

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ

*МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ И ДРУГИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ
ИННЕРВАЦИЮ*

Лекарственные средства (ЛС), влияющие на афферентную (центростремительную) часть рефлекторной дуги.

- I. ЛС, препятствующие возбуждению чувствительных окончания афферентных нервов и уменьшающие или блокирующие проведение возбуждения по афферентных волокнам в ЦНС:

Местные анестетики вызывают потерю болевой чувствительности (блок проведения) за счет изменения транспорта ионов мембраны нервного волокна.

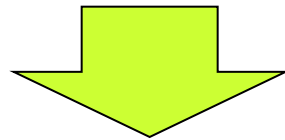


Лекарственные средства (ЛС), влияющие на афферентную (центростремительную) часть рефлекторной дуги (II).

Вяжущие средства – образуют альбуминатную пленку

Обволакивающие ЛС - образуют коллоидную пленку

Адсорбирующие ЛС - обладают адсорбирующими свойствами



предохраняют окончания чувствительных нервов от воздействия раздражающих агентов – уменьшение восходящей (в том числе ноцицептивной) импульсации.

II. ЛС, возбуждающие окончания афферентных нервов и стимулирующие афферентную импульсацию:

Раздражающие средства

- ✓ **Препараты, раздражающие кожу и видимые слизистые**
- ✓ Препараты, стимулирующие рецепторы рецепторы слизистой оболочки кишечника (**слабительные средства**: солевые, растительного происхождения, синтетические)
- ✓ Средства, стимулирующие отхаркивание (**отхаркивающие средства** рефлекторного и прямого действия)

ИСТОРИЯ!

- ❖ Первым местный анестетик, внедренный в клиническую практику и сохранивший свою клиническую значимость до настоящего времени был алкалоид растения **Erythroxylon coca (Перу) – КОКАИН.**
- ❖ Как химическое вещество (без идентификации его свойств) - немецкий химик – **Альберт Ниманн(1859г).**
- ❖ Собственная местноанестезирующая активность кокаина - профессор **Василий Константинович фон Анреп (1879г).**
- ❖ Внедрение в клиническую практику кокаина - **1884г офтальмологи Иван Николаевич Кацауров и Карл Коллер.**
- ❖ **1905г** немецкий исследователь **Эйнхорн** получил первый синтетический местный анестетик **ПРОКАИН (Новокаин)**, ставшим основным из препаратов данной группы на последующие 40 лет. (лидокаин и тримекаин – 1943 г. >> артикаин: 1974 г.)



Tablets para alucinógenos

17/04/2007

- Зигмунд Фрейд попробовал кокаин в 1884 г. и вскоре написал в статье, что обнаружил удивительное вещество. В своей работе он пропагандировал кокаин как лекарство от депрессии, различных неврозов, сифилиса, алкоголизма, морфинной наркомании, сексуальных расстройств.
- З.Фрейд одним из первых применил кокаин для лечения морфинизма у своего друга. И вскоре обнаружил, что приятель забыл морфий, но увлекся кокаином.
- В конце 19 – начале 20 века кокаин считался самым «низкопробным» наркотиком и в основном употреблялся проститутками («марафетчицы»)



