они имеют для срока окончания анестезии и развития токсического действия на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. В случае же локальной аппликации местных анестетиков как начало, так и окончание анестезии определяется способностью препарата к диффузии.

Абсорбция

Системная постинъекционная абсорбция местных анестетиков из места введения зависит от нескольких факторов, в том числе от дозы, места введения, связывания препарата с тканями, присутствия вазоконстрикторов и от физико-химических свойств препарата.

Аппликации местных анестетиков на области с богатым кровоснабжением, например на слизистую трахеи, приводят к очень быстрой абсорбции и более высокому уровню препарата в крови, чем после инъекции местного анестетика в зоны с менее активным кровоснабжением, например в сухожилие.

При региональной анестезии (проводниковой блокаде крупных нервов) максимальные уровни местного анестетика в крови понижаются в зависимости от места введения в следующем порядке: межреберное > корешковое > эпидуральное > в плечевое сплетение > в область седалищного нерва.

- В клинической практике на местную анестезию оказывает влияние наличие свободных оснований (В), ткнеионизированная часть анестетика может диффундировать через нейрональную мембрану. Поэтому местные анестетики относительно неактивны при введении в ткани с кислым pH (гнойные абсцессы), что, по-видимому, обусловлено снижением высвобождения свободных оснований.

Формы приготовления местных анестетиков

- Большинство местных анестетиков представляют собой основания, почти не растворимые в воде.

- Растворимость увеличивается путем приготовления их в виде гидрохлоридов, которые обычно растворяют в модифицированном изотоническом растворе Рингера.

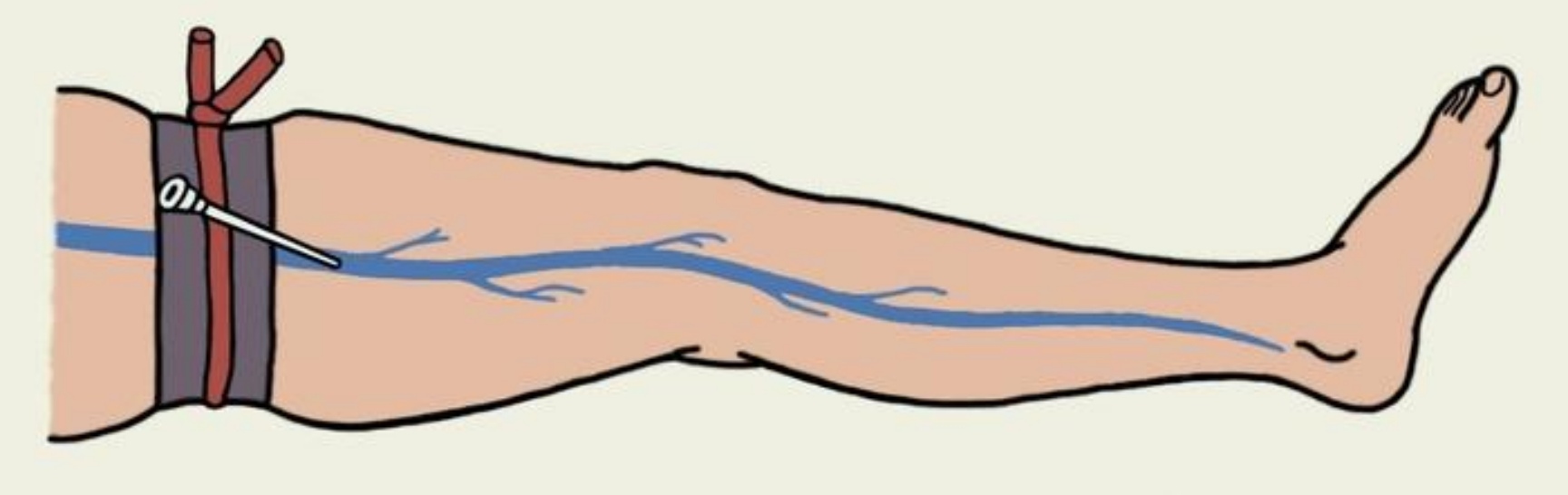
- Разведенные растворы местных анестетиков имеют кислую реакцию среды (pH 4,0-5,5) и содержат вещество, понижающее pH (например, метабисульфит натрия), чтобы усилить стабильность при добавлении вазоконстрикторов. Они также содержат стабилизатор и фунгицид.

- Готовые формы представляют собой процентные растворы местных анестетиков.

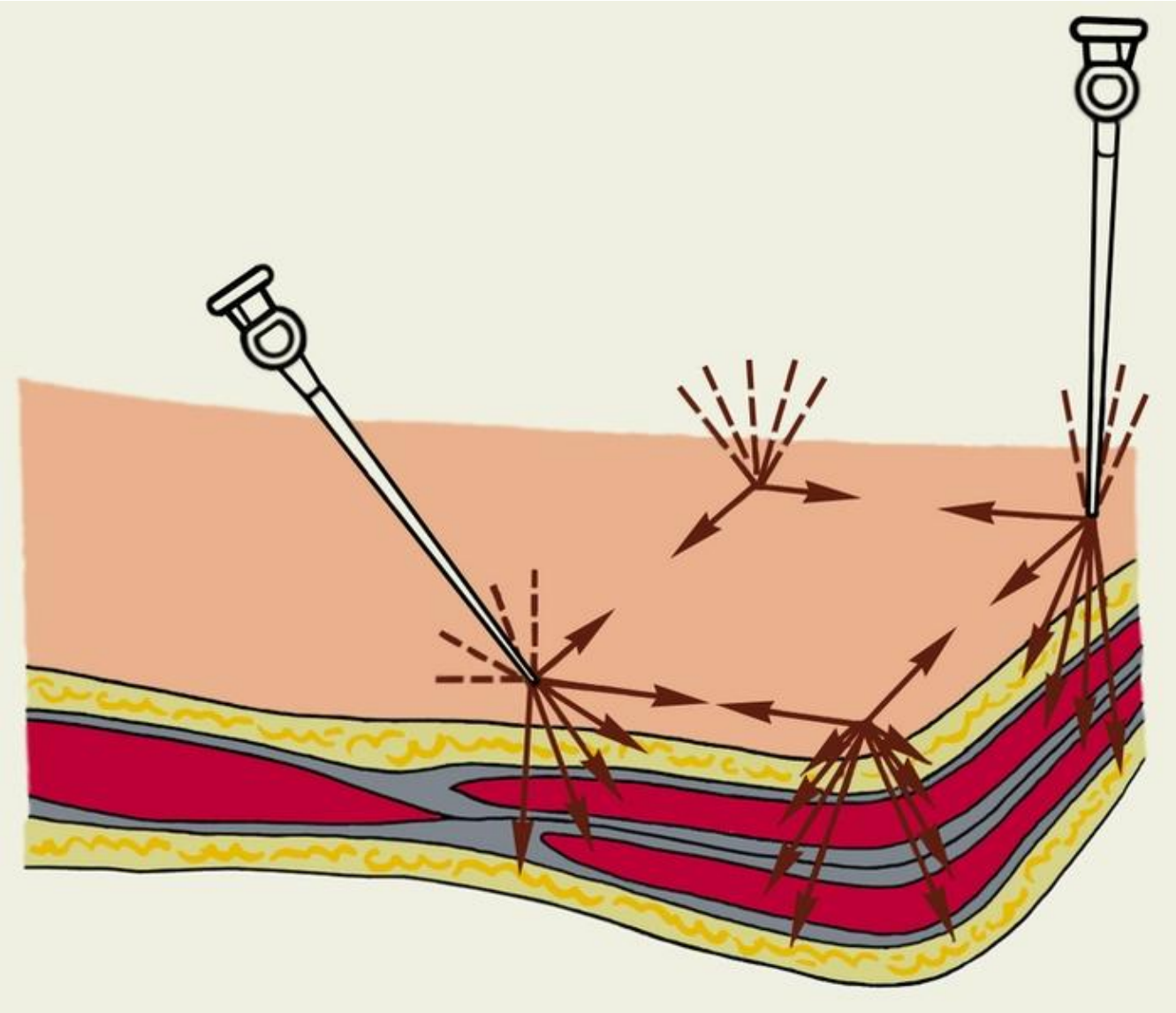
КЛАССИФИКАЦИЯ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ:

1. Терминальная
2. Инфильтрационная
3. Проводниковая (блокада сплетений, стволов, эпидуральная и спинальная)
4. Внутривенная
5. Внутрикостная

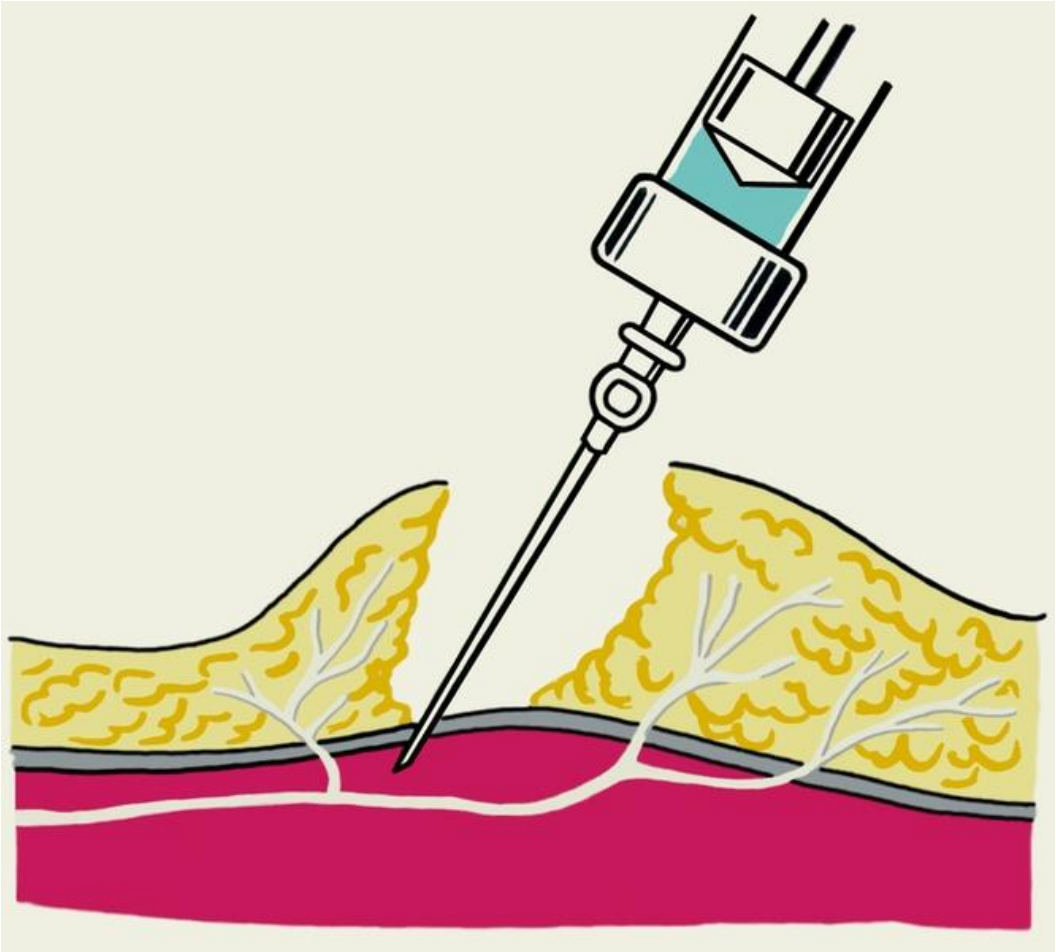
Внутривенная местная анестезия.



