Местные анестетики

составитель:
д.м.н., доцент *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2016

«Яд в руках специалиста является лекарством.
Лекарство в руках дурака является ядом».

Джакомо Казанова (1725-1798)

Определение боли

Официальное определение Международной Ассоциации по Изучению Боли (IASP) характеризует боль как:

- **«неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или вероятным повреждением тканей, или же описываемое пациентом терминами, характеризующими состояния при подобных повреждениях» (IASP, 1979).**

Виды боли

- *Острая боль* ощущается пациентом непосредственно после перенесенного хирургического вмешательства, или болевого с-ма возникшего на фоне соматической патологии (до 7 суток).

- *Хроническая боль* – болевой синдром сохраняющийся более 3-х месяцев (после операции (травмы)).

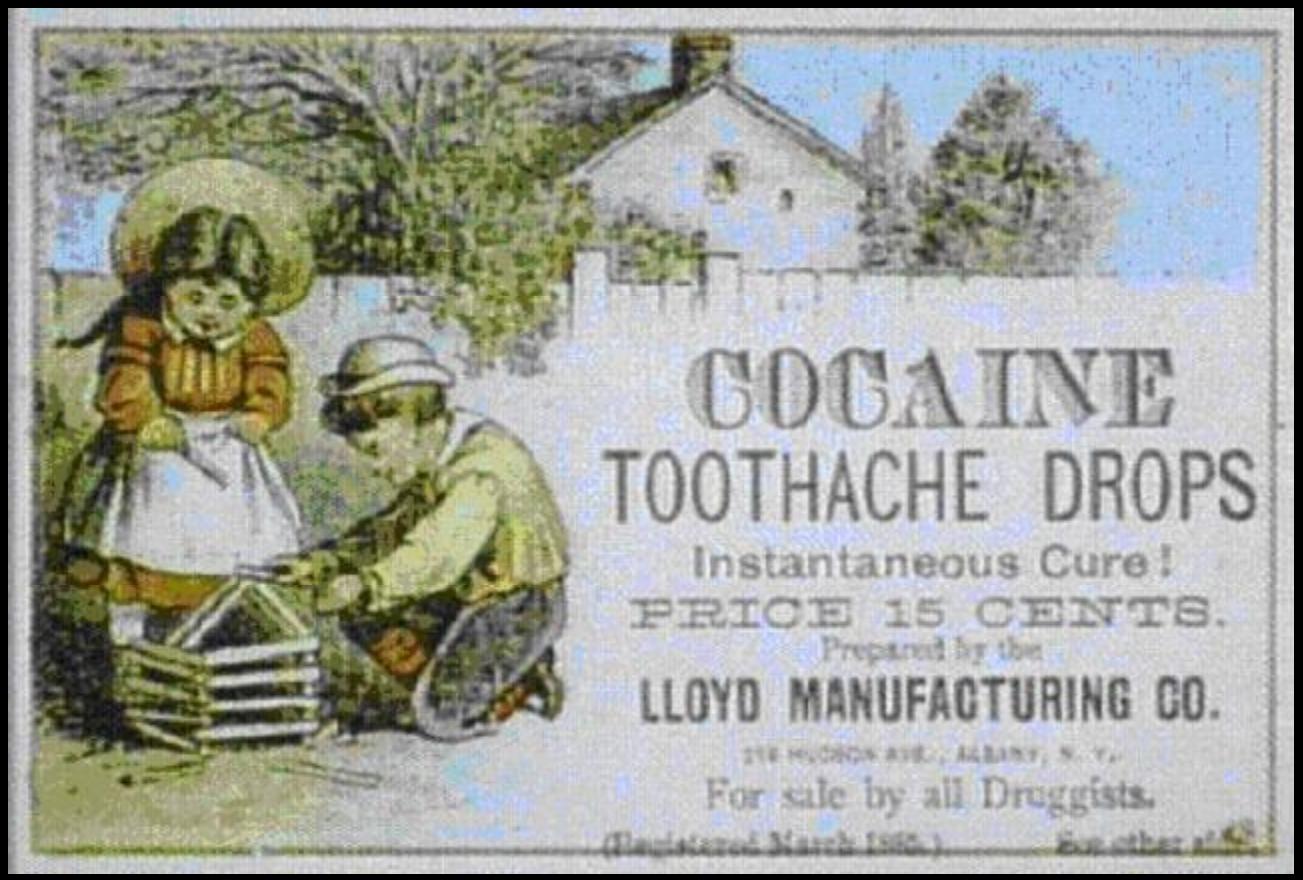
Послеоперационная боль может уничтожить результаты блестяще проведенной операции?