I. АМИНО-ЭФИРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (ЭФИРЫ: $O=C-O-CH_2-...$)

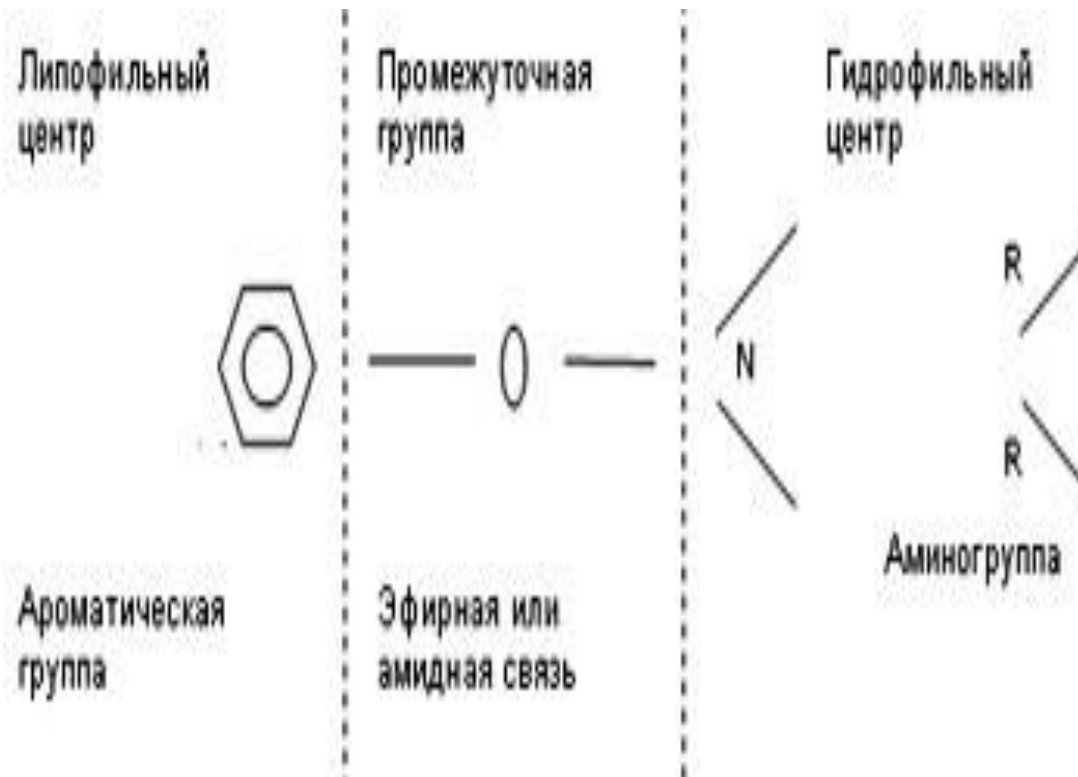
o I.1. Производные бензойной кислоты
КОКАИН

o I.2. Производные парааминобензойной кислоты
ПРОКАИН (НОВОКАИН)
ТЕТРАКАИН (ДИКАИН)
БЕНЗОКАИН (АНЕСТЕЗИН)

II. АМИНО-АМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (АМИДЫ: $O=NH-C-...$)

ЛИДОКАИН (ЛИДОКАИН)
ТРИМЕКАИН (ТРИМЕКАИН)
БУМЕКАИН (ПИРОМЕКАИН)
БУПИВАКАИН (МАРКАИН)
АРТИКАИН (УЛЬТРАКАИН)
МЕПИВАКАИН (СКАНДОДЕСТ)

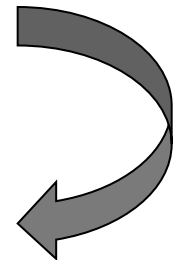
ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Фармакокинетический/Фармакодинамический этапы.

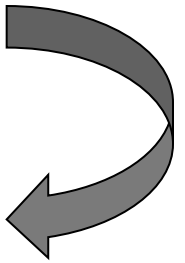
МА ► слабые основания. Для клинического применения выпускаются в виде солей – гидрохлоридов (в амп. **pH= 4.0**), т.е. в кислой среде, что улучшает растворимость и стабильность растворов: **преобладание ионизированной**
(катионной формы: $R-NH^+$)