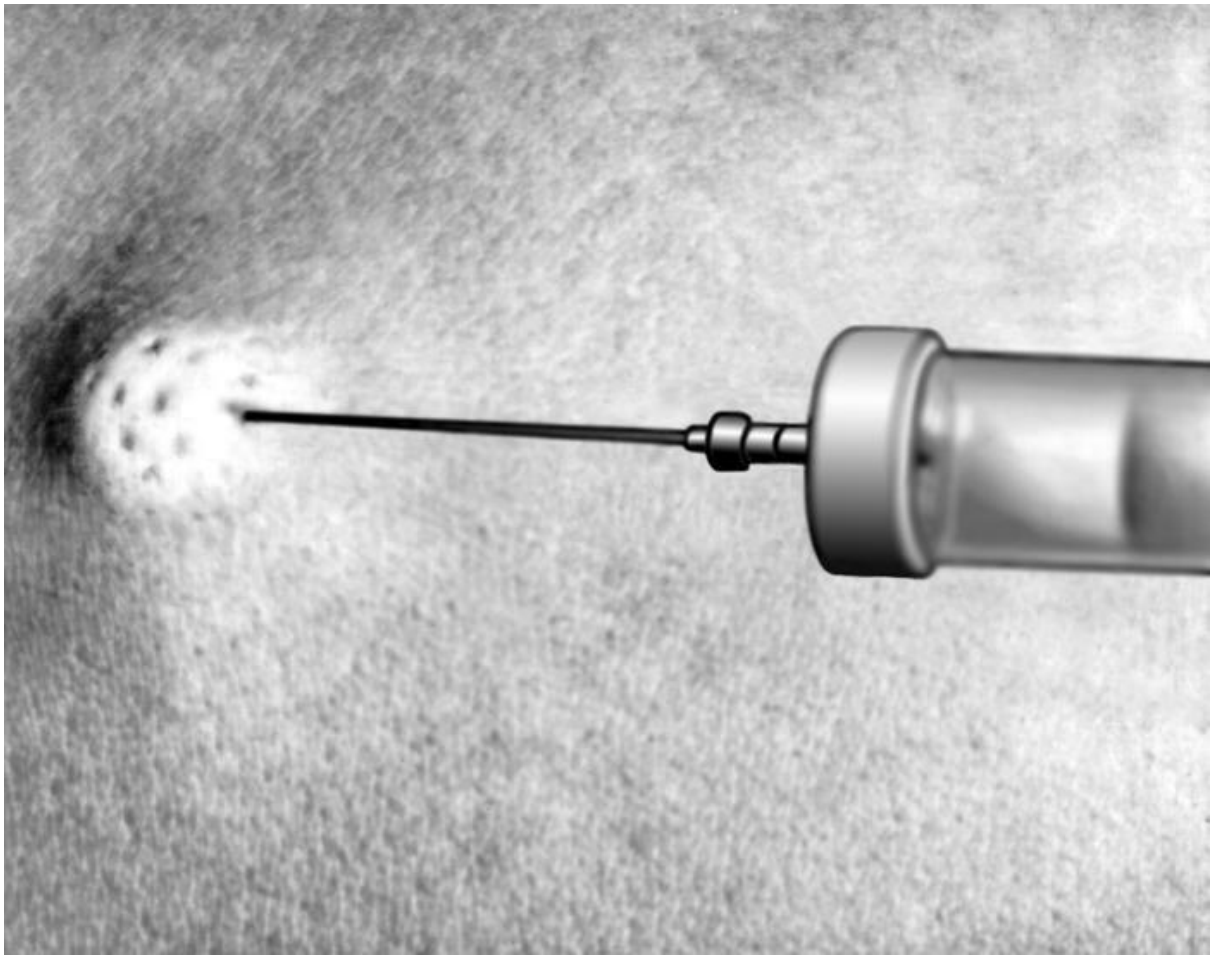
Местная инфильтрационная анестезия: по методу Брауна (стрелками и пунктиром показаны направления введения раствора новокаина).



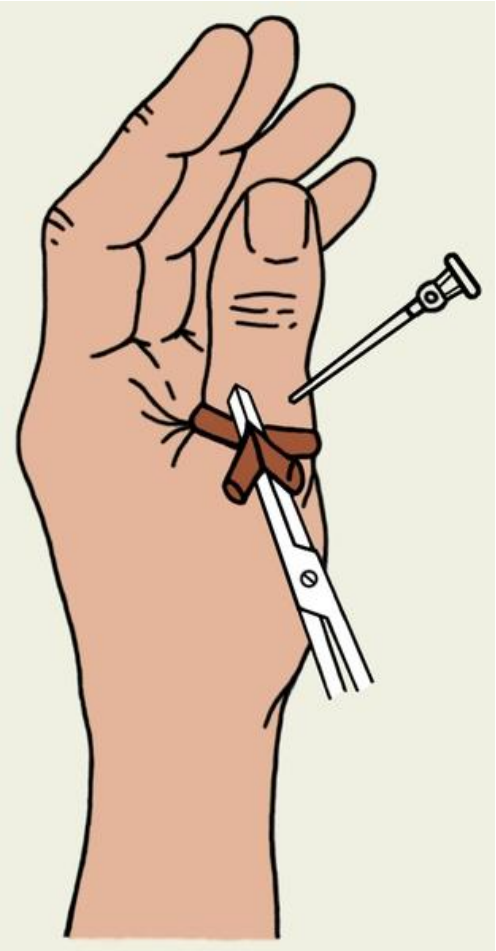
Местная инфильтрационная анестезия: по методу Вишневского.



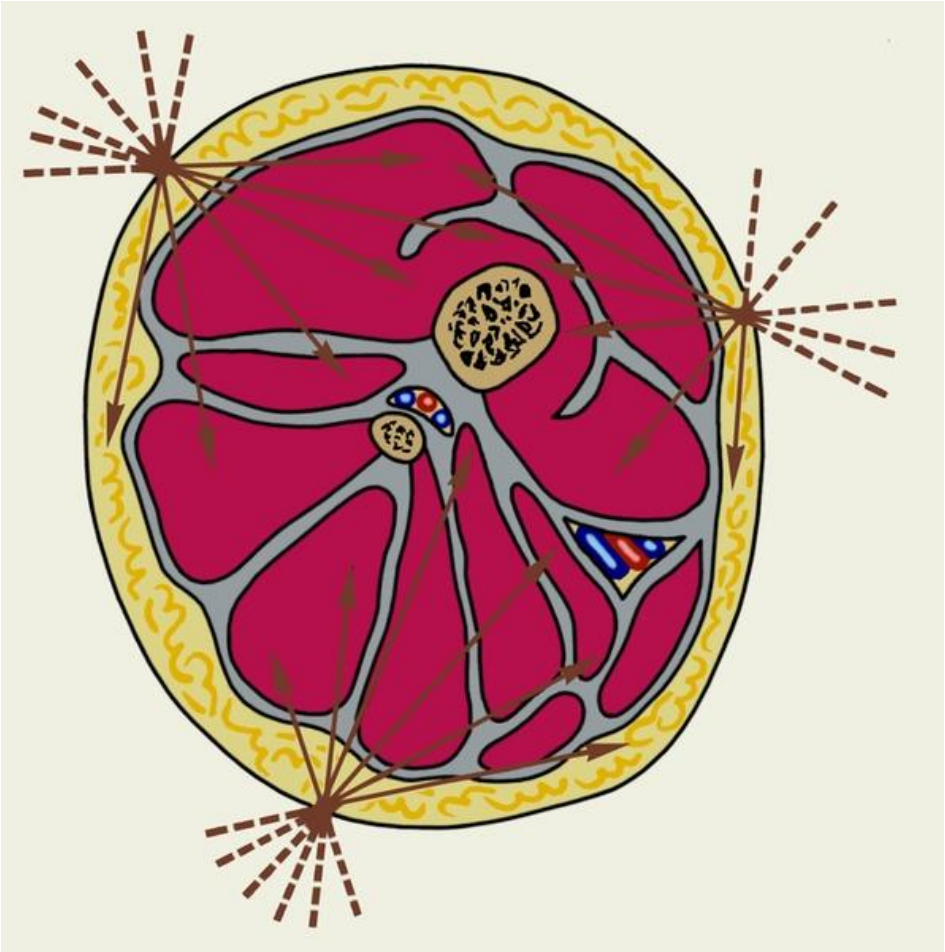
«Лимонная корочка» при местной инфильтрационной анестезии.



Проводниковая анестезия по Лукашевичу — Оберсту.

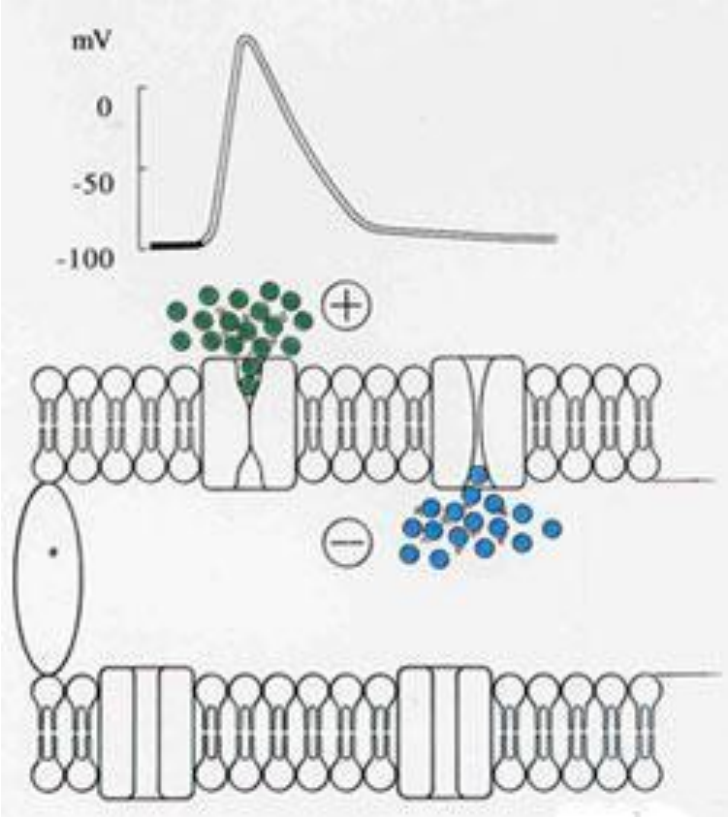


Анестезия поперечного сечения конечности. Стрелками показаны направления введения раствора новокаина.



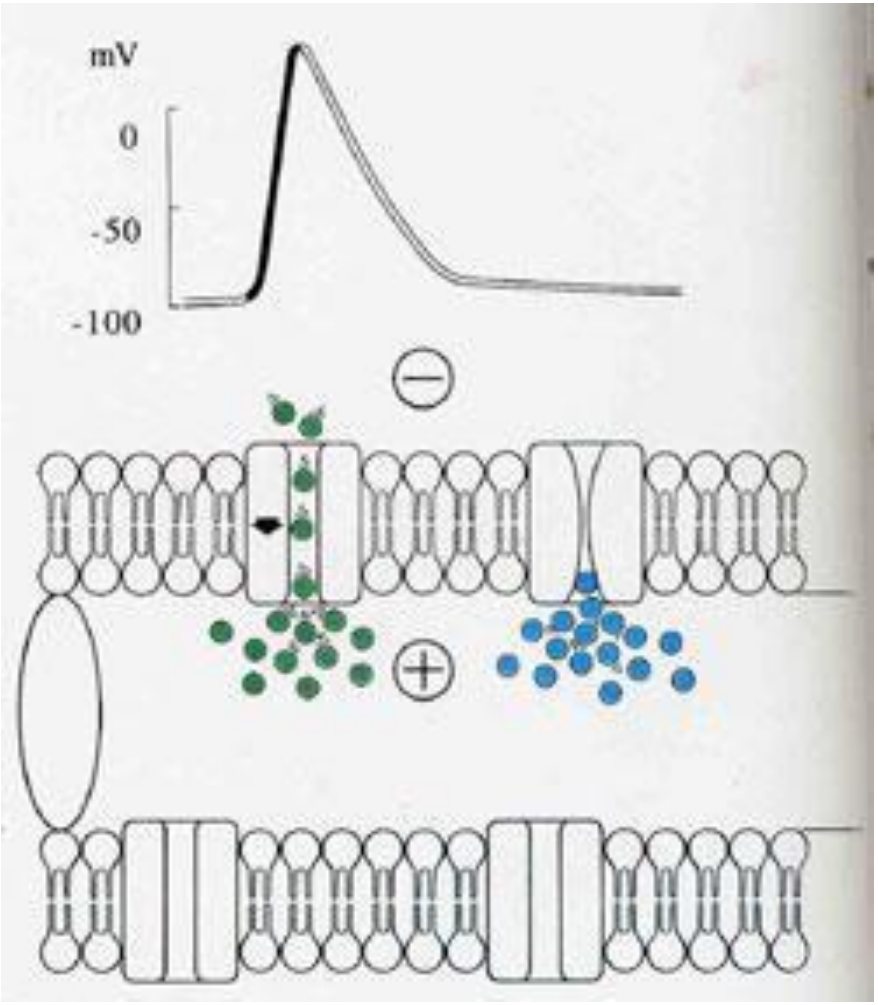
Механизм действия местных анестетиков.