Система	Негативное влияние боли
Сердечно-сосудистая	Тахикардия, гипертензия, аритмии, острая ишемия миокарда, острый инфаркт миокарда
Дыхательная	Снижение ЖЕЛ, ателектазы, гипоксия, пневмония
Желудочно-кишечная	Парез кишечника, транслокация кишечной флоры
Центральная нервная	Формирование хронического болевого синдрома, депрессивные состояния, поведенческие нарушения
Свертывание крови	Гиперкоагуляция, тромбозы глубоких вен, ТЭЛА

А. М. Овечкин ВИТ, 2001, №4:47-60.

Эффективное обезболивание:

- Снижение частоты послеоперационных осложнений (в том числе смертельных: тромбоэмболии, ТЭЛА, острый инфаркт миокарда, легочные инфекции).
- Ускорение послеоперационной реабилитации.
- Повышение качества жизни.
- Сокращение сроков госпитализации.
- Профилактика хронического болевого синдрома.


COCAINE
TOOTHACHE DROPS
Instantaneous Cure!
PRICE 15 CENTS.
Prepared by the
LLOYD MANUFACTURING CO.
For sale by all Druggists.

Revised Retail Prices of

COCA WINE.

(ARMBRECHT'S)

FOR FATIGUE OF MIND AND BODY.

And Consequent Affections, as

NEURALGIA,

SLEEPLESSNESS,

DESPONDENCY,

TWELVE BOTTLES, 48s. **TWENTY-FOUR BOTTLES, 94s.**

Carriage Paid England and Wales, and Ship to Ireland and Scotland. Remittance with Order.

Professional Price: 40s. per dozen; 21s. half-dozen.

(Carriage Paid as above.)

ARMBRECHT, NELSON & CO.,

Temporary Address: **2, Duke St., Grosvenor Square, London, W.**

Telegraphic Address: "ARMBRECHT, LONDON."

A Sample Bottle free to Medical Men and Druggists on receipt of professional card.

Местные анестетики

Препарат	Год внедрения в клинику
Прокаин	1905
Лидокаин	1947
Бупивакаин (маркаин)	1963
Ропивакаин (наропин)	1997