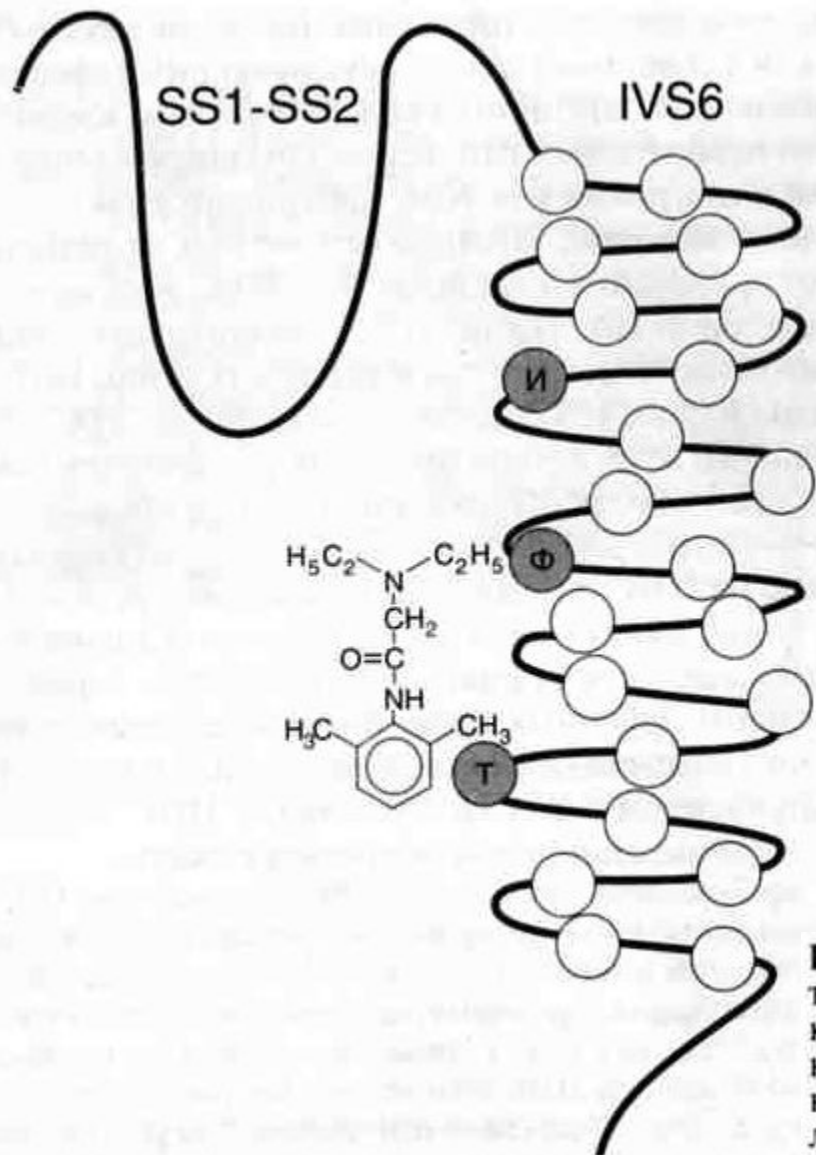
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

В нормальных средах организма **pH - 7.4** (относительно щелочная среда) баланс сдвинут в сторону преобладания **неионизированной, липофильной формы** анестетика основания, которая хорошо проникает через

биологические мембраны: $R-NH^+ = H^+ + R-N$, к рецепторам местных анестетиков (Na⁺-каналы).



Резкое снижение активности М.А. в очаге воспаления (кислая среда): не проникает в зону мишени (рецептора), так как большая часть анестетика находится в **катионной** (ионизированной) форме.



МА превращаются в ионизированную форму и взаимодействуют с **S6-сегментом** рецептора МА - продлевается неактивное состояние натриевого канала, что задерживает развитие следующего потенциала действия.

Рисунок 15.3. Рецептор местных анестетиков. С α -спиральным трансмембранным сегментом S6 IV домена (IVS6) соединены короткие сегменты SS1 и SS2, участвующие в формировании наружного устья канала. Кружками обозначены аминокислотные остатки в сегменте IVS6. Серым выделены три аминокислотных остатка, которым принадлежит основная роль во взаимодействии с местным анестетиком. Изображен местный анестетик лидокаин, связанный с двумя из этих остатков — Фен¹⁷⁶⁴ (Ф) и Тир¹⁷⁷¹ (Т). Третий, отмеченный серым, остаток — Иле¹⁷⁶⁰ (И). Его замещение меньшим аминокислотным остатком аланином с помощью направленного мутагенеза позволяет местным анестетикам проникать к рецептору снаружи; следовательно, Иле¹⁷⁶⁰ формирует наружную границу рецептора. Ragsdale et