Проведение импульсов вдоль нервных волокон происходит за счет изменения электрического градиента через мембрану нервной клетки. В свою очередь это изменение обусловлено движением ионов, в частности, натрия и калия через мембрану



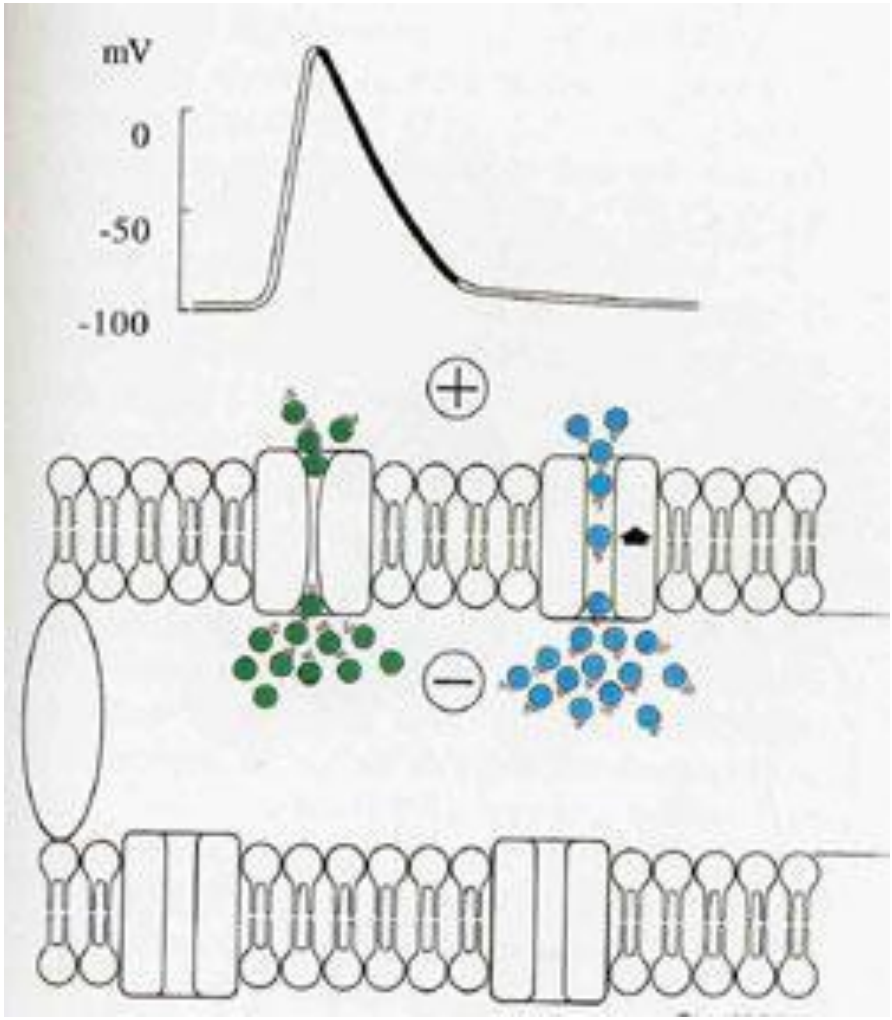
Состояние покоя. Нервное волокно полностью поляризовано избытком ионов Na (зеленые) с наружной стороны и ионов К (синие) с внутренней стороны мембраны

Деполяризация происходит из-за движения ионов Na внутрь клетки

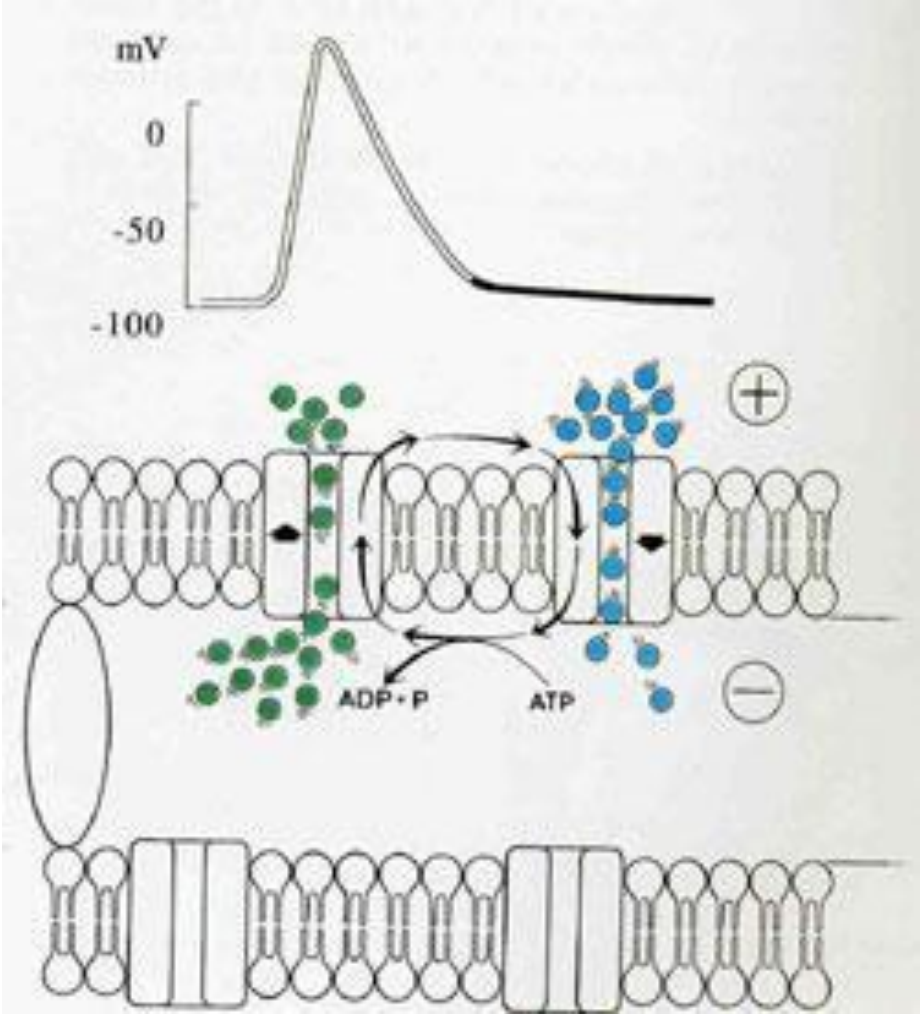


Реполяризация происходит

из-за движения ионов К наружу из клетки



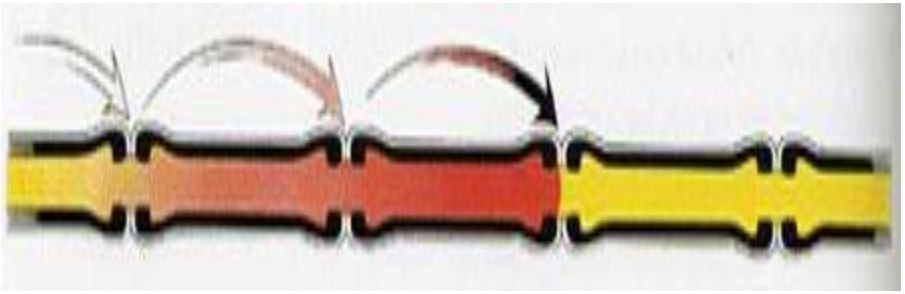
Нервное волокно полностью поляризовано. Натрий-калиевый насос возвращает ионы на исходные позиции



Адекватный стимул, который снижает остаточный мембранный потенциал примерно с –90 мВ приблизительно до –60 мВ (пороговый уровень потенциала), вызывает спонтанную быструю фазу деполяризации (потенциал действия). Деполяризация в одном сегменте немиелинизированного нерва распространяется на смежные сегменты из-за разницы в электрическом потенциале между деполяризированными и поляризированными областями В этом случае потенциал действия, сгенерированный стимулом, приложенным на одном конце нервного волокна, проходит вдоль всей его длины. В миелинизированных нервах импульс перескакивает из одного узелка Ранвьера в следующий, смежный узлок (скачкообразное проведение). Реполяризация возвращает потенциал мембраны нерва к исходному уровню покоя.

Распространение нервного импульса вдоль миелинизированных и немиелинизированных волокон

а



б

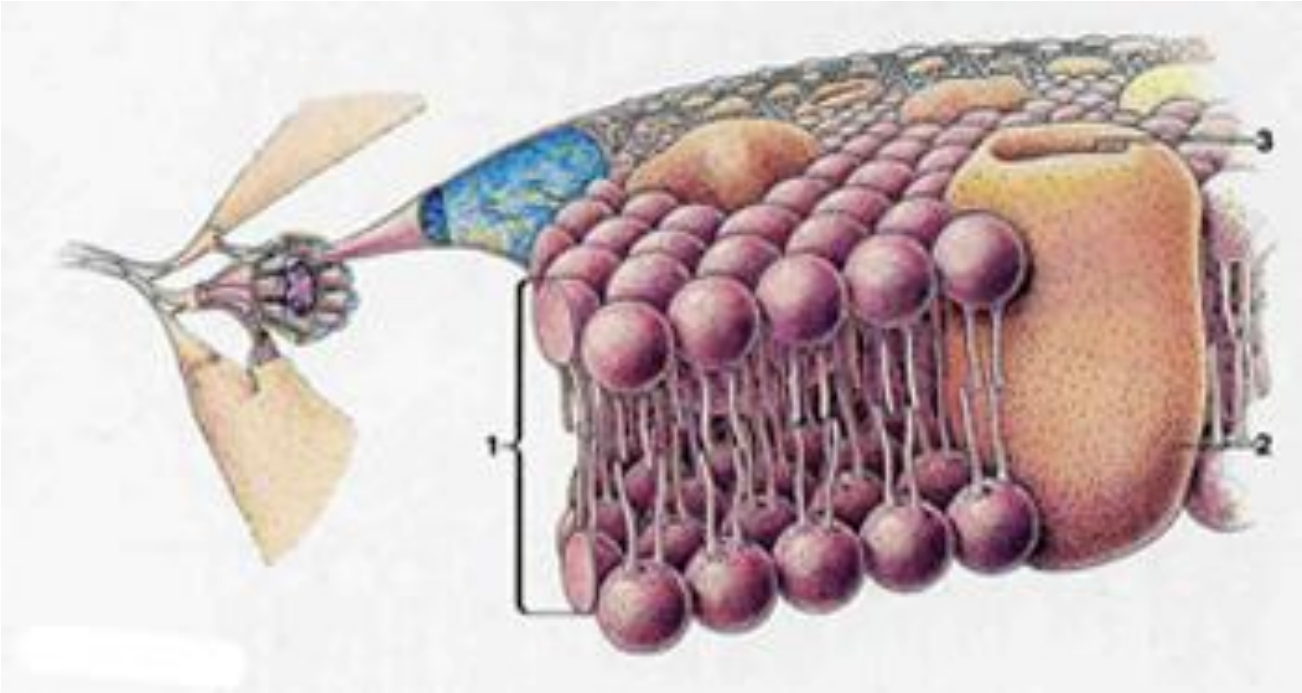
а. В миелинизированных нервных волокнах импульс перескакивает от одного узелка Ранвье к следующиему.
б. В немиелинизированных нервных волокнах импульс проходит вдоль всей длины волокна.

Деполяризация происходит за счет движения ионов натрия внутрь из внеклеточного во внутриклеточное пространство через специальные натриевые каналы в мембране. Поток ионов калия из нервной клетки наружу обуславливает реполяризацию. При завершении потенциала действия ионное равновесие вновь устанавливается путем активации мембранного натрий-калиевого насоса. Агенты местных анестетиков предотвращают деполяризацию мембраны нервной клетки, блокируя поток ионов натрия. Непосредственные измерения натриевой и калиевой проводимости в гигантских аксонах кальмара показали, что обычные (традиционные) местные анестетики в первую очередь блокируют натриевые потоки, оказывая малое влияние при этом на потоки калия.