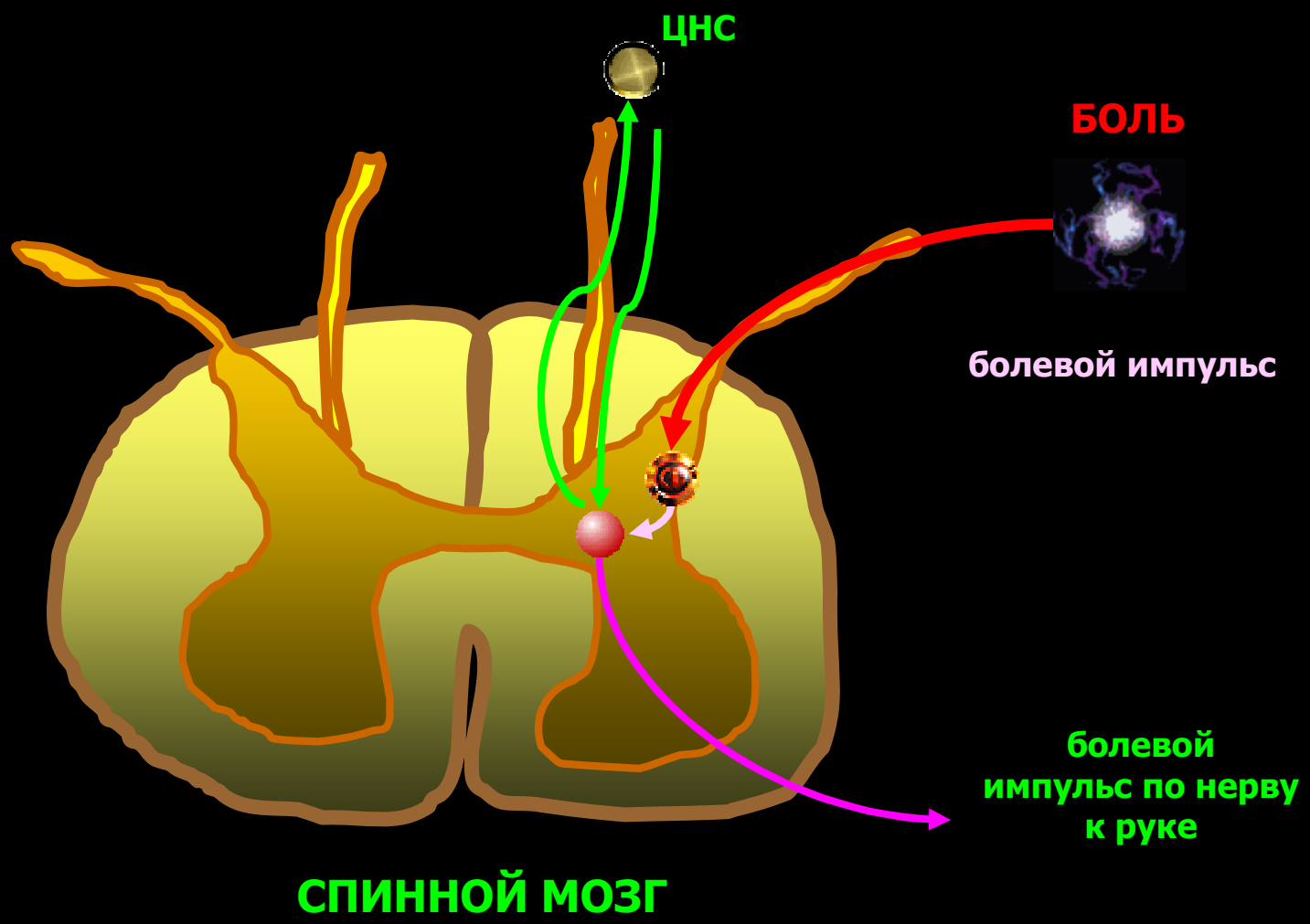
Местноанестезирующие средства

(местные анестетики) - это лекарственные средства, которые при прямом контакте с окончаниями чувствительных (афферентных) нервов и мембраной нервных волокон вызывают в них прекращение образования нервных импульсов и их проведения.

Показание к применению - местная анестезия (от греч. *an* – отрицание + *aesthesis* – боль, ощущение).

Способ применения - нанесение растворов или мазей на слизистые оболочки, или путем введения растворов к нервным стволам, в окружающие их ткани, и к спинному мозгу (эпи-..., пери-..., суб-...).