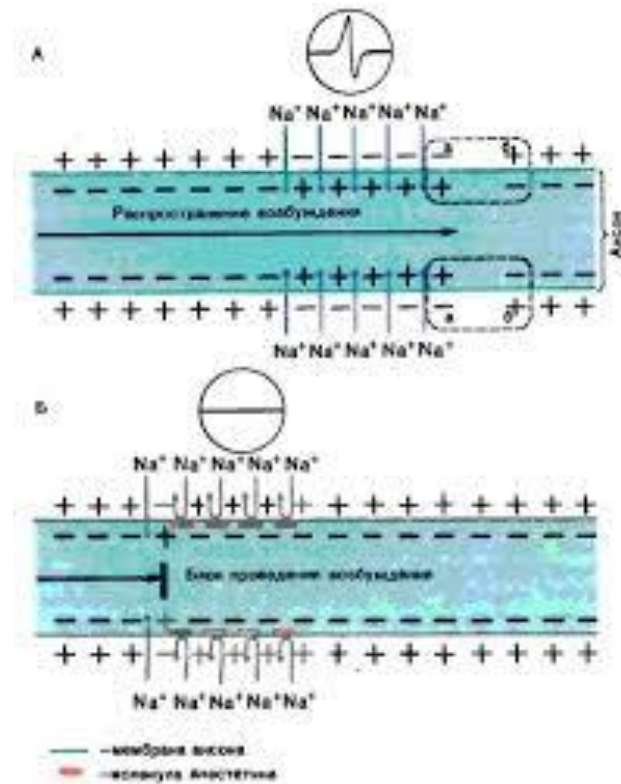
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Итак, начальный фармакокинетический этап обуславливает проникновение **М.А.** в зону эпинеуря - относительно кислая среда ► начинает преобладать ионизированная гидрофильная форма.

В этой форме **М.А.** связывается с рецептором, что приводит к **нарушению проницаемости натриевых каналов** ► нарушение входа натрия ► нарушение процессов деполяризации ► потенциал действия не возникает ► блок проведения, в первую очередь болевой импульсации).

Таким образом, реализуется фармакодинамический этап действия М.А.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



ВИДЫ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

ВИДЫ АНЕСТЕЗИИ	ПРЕПАРАТЫ
Поверхностная (терминальная, аппликационная)	<u>КОКАИН</u>, ДИКАИН, АНЕСТЕЗИН, ПИРОМЕКАИН
Инфильтрационная Проводниковая Интралигаментарная	НОВОКАИН, ЛИДОКАИН, ТРИМЕКАИН, АРТИКАИН, БУПИВАКАИН

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ПО АНЕСТЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ

ПРЕПАРАТ	Активность при терминальной анестезии	Активность при инфильтрационной анестезии	Активность при проводниковой анестезии	Токсичность (ЦНС)
КОКАИН	10	3,5	1,9	3 - 5
ДИКАИН	150	16	16	10 - 15
НОВОКАИН	1	1	1	1
ЛИДОКАИН	5	2 - 4	2 - 3	1,5 - 2
БУПИВАКАИН	-	16	16	8
АРТИКАИН	-	4	4	1,5

Последовательность выключения различных видов чувствительности под влиянием местных анестетиков:

Болевая (ноцицептивная)

Вкусовая

Температурная

Тактильная

□ Паралич двигательных волокон

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВЫКЛЮЧЕНИЯ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

		0.3-1. 3		0.4-1.2	++++
		2-5		12-30	+++
		5-12		30-70	++
		12-20		70-120	+

ФАРМАКОКИНЕТИКА МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Всасывание местных анестетиков зависит от васкуляризации области. В хорошо кровоснабжаемых регионах - проникновение препаратов в системный кровоток - **развитие резорбтивных эффектов**. Более того, сосудорасширяющее действие большинства МА ещё более усиливает их **всасывание**.

Амиды подвергаются биотрансформации в **печени**.

Эфиры в основном гидролизуются **эстеразами** крови и тканей.