Участок действия местноанестезирующих агентов включает натриевый канал мембраны нерва

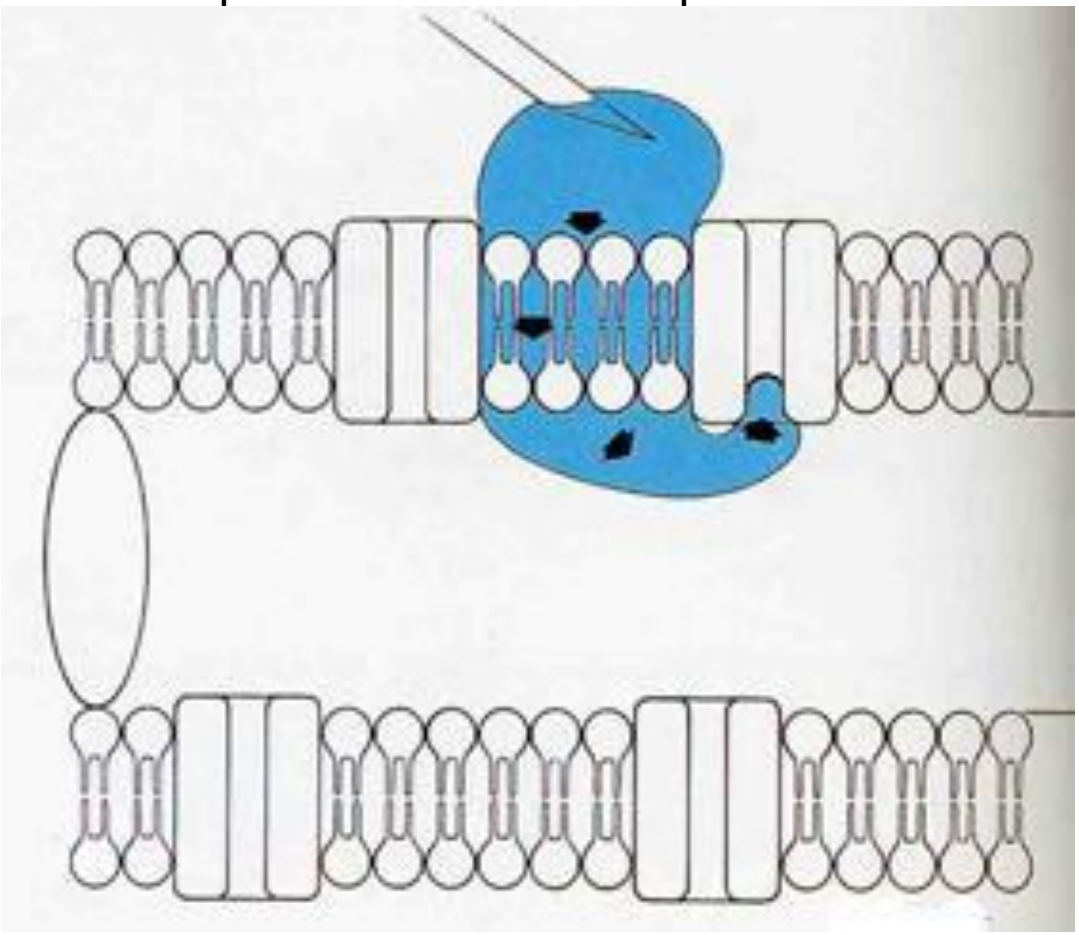
Диаграмма структуры мембраны нервной клетки, которая состоит из липидного бислоя и молекул белка, которые содержат натриевые каналы.

1.Липидный бислой
2.Молекула белка
3.Натриевый канал

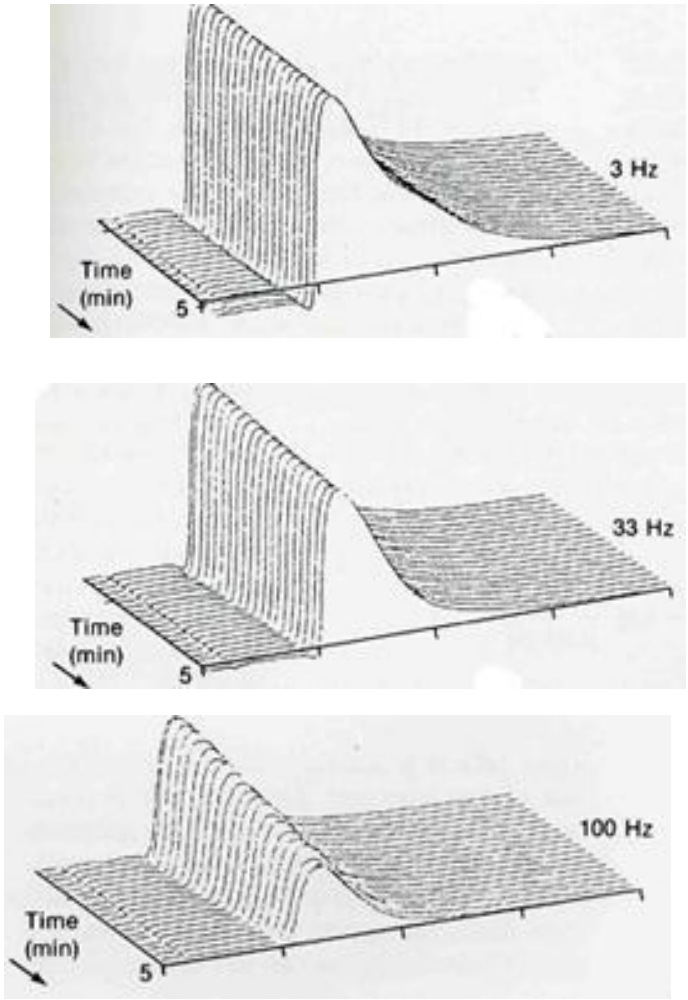


Местные анестетики, такие как лидокаин, очевидно, проникают внутрь липопротеинового матрикса мембраны с тем, чтобы достичь аксоплазмы, а затем входят в натриевый канал, где они, вероятно, взаимодействуют со специфическими рецепторами.

Прохождение молекул местного анестетика через мембрану нервной клетки и вхождение в натриевый канал со стороны аксоплазматической поверхности.

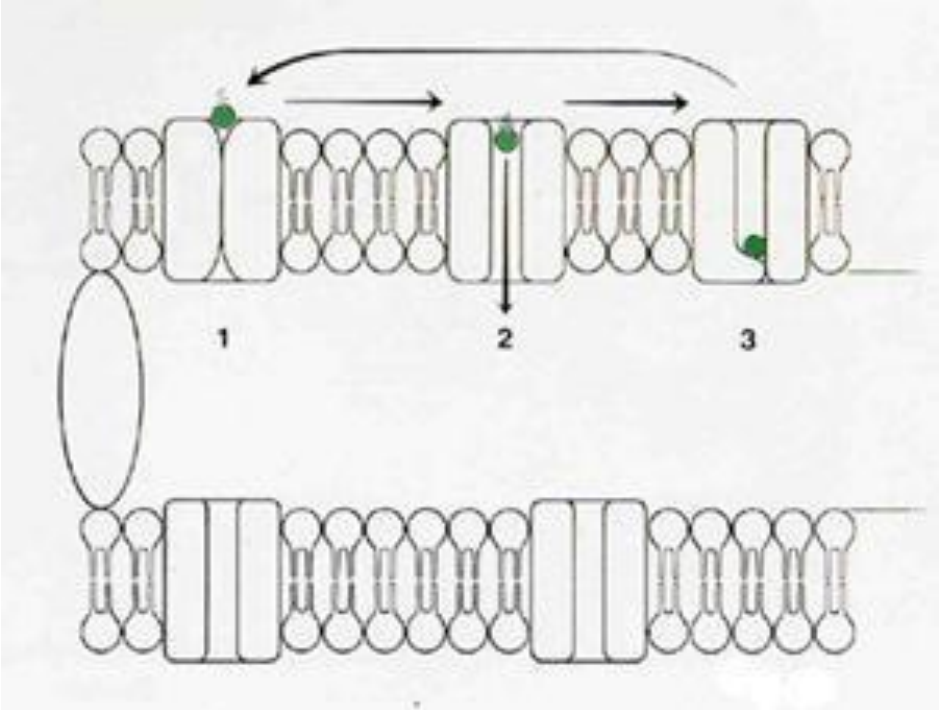


Исследования частотно-зависимой блокады проводимости приводят к заключению, что внутренняя часть натриевого канала является связывающим участком для местных анестетиков. Например, величина подавления потенциала действия с помощью таких агентов, как лидокаин, непосредственно связана с частотой нервной стимуляции.



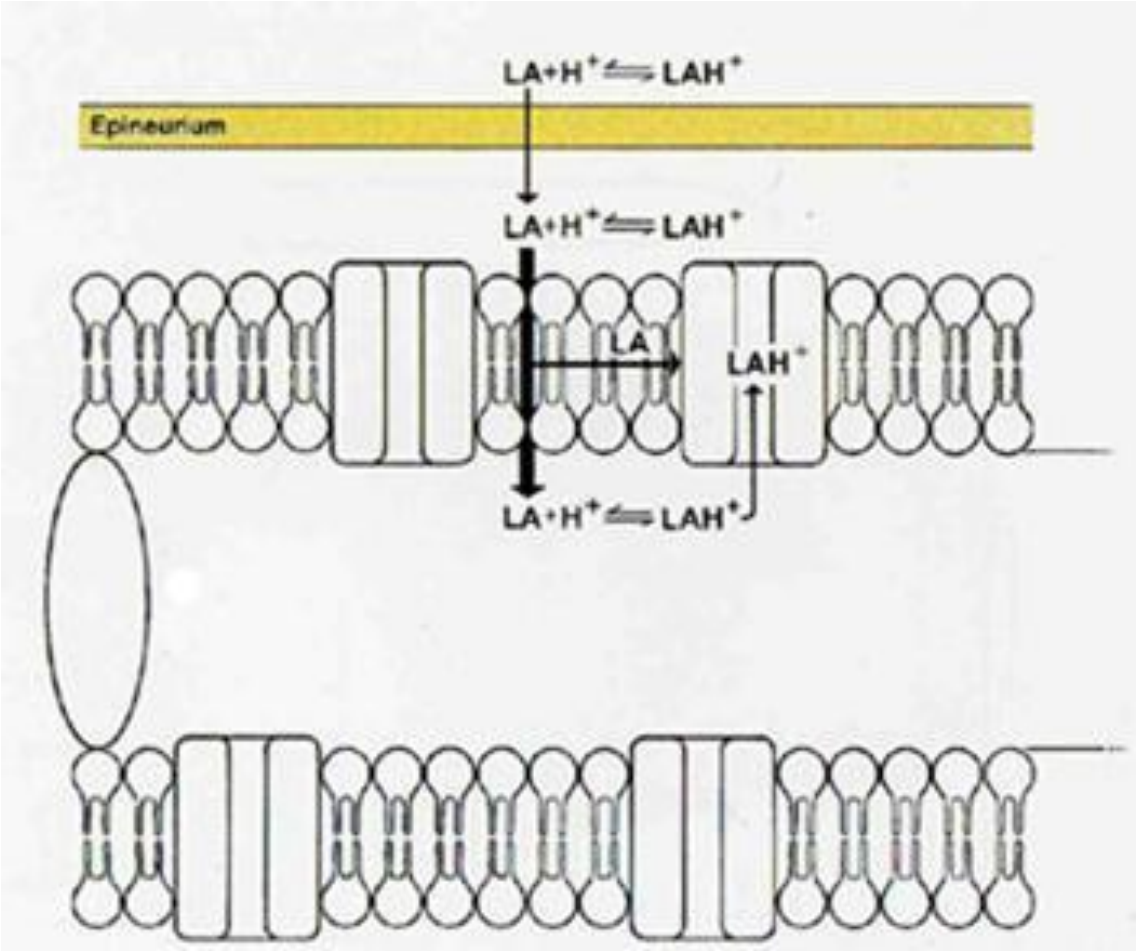
Взаимосвязь между снижением амплитуды потенциала действия и частотой стимуляции нерва в присутствии лидокаина. Более высокая частота стимуляции обусловливает большую степень блокады.