Патогенез боли



МЕСТО ДЕЙСТВИЯ

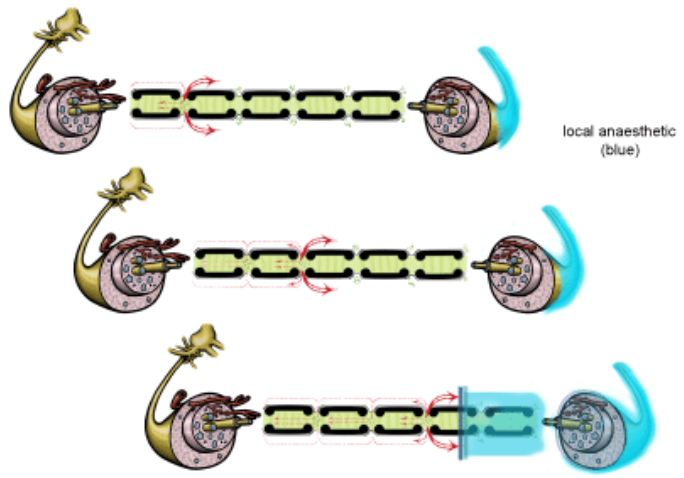
- Идеальный анестетик, используемый для обезболивания, должен избирательно блокировать ноцицептивные С и Аδ-волокна, не оказывая влияния на моторные Аα и Аβ –волокна

Типы нервных волокон

Тип волокна	Диаметр (мкм)	Скорость проведения (м/с)	Характеристика, локализация в организме
А (альфа)	13-22	70-120	Миелинизированные, проводят возбуждение от моторных нервных центров спинного мозга к скелетным мышцам.
А (бета)	8-13	40-70	Миелинизированные, афферентные волокна от рецепторов прикосновения
А (гамма)	4-8	15-40	Миелинизированные, афферентные волокна от рецепторов прикосновения и давления, эфферентные волокна к мышечным веретенам.
А (дельта)	1-4	5-15	Миелинизированные, афферентные волокна от рецепторов тепла, боли
В	1-3	3-14	Миелинизированные, преганглионарные вегетативные волокна
С	0,5 - 1	0,5 -2	Немиелинизированные, постганглионарные вегетативные волокна.

МЕСТО ДЕЙСТВИЯ

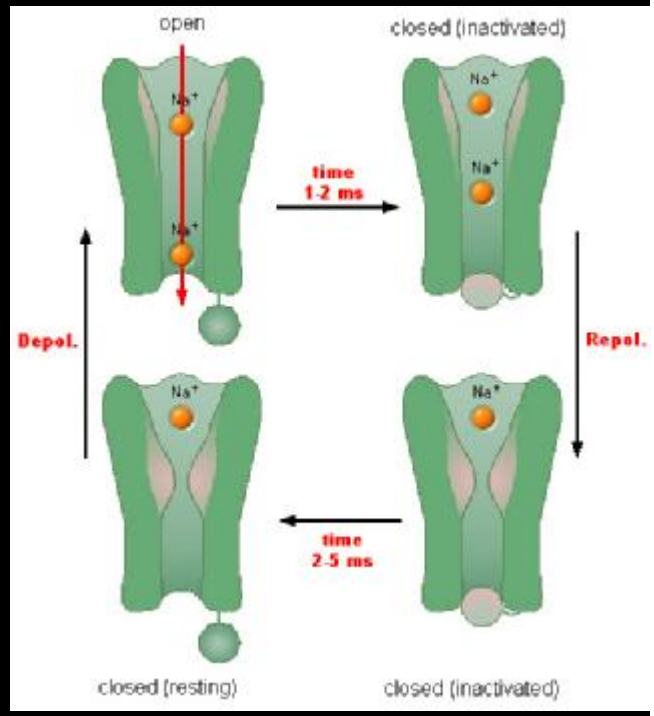
- Болевая чувствительность проводится по безмиелиновым и тонким миелиновым волокнам. Болевая чувствительность исчезает первой, так как волокна, проводящие болевую чувствительность, имеют маленький диаметр.
- Миелиновая оболочка является препятствием для действия местных анестетиков (за исключением перехватов Ранвье).
- Для прекращения проведения по миелинизированным волокнам необходимо, чтобы блокада распространилась на 3 последовательных узла (чем толще нерв, тем больше расстояние между узлами).