Метаболиты выводятся почками.

Местные анестетики проникают через **плацентарный барьер** и могут оказывать токсическое влияние на **плод**.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ (I):

□ Выраженность системной абсорбции определяется уровнем кровоснабжения зоны введения /аппликации местного анестетика >> **уменьшение длительности действия и увеличение риска развития системных побочных эффектов.**



ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ (I):

Необходимость снижения локального кровотока:

*Введение сосудосуживающих ЛС – увеличение местной концентрации анестетика - пролонгации эффекта на **40-50%** и снижение концентрации анестетика в крови в **2-3 раза** – снижение риска резорбтивного действия*

УЛЬТРАКАИН ДС	в 1 мл 40 мг артикаина
	+ 6 мкг адреналина
УЛЬТРАКАИН ДС-ФОРТЕ	в 1мл 40мг артикаина
	+ 12 мкг адреналина

□ **Эфирные соединения** очень быстро гидролизуются в крови псевдохоллинэстеразой (бутирилхолинэстеразой): для новокаина $T_{1/2}$ = менее минуты, общая длительность действия порядка **30 мин** (новокаин).

□ **Амидные соединения** гидролизуются микросомальными ферментами печени. Амидные соединения в сравнении с эфирными чаще дают токсические эффекты у пациентов с нарушениями функции печени. Так, $T_{1/2}$ лидокаина при тяжелых поражениях печени возрастает с **1.8 часов до 6 часов и более.**

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ МЕСТНЫХ

АНЕСТЕТИКОВ (II):

□ При повторных введениях анестетика во время эпидуральной анестезии может возникать **тахифилаксия** (анестетик выпускается в виде гидрохлорида – буферное действие окружающих тканей повышает рН до физиологического уровня. Быстрое повторное введение анестетика в областях ограниченного буферного резерва > **ацидоз** – **увеличение ионизированных/ катионных / форм** – **нарушение проникновения М.А. в аксон к субстрату своего действия**).

□ **Новокаин** в процессе гидролиза превращается в ПАМБ кислоту, выступающей в качестве конкурентного антагониста СФ препаратов (ПАМБ фактор роста для ряда микроорганизмов, по химической структуре сходна с СФ) □ **уменьшение противомикробной активности СФ на фоне введения новокаина**).

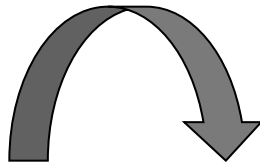
**ДОБАВКИ К МЕСТНЫМ АНЕСТЕТИКАМ (ДЛЯ ЗАЩИТЫ
ВАЗОКОНСТРИКТОРОВ ОТ ИНАКТИВАЦИИ КИСЛОРОДОМ –
СУЛЬФИТЫ; ОТ ИНАКТИВАЦИИ ИОНАМИ АЛЮМИНИЯ ИЛИ
СВИНЦА, СОДЕРЖАЩИХСЯ В СТЕКЛЕ КАРПУЛ – ЭДТА)**

- ❑ **Сульфиты** – могут вызывать аллергические реакции. Все МС, содержащие адреналин или норадреналин, имеют стабилизатор – сульфит натрия.
- ❑ **ЭДТА** – может вызывать местное раздражение тканей (*иногда для устранения необходимости этой добавки внутреннюю поверхность карпул покрывают слоем силикона*).
- ❑ **Парабены** – защищают раствор местного анестетика от бактерий, грибов и препятствуют окислению местного анестетика. Могут вызывать аллергические реакции (*применяется при расфасовке во флаконах*)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ:

Возможны местные эффекты в месте аппликации/инъекции – ***местнораздражающее*** влияние (особенно в офтальмологии), а также ***токсическое действие на ткань нерва.***

Системные резорбтивные эффекты:



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ:

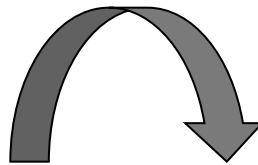
Влияние на сердечно-сосудистую систему:

- ❖ Прямое действие на мембраны гладких мышц и миокард, а также **непрямое** (блокада преганглионарных вегетативных волокон – малый диаметр: <3 мкм, низкая скорость проведения нервного импульса: 3-15 м/секунду) **влияние на вегетативную иннервацию (расширение сосудов)**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ:

❖ Все существующие местные анестетики, кроме **кокаина** расширяют сосуды и уменьшают силу сердечных сокращений, что приводит к снижению АД, вплоть до **(НОВОКАИН) до сосудистого коллапса.** **Кокаин**, напротив, может приводить к гипертензии и сердечным аритмиям. Остальные М.А. оказывают мембраностабилизирующее влияние на проводящую систему сердца (подавление не только аномальной пейсмейкерной активности, но и возбудимости и проводимости):

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ:



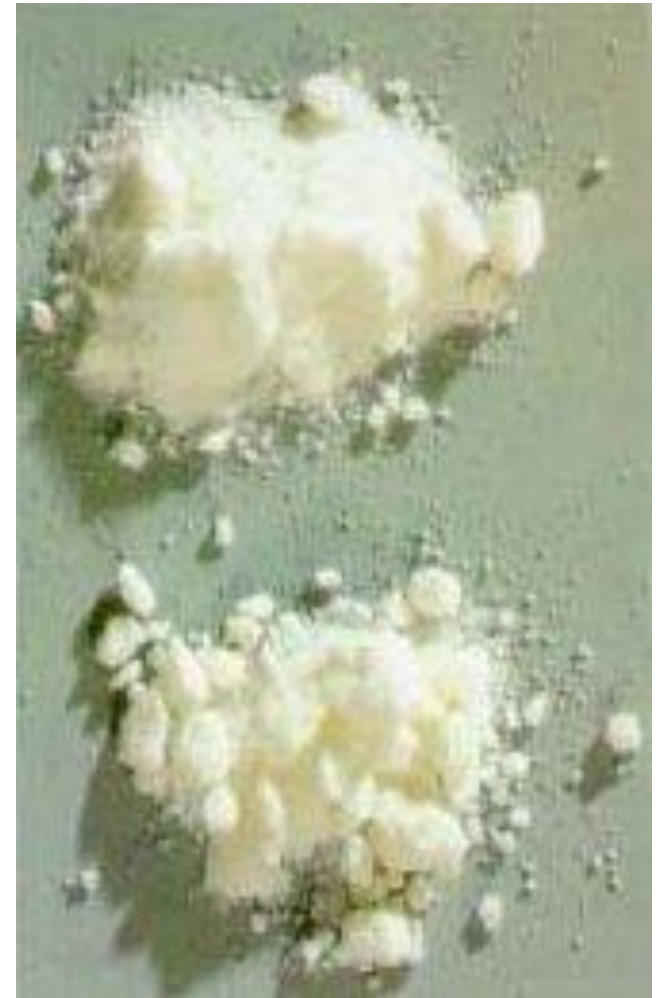
- ☺ – их применение в качестве антиаритмических препаратов
- ☹ - возможные проблемы при передозировке – нарушения возбудимости, проводимости и сократимости миокарда.

Влияние на ЦНС:

- ❖ **Особенности центрального эффекта КОКАИНА:** стимулирует выброс КА в ЦНС и периферической нервной системе, возможно также блокирует обратный захват норадреналина:
 - **мощная эйфория, сильная психологическая зависимость.**
- ❖ Употребляют интраназально, курят, инъекции. В больших дозах возможна спутанность сознания, параноидный психоз (похож на амфетаминовый).
- ❖ Злоупотребление кокаином иногда вызывает так называемую **ФОРМИКАЦИЮ** («кокаиновые жучки») – ощущение будто насекомые ползают под кожей. Считается, что физическая зависимость не развивается.

ДЕЙСТВИЕ КОКАИНА:

Кокаин и прочие стимуляторы часто принимаются вместе с другими наркотиками, особенно **с алкоголем** и опиатами. Как показали новейшие исследования, при смешивании алкоголя с кокаином в организме образуется новое вещество -- **кокаэтилен**. По своим фармакологическим свойствам он сходен с кокаином, но более токсичен. Многие случаи летального исхода от передозировки кокаина в действительности связаны с **кокаэтиленовым** отравлением.