Этот феномен связан со временем, в течение которого натриевые каналы находятся в открытом состоянии. Натриевый канал может находиться в одном из трех состояний: закрытом, открытом и инактивированном.



Различные состояния натриевого канала. **1.**Закрытый. **2.**Открытый. **3.**Инактивированный.

Диффузия агентов местных анестетиков через нервную оболочку и мембрану к рецепторным участкам в натриевом канале. Только незаряженная форма (LA) может пройти сквозь липидную мембрану. Когда она достигает аксоплазмы, происходит ионизация и заряженная катионнная форма (LAH +) соприкасается с рецептором.



Последовательность событий, приводящая к блокаде проводимости периферических нервов агентами местных анестетиков, следующая:

1. Диффузия форм оснований через оболочку и мембрану нервной клетки в аксоплазму.
2. Восстановление равновесия между основаниями и катионами в аксоплазме.
3. Проникновение катионов в натриевый канал и соприкосновение с рецепторным участком.
4. Блокада натриевого канала.
5. Ингибирование натриевой проводимости
6. Снижение скорости и степени фазы деполяризации потенциала действия.
7. Невозможность достичь порогового потенциала.
8. Недостаточное развитие распространения потенциала действия.
9. Блокада проводимости.

Химическая структура, физико-химические и фармакологические свойства местных анестетиков

Анестетический профиль местного анестетика связан с:

- Жирорастворимсостью
- Связыванием протеинов
- рКа
- Присущей сосудорасширяющей активностью.

Жирорастворимость

Жирорастворимость является важной характеристикой, определяющей обезболивающую эффективность препарата. Жирорастворимость прокаина, определенная измерением коэффициента распределения октанол/буффер, равна 81, и этот препарат является наименее эффективным в подавлении проводимости на изолированном нерве.

С другой стороны коэффициенты распределения бупивакаина, тетракаина и этидокаина очень высоки и варьируют от 2565 до 4900. Следовательно, эти агенты являются чрезвычайно жирорастворимыми и обеспечивают блокаду проводимости на изолированных нервах при очень низких концентрациях. Взаимосвязь жирорасворимости с эффективностью анестетика, присущей конкретному препарату, объясняется липопротеновым составом мембраны нервной клетки. Приблизительно на 90% аксолемма состоит из жира. Следовательно, местноанестезирующие агенты, которые высоко жирорастворимы, легче проникают через клеточную мембрану нерва и имеют большую эффективность.

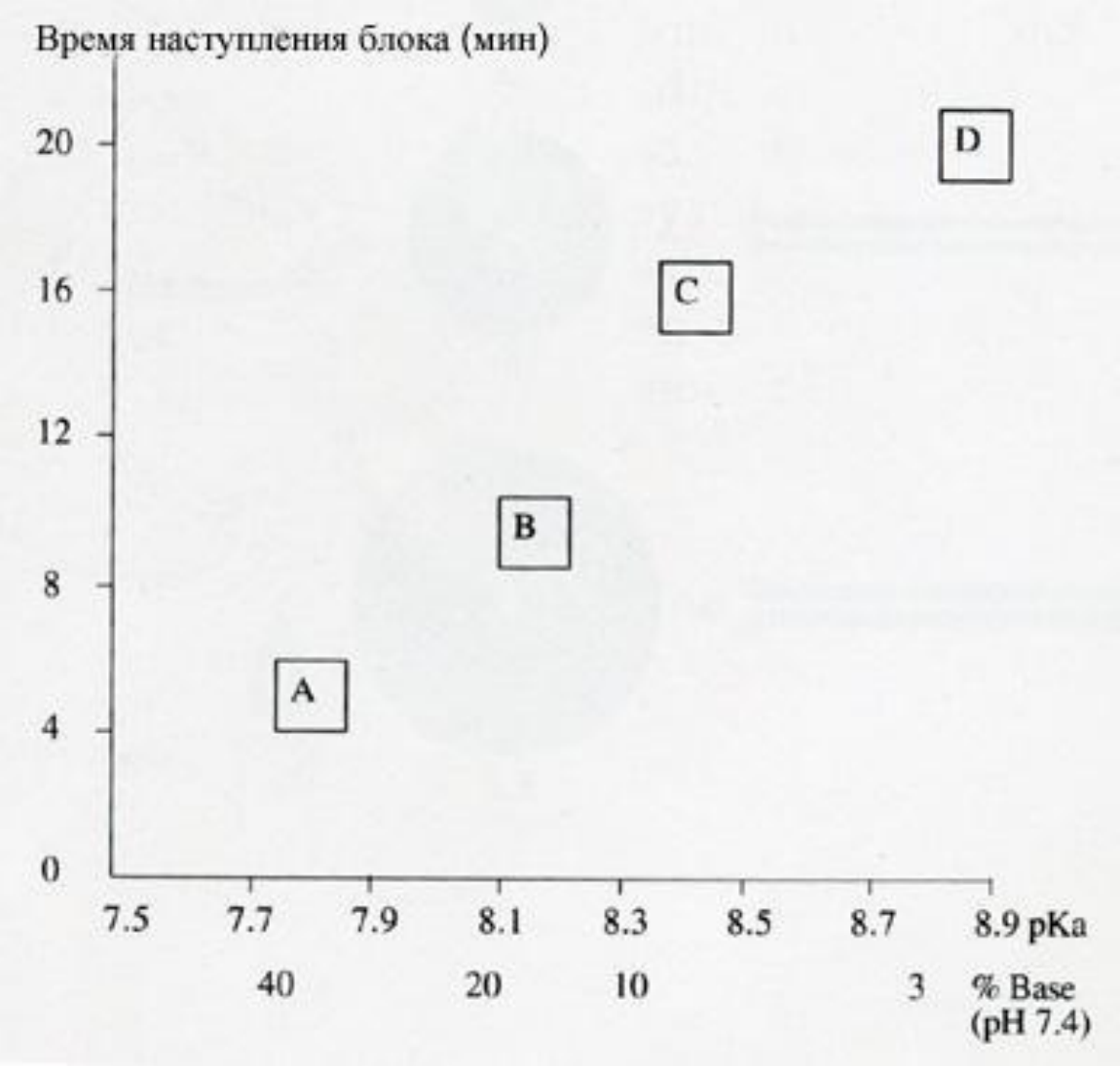
Связывание протеинов

- Протеин-связывающая характеристика местноанестезирующих агентов в первую очередь влияет на продолжительность их действия. Агенты с коротким периодом действия, такие как прокаин, плохо связывают протеины. Наоборот, тетракаин, бупивакаин и этидокаин «жадно» связываются с протеинамии обеспечивают самую длительную продолжительность анестезии. Взаимосвязь между связыванием протеинов и продолжительностью действия также согласуется со структурой мембраны нервной клетки. Протеины составляют примерно 10% мембраны нерва. Следовательно, агенты, которые проникают сквозь аксолемму и более жестко присоединяются к протеинам мембраны, имеют пролонгированную продолжительность анестетического действия.

pKa

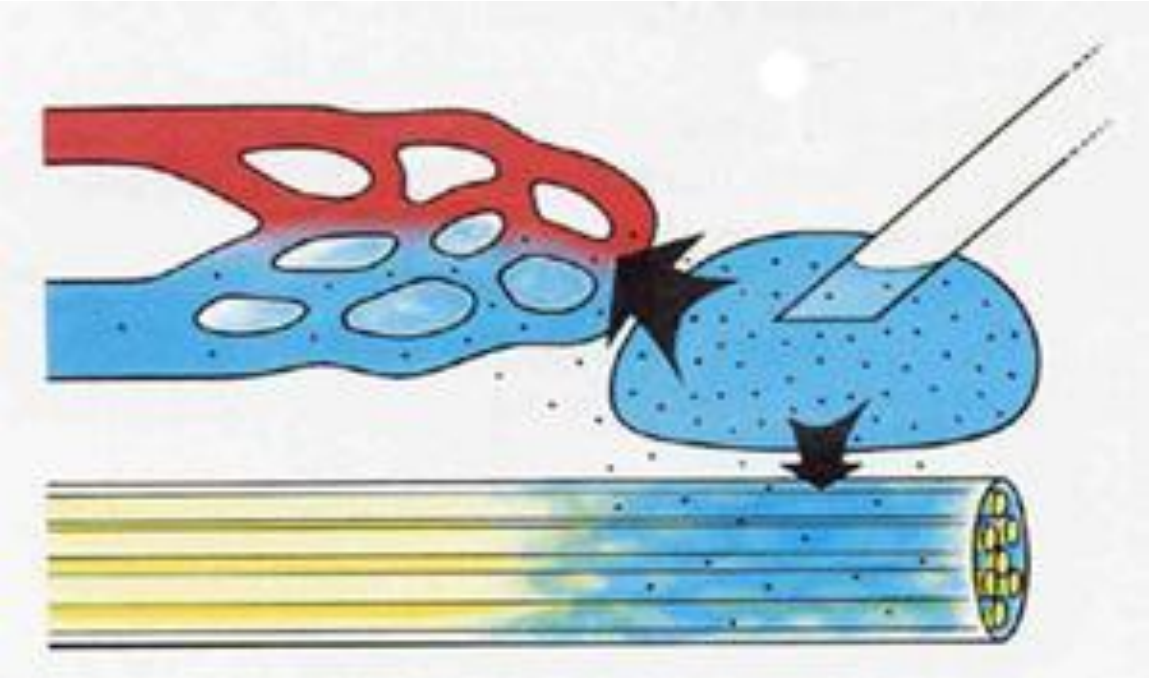
Отношение pKa к проценту оснований (pH = 7.4) и времени для 50% блокады проводимости на изолированном нерве.

A. Лидокаин, прилокаин, этидокаин, мепивакаин
B. Бупивакаин
C. Тетракаин
D. Прокаин



Выраженная сосудорасширяющая активность

Вслед за инъекцией часть препарата адсорбируется в сосудистое ложе. Остаток диффундирует в нервные волокна и жировую ткань.



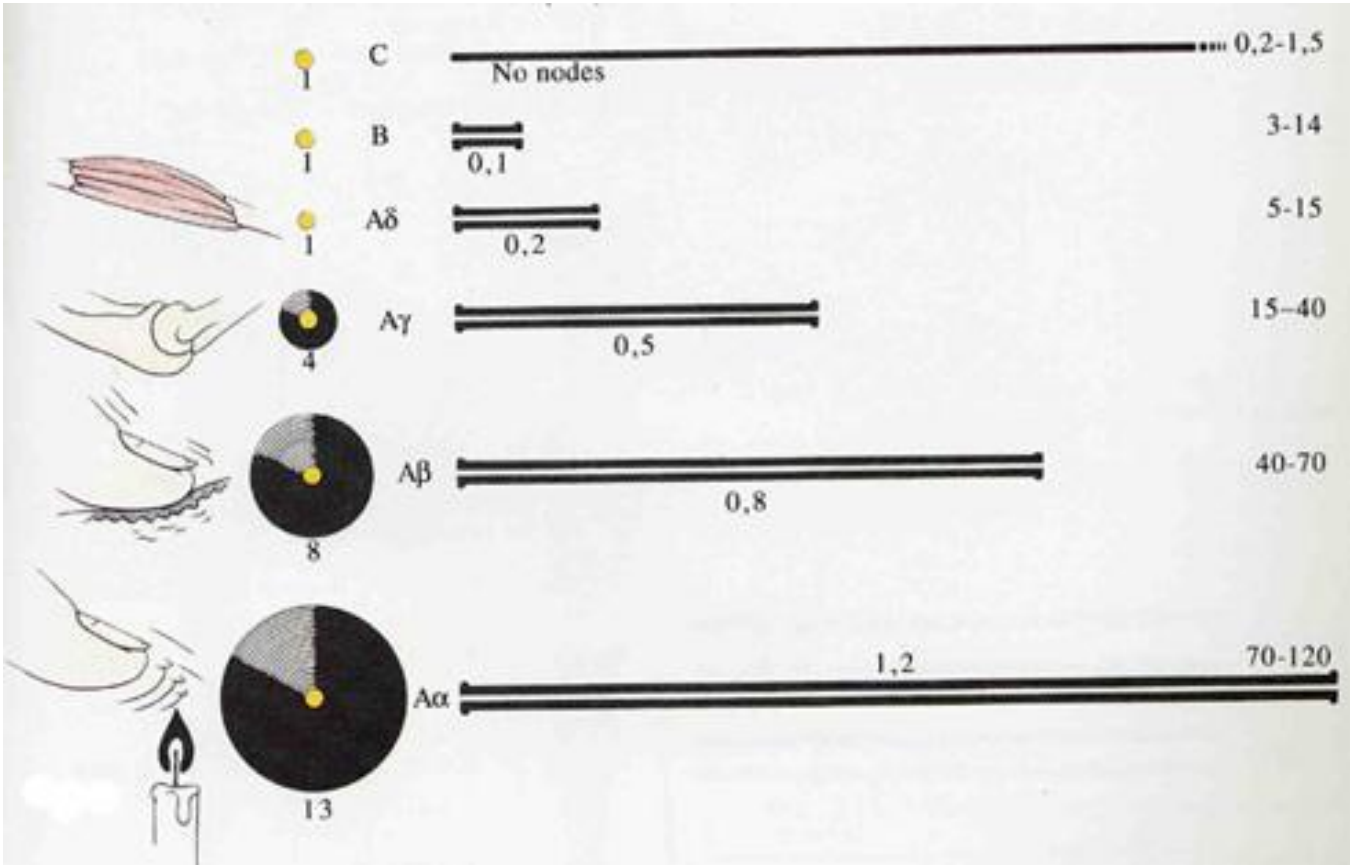
Выраженная сосудорасширяющая активность агентов местных анестетиков также влияет на эффективность и продолжительность действия in vivo , особенно на участках, отличных от субарахноидального пространства. Степень и продолжительность блока связана с количеством препарата местного анестетика, который диффундирует на рецепторы участка мембраны нерва. После инъекции часть препарата проникает в нервную клетку, а часть попадает в сосудистое русло