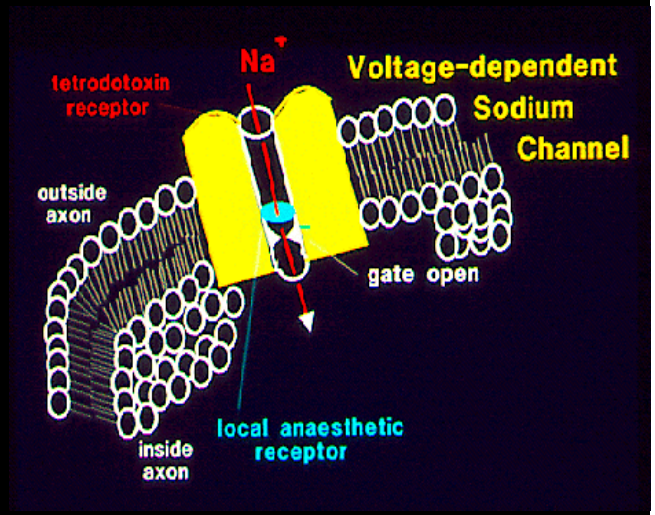


Representation of local anaesthetic blocking the propagation of the action potential

Механизм действия

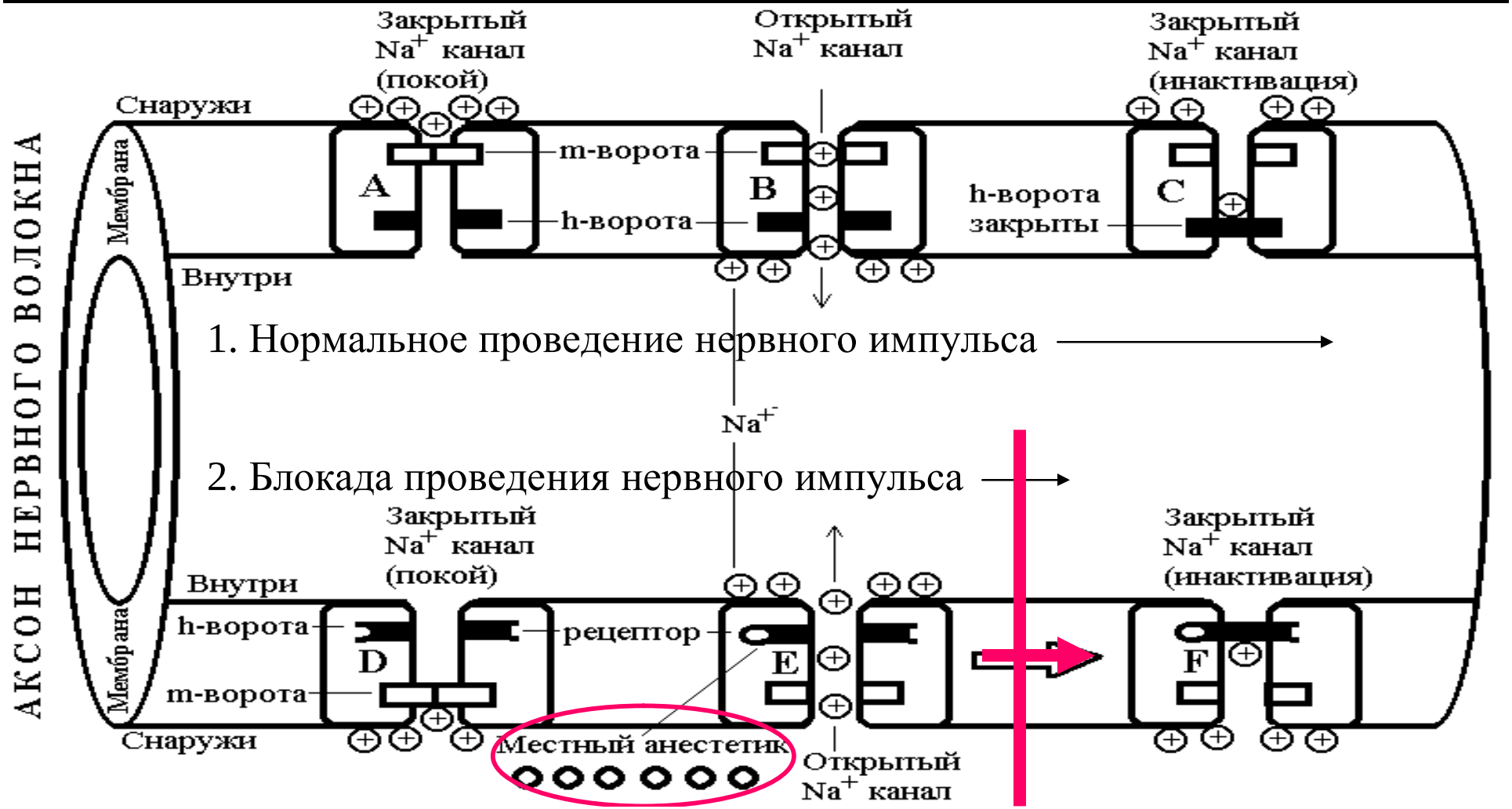
- МА обратимо блокируют генерацию и проведение нервных импульсов по мембранам нервных клеток.
- Механизм действия местных анестетиков - блокада «быстропроводящих» натриевых каналов (в фазу возбуждения мембраны) за счет связи с рецепторами внутри каналов, в результате изменяется конформационная структура канала и блокируется ток ионов.
- Заряд мембраны стабилизирован. Волна возбуждения наталкивается на этот участок, затухает, перестает генерировать возбуждение соседних участков мембраны. Нарушается генерация потенциала действия и проведение прекращается.
- МА являются «стабилизаторами мембраны». Этот эффект характерен и для мембран миокарда, на нем основано противоаритмическое действие МА.