ВЛИЯНИЕ НА ЦНС:

- ❖ Другие центральные эффекты местных анестетиков – сонливость, головокружение. Далее с увеличением интоксикации - **нистагм, тремор, судороги. Токсическое угнетение дыхания. Специфических антидотов нет.**
- ❖ Симптоматическая терапия (например, противосудорожные препараты: барбитураты-**тиопентал**, бензодиазепины – **диазепам**).

Аллергические реакции.

Особенно для эфирных соединений: **НОВОКАИН** – метаболизируется до производных ПАБК, обладающие аллергезирующей активностью у части пациентов.

ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА

I. НЕОРГАНИЧЕСКИЕ

Препараты **ВИСМУТА** (основной нитрат висмута, в составе комбинированных препаратов: викаир, викалин; **ДЕ-НОЛ**- препарат коллоидного висмута: висмута субцитрат)

Препараты **СВИНЦА** (ацетат свинца)

Препараты **АЛЮМИНИЯ** (квасцы; в составе комбинированных препаратов: алмагель, фосфалюгель; **сукральфат** - вентер)

ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА

II. ОРГАНИЧЕСКИЕ

Танин (1-2% раствор)

Листья шалфея (настой, настойка, сальвин)

Цветы ромашки (настой, настойка, ромазулон)

Трава зверобоя (настой, настойка)

Корневище змеевика (настой, экстракт)

Корневище лапчатки (отвар)

Кора дуба (отвар)

Корневище с корнями кровохлебки (отвар)

ФАРМАКОДИНАМИКА:

Традиционная точка зрения на механизм действия вяжущих средств: неорганические – металлы в левой части ряда Шмидеберга: **Bi, Pb, Al**, **Zn, Cu, Fe, Ag, Hg** вызывают коагуляцию белков поверхностного слоя клеток с образованием плотного альбумината ->

- изменение структуры белка (глобулярная форма переходит в фибриллярную).

ФАРМАКОДИНАМИКА:

Неорганические вяжущие **нового поколения**: это средства, образующие искусственные протективные покрытия на слизистой (**«пленкообразующие»**: **препараты коллоидного висмута в виде субцитрата –денол), субсалицилата или субгалата** обладают способностью в кислой среде желудка образовывать гликопротеин-висмутовый комплекс, защищающий пораженную слизистую оболочку.

Сукральфат (вентер) представляет собой комплексный алюминий-содержащий сульфатированный полисахарид, который активно и длительно (в течение более, чем 6 часов) связывается в **кислой среде** с тканью язвенного кратера, защищая пораженный участок от кислотно-пептической агрессии).

КОНЕЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ:

- ✓ Плотная альбуминовая пленка защищает подлежащие слои с чувствительными рецепторами – снижение болевой чувствительности.
- ✓ Ускорение заживления поверхностного слоя тканей (эрозии, язвенные поверхности).
- ✓ Уплотнение тканей и снижение их проницаемости – уменьшение экссудации.
- ✓ Плотный альбуминат сдавливает поверхностные сосуды, ослабляет местные сосудистые рефлексы – уменьшение гиперемии, местное гемостатическое действие.

КОНЕЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ:

- ✓ Уплотнение поверхностного слоя слизистой кишечника – защита рецепторов от влияния активаторов перистальтики (токсины, сероводород) – противодиарейное действие.
- ✓ Танин- в растворе дает осадок с солями тяжелых металлов и солями алкалоидов, что затрудняет их всасывание – антидотный эффект.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ (ДЛЯ ПРЕПАРАТОВ МЕТАЛЛОВ):

- ✓ Обстипация. Сукральфат может уменьшать адсорбцию и биодоступность тетрациклинов, фенитоина и других ЛС – не менее, чем за 3 часа до приема сукральфата.
- ✓ Системные (резорбтивные) токсические эффекты.

Благодарю всех за внимание.