На основании различия в анестетической эффективности и продолжительности действия можно классифицировать смеси местных анестетиков на три категории:

- Группа I . Агенты с низкой анестетической эффективностью и короткой продолжительностью действия (прокаин и хлоропрокаин).
- Группа II . Агенты со средней анестетической эффективностью и продолжительностью действия (лидокаин, мепивакаин и прилокаин)
- Группа III . Агенты с высокой анестетической эффективностью и длительной продолжительностью действия (тетракаин, бупивакаин и этидокаин).

Нервные волокна классифицируются на основе размера и степени миелинизации, которая в свою очередь определяет скорость проводимости

Диаметр (mm) Тип Межузловое расстояние (мм) Скорость передачи (м/с)



Описание различий в величине и скорости проводимости различных типов нервов.

Чувствительность волокон А, В и С к различным местным анестетикам in vitro

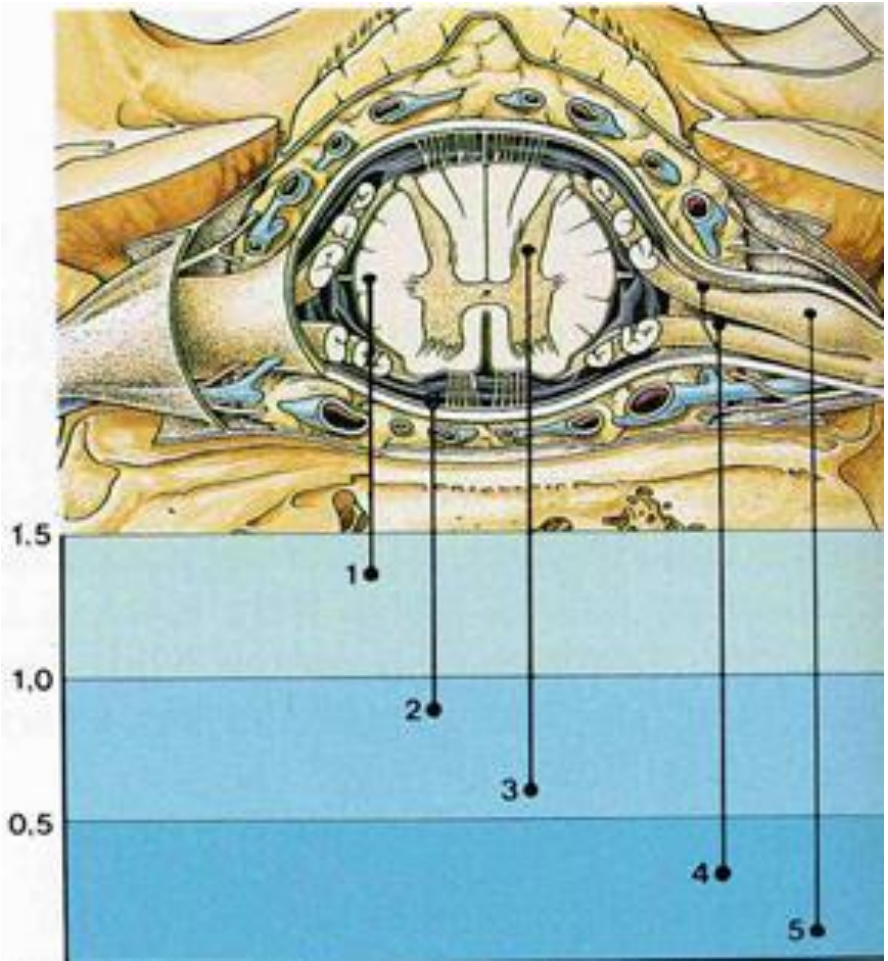
Концентрация местного анестетика для блока передачи (ммоль/л)

		Лидокаин	Тетракаин	Бупивакаин	Этидокаин
А-волокна		0,724	0,028	0,201	0,201
В-волокна		0,335	0,013	0,134	0,084
С-волокна		0,085	0,009	0,048	0,042

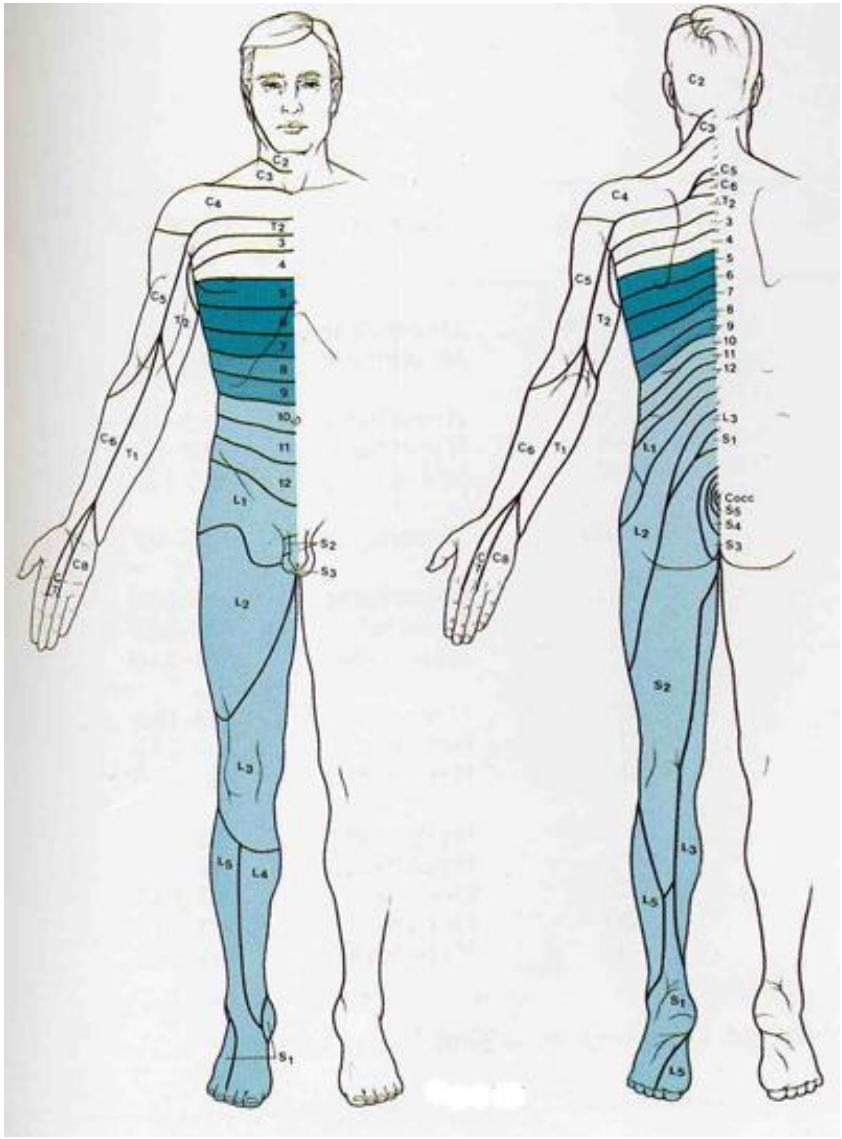
Местные анестетики, введенные интратекально

Поперечное сечение на уровне Т9, показывающее концентрацию лидокаина в каждой структуре после спинального введения препарата в люмбарном промежутке.

1. Периферия спинного мозга
2. СМЖ
3. Внутри спинного мозга
4. Спинномозговые корешки
Дорсальный корешок ганглия