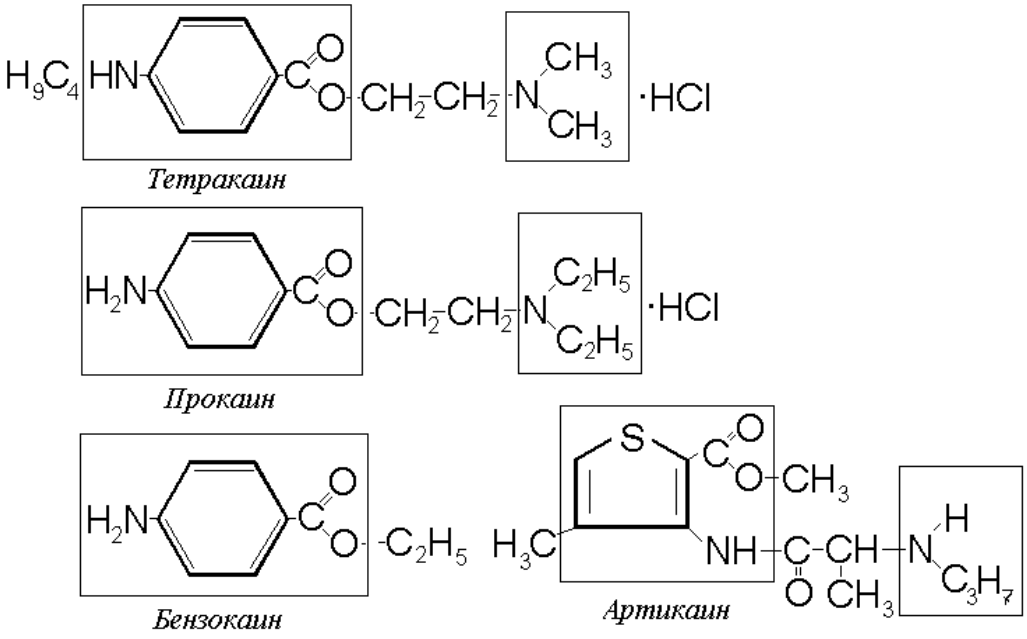


Механизм действия местных анестетиков

Связывание с внутренними h-воротами и ИНАКТИВАЦИЯ - ЗАКРЫТИЕ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ в АКСОНАХ НЕЙРОНОВ