Дифференциальный нервный блок при спинальной анестезии

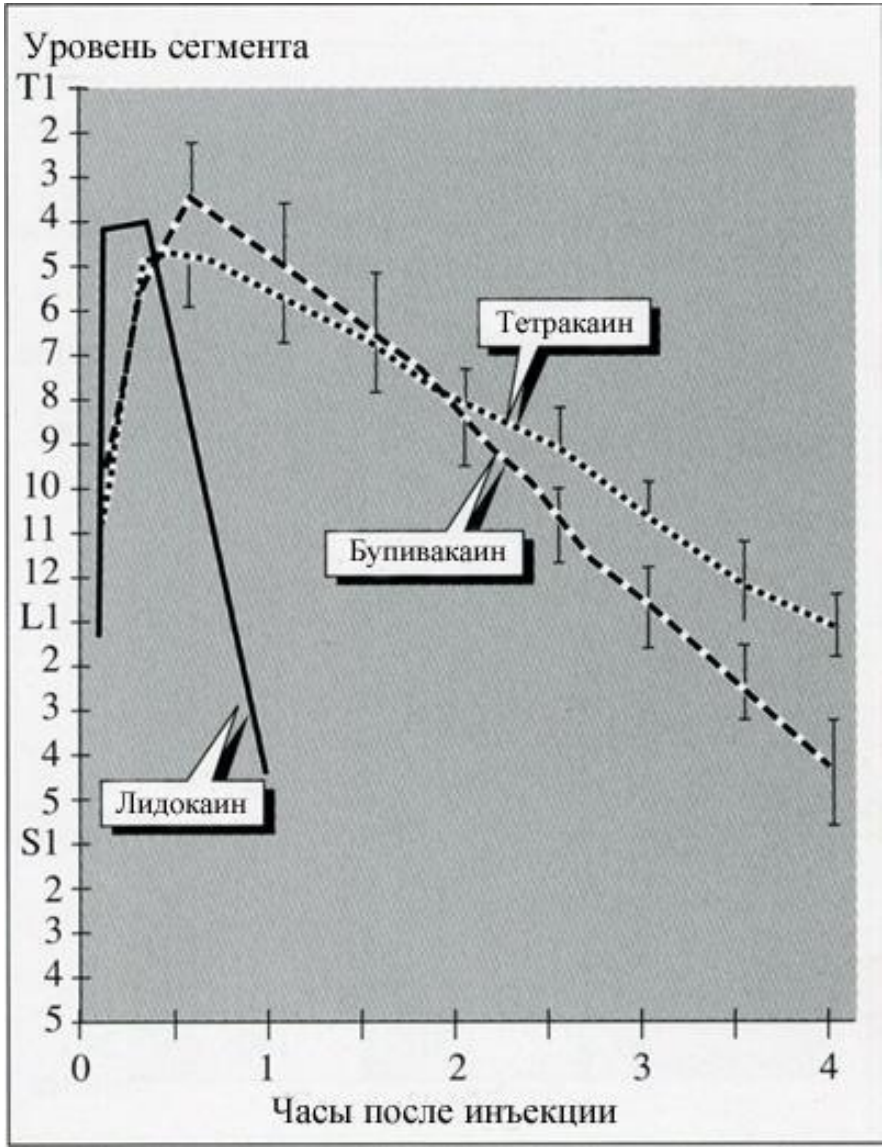


1.Симпатический блок до Т5
2. Сенсорный блок до Т9
3. Моторный блок до Т10

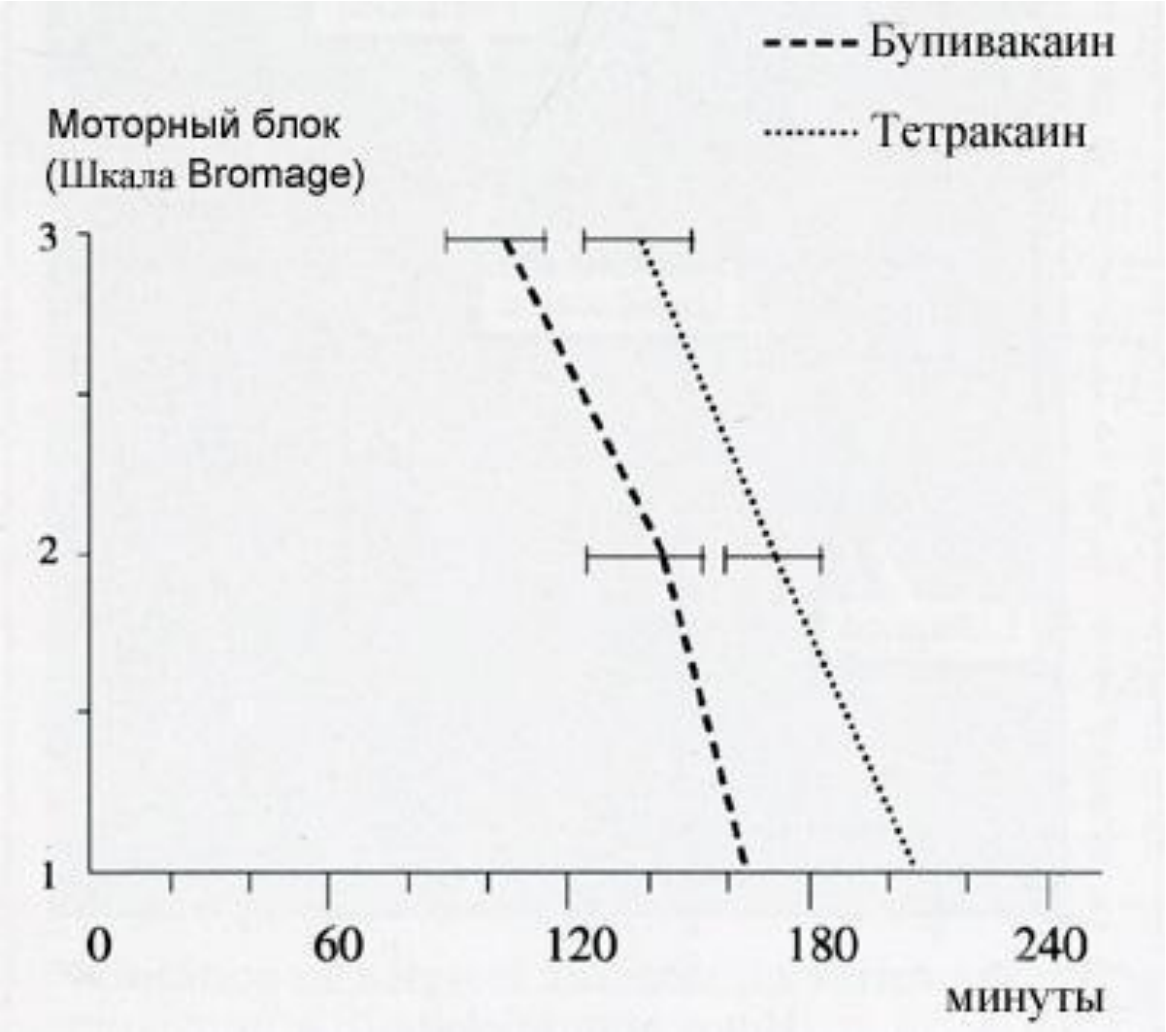
Это различие уровней нервной блокады может быть связано с несколькими факторами:

1. Концентрация анестетика в СМЖ снижается по мере увеличения расстояния от участка инъекции в краниальном направлении.
2. В миелинизированных нервных волокнах, по меньшей мере, три последовательных узелка Ранвьера должны быть полностью блокированы, чтобы предотвратить проводимость.
3. Сниженная (decremental) блокада проводимости наблюдается в том случае, когда более, чем на трех узелках концентрация местного анестетика является ниже минимальной блокирующей концентрации .

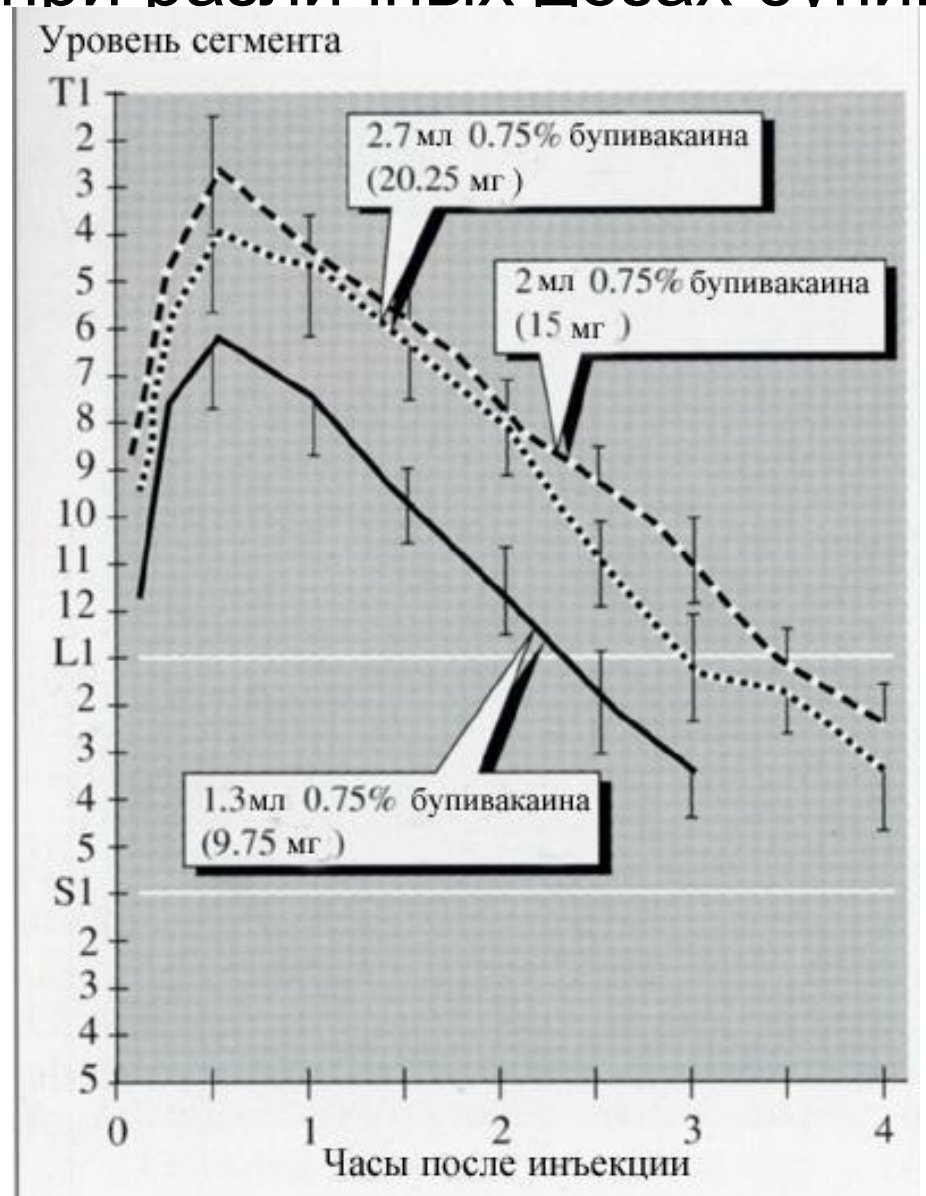
Распространение и продолжительность спинальной анестезии, проводимой лидокаином, тетракаином и бупивакаином.



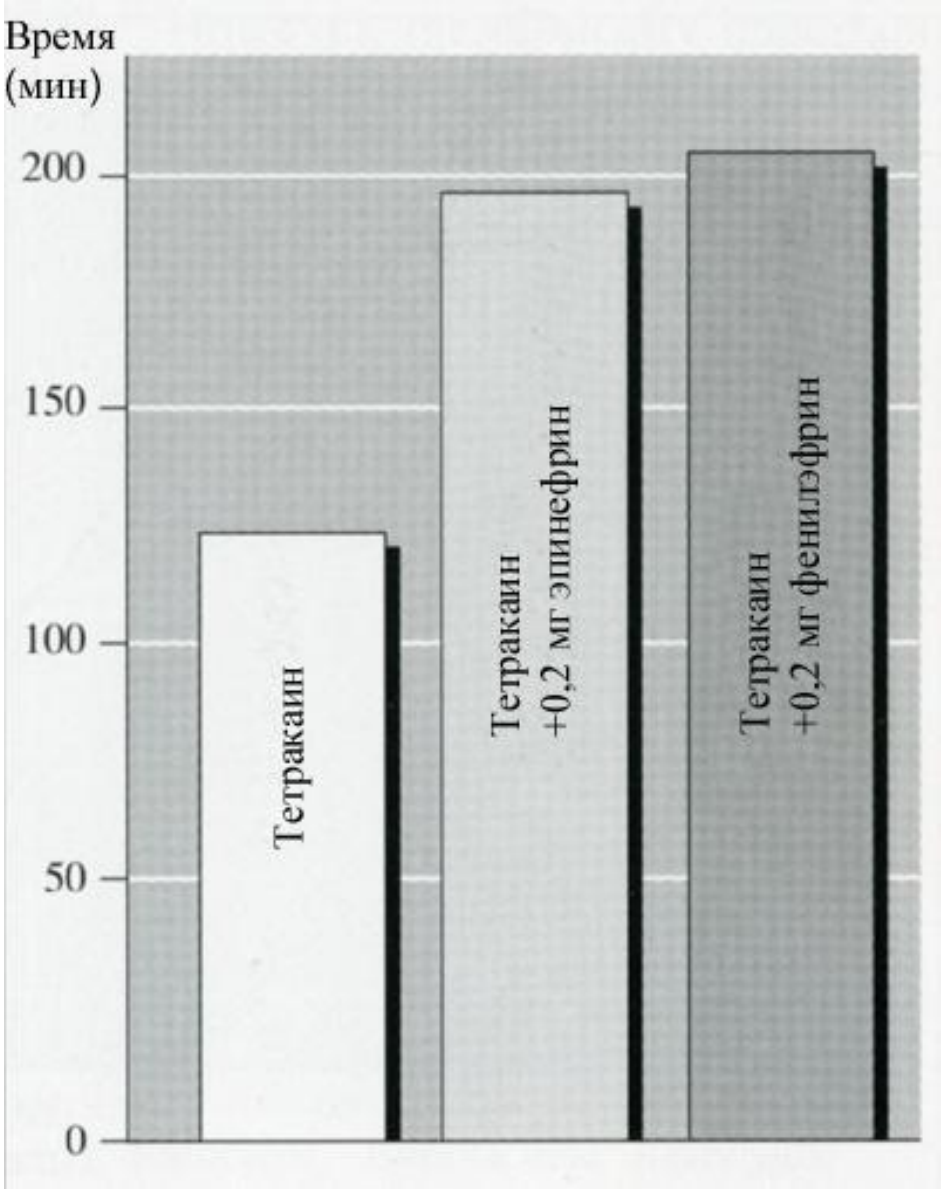
Продолжительность моторной блокады после интратекального введения бупивакаина и тетракаина.



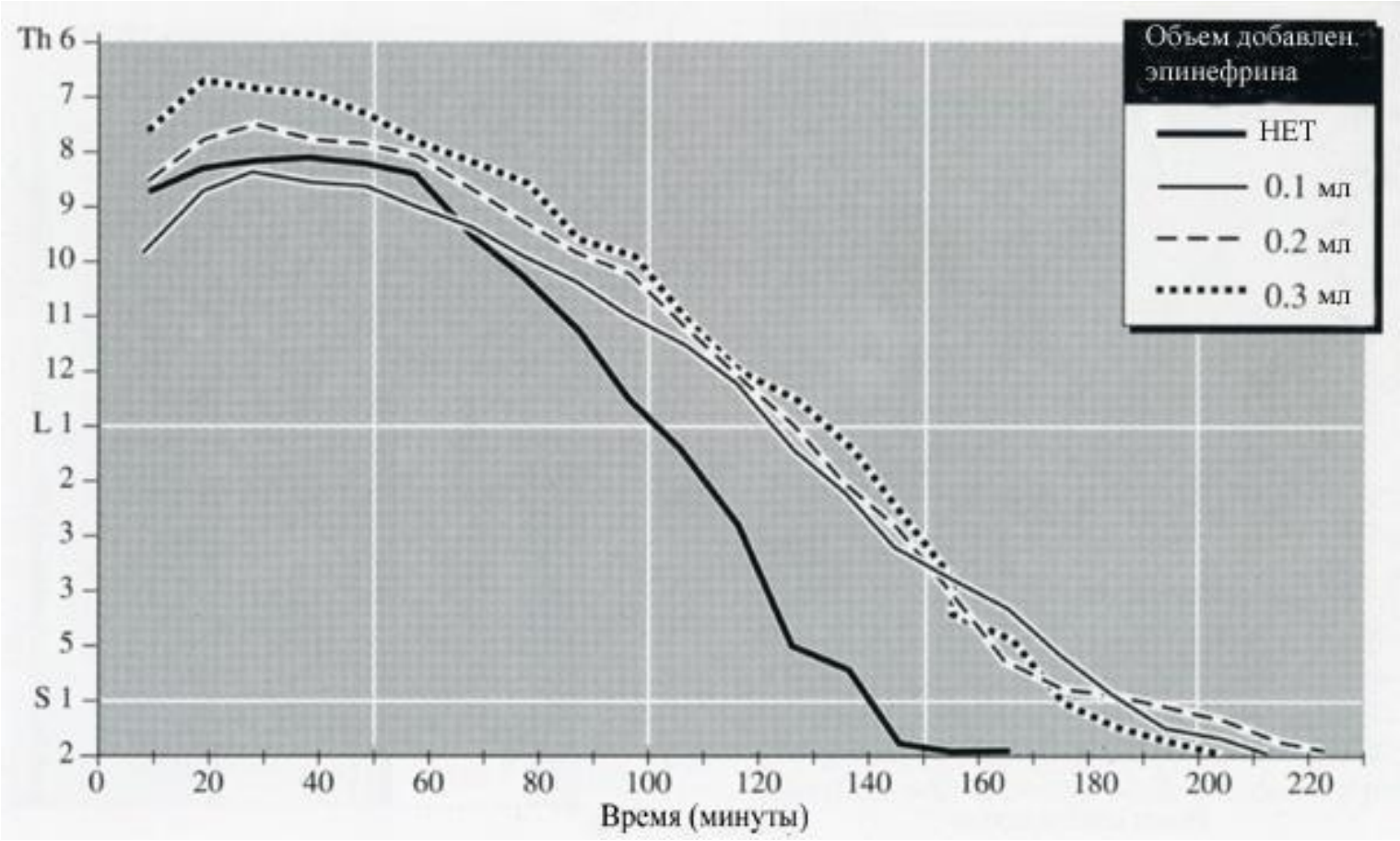
Сегментарное распространение спинальной анестезии при различных дозах бупивакаина.



Влияние вазоконстрикторов на продолжительность спинальной анестезии, проводимой тетракаином.



Влияние эпинефрина на спинальную анестезию, проводимую лидокаином. (Заметьие отсутствие ответа на изменение дозы).



Влияние эпинефрина на спинномозговой кровоток и кровоток в твердой мозговой оболочке во время спинальной анестезии лидокаином, бупивакаином и тетракаином (Приведено с разрешения Kozody et al.)

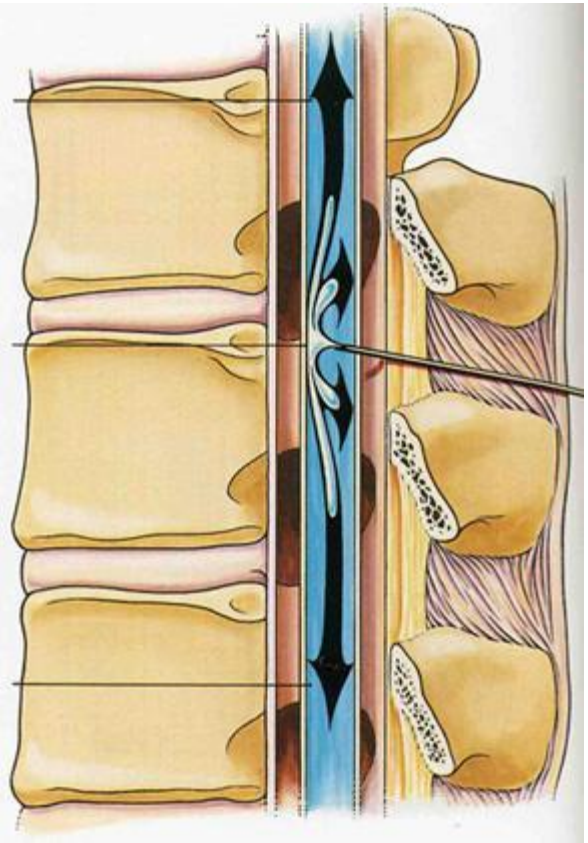
Баричность растворов местных анестетиков

Значение баричности заключается в том, что изобарические растворы имеют тенденцию оставаться в той области, где они были введены в спинномозговую жидкость, тогда как гипобарические растворы «всплывают» вверх, а гипербрические - «тонут»

Гипобарический
(плотность < 0,9998 при 37°С)

Изобарический
(плотность 0,9998-1,0008 при 37°С)

Гипербарический
(плотность > 1,0008 при 37°С)



Влияние баричности на диффузию раствора, введенного в субарахноидальное пространство пациенту в положении сидя

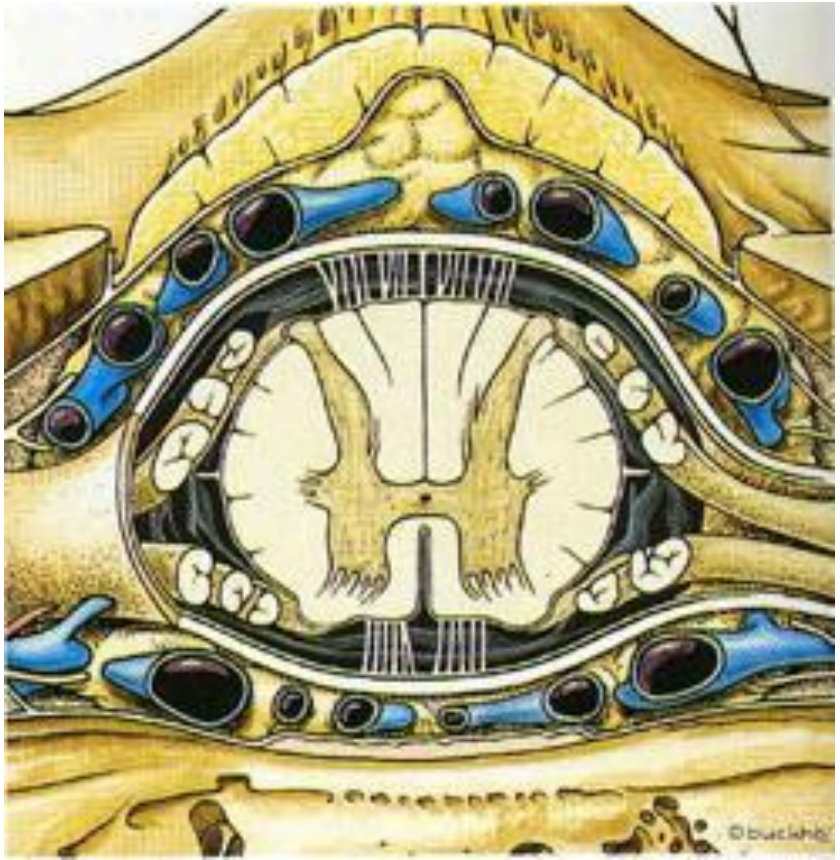
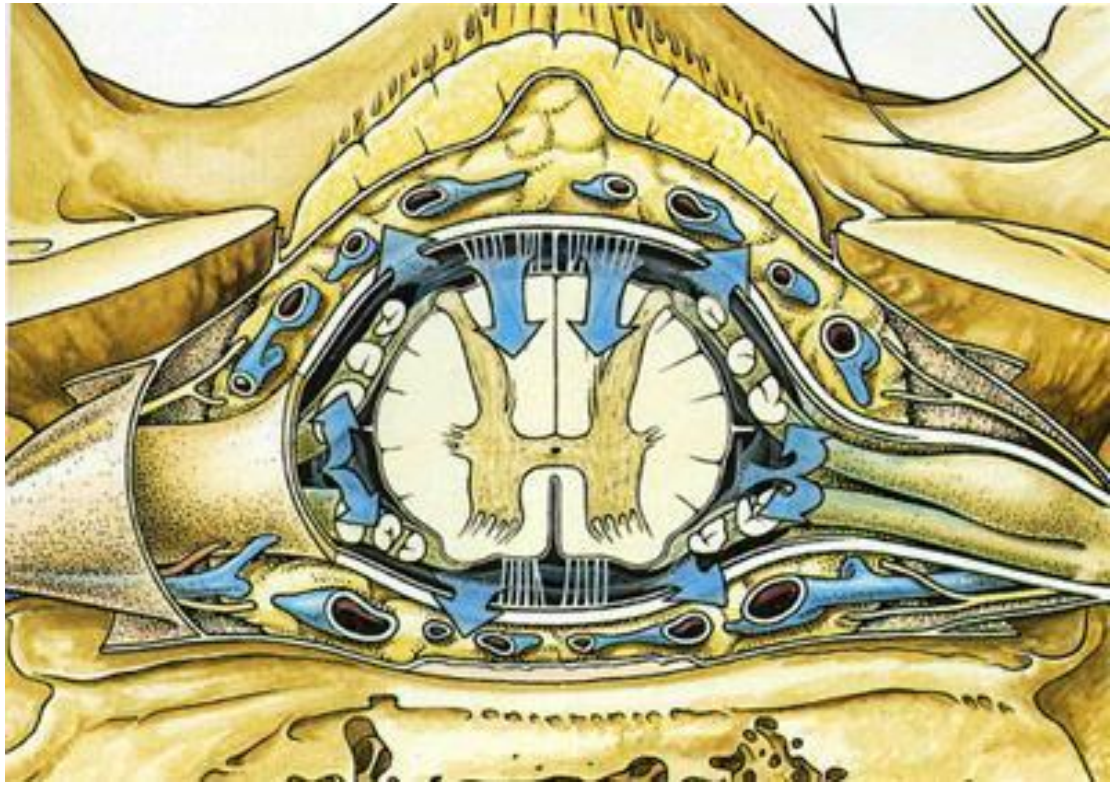
Беременность

Считается, что распространение анестезии у беременных женщин больше, чем у небеременных пациентов. Увеличение распространения обусловлено механическими факторами, связанными с беременностью, то есть расширенными эпидуральными венами, снижающими диаметр субарахноидального пространства и приводящими к более высокому распространению раствора местного анестетика, введенного интратекально.

Поперечное сечение спинномозгового канала у **a)** небеременной и **b)** беременной пациентки, показывающее расширение эпидуральных вен из-за обструкции внутренних vena cava во время беременности. Предполагается, что расширенные вены могут давить на твердую мозговую оболочку (не показано на диаграмме), уменьшая объем субарахноидального пространства

a)

b)



Общая картина возможных путей диффузии агента местного анестетика после субарахноидальной инъекции.