СТРУКТУРА МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ



Три основных фрагмента:

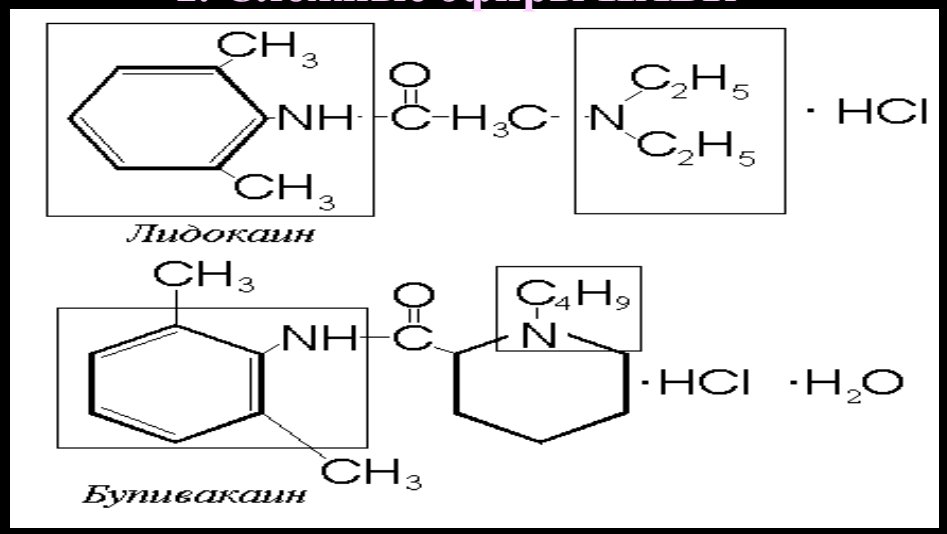
ароматическое ядро (липофильное);

промежуточная цепочка (алифатическая - сложный эфир или замещенный амид);

аминогруппа (полярная, гидрофильная).

Ароматическое ядро	Промежуточное звено	Аминоалкильная группа
A.	$-O-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-R-$	$-N\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$
B.	$-NH-R-$	$-N\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$

1. Сложные эфиры ПАБК



Во взаимодействии с мембраной нервных волокон участвуют полярные, и неполярные группировки.

2. Замещенные амиды - не гидролизуются эстеразами.

СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ МЕСТНОГО АНЕСТЕТИКА

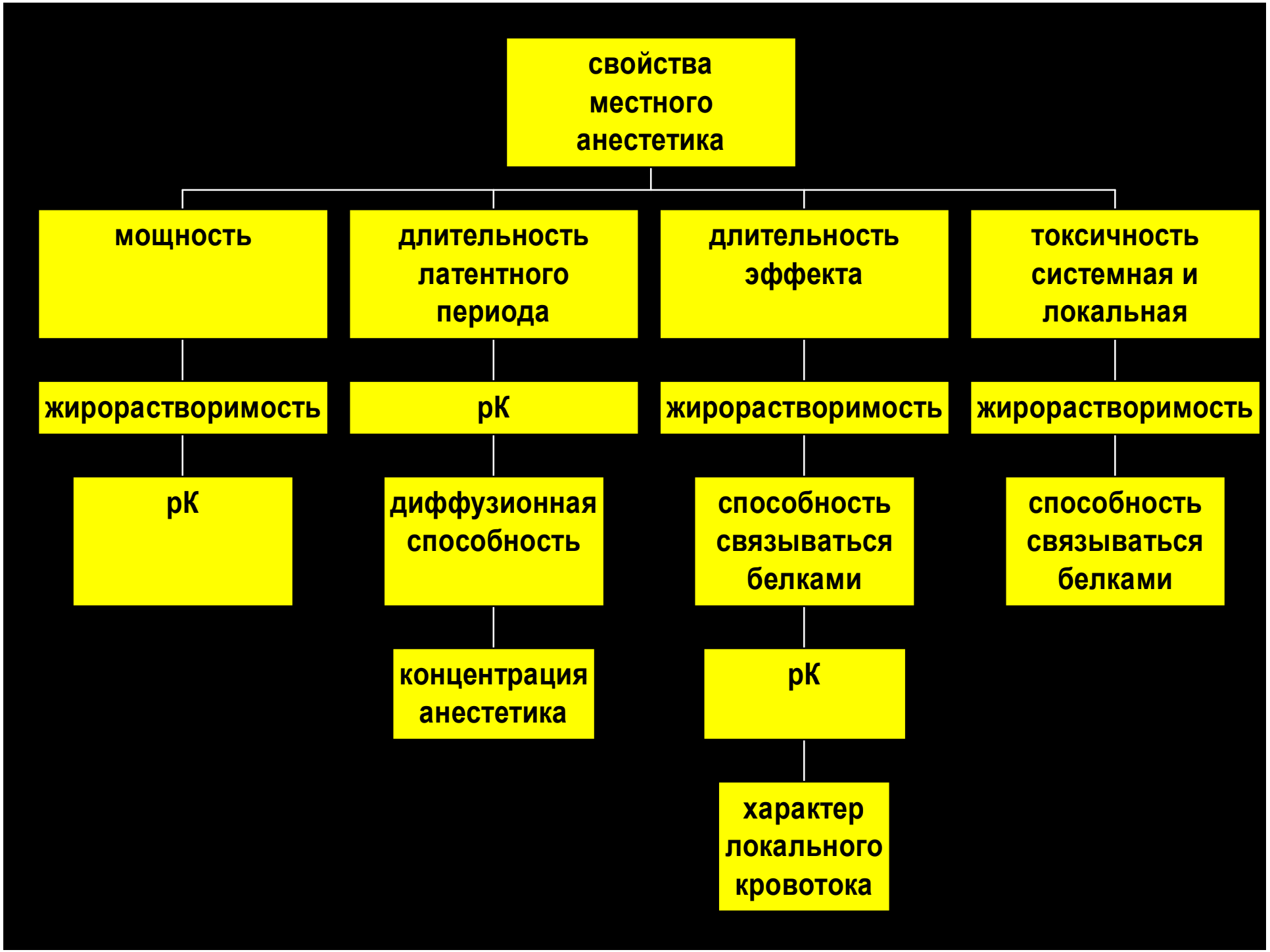
- **В общем виде молекула включает *3 функциональных фрагмента:***
  1) ароматическая структура
  2) промежуточная группа
  3) аминогруппа.
- ***Ароматическая группа*** **липофильная, определяет способность проникать через мембраны.**
- ***Промежуточная группа*** **- амидная или эфирная. МА с эфирной связью быстрее разрушаются, т.к. в организме много ферментов - эстераз (кровь, печень, тканевые жидкости).**
- ***Аминогруппа*** **- гидрофильная, полярная. Определяет растворимость.**
- **Предполагают, что во взаимодействии с мембраной участвуют ароматическая группа и аминогруппа.**

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

- Действующим началом местных анестетиков являются основания (вследствие присутствия азота в аминогруппе), которые с кислотами дают растворимые соли. Основания же плохо растворимы.
- В тканях со щелочной средой (pH = 7,4) высвобождается свободное основание и оказывает фармакологическое действие.
- Все препараты выпускают в виде солей, главным образом, в виде гидрохлоридов.
- *В кислой среде основание не отщепляется и действие местных анестетиков не проявляется.*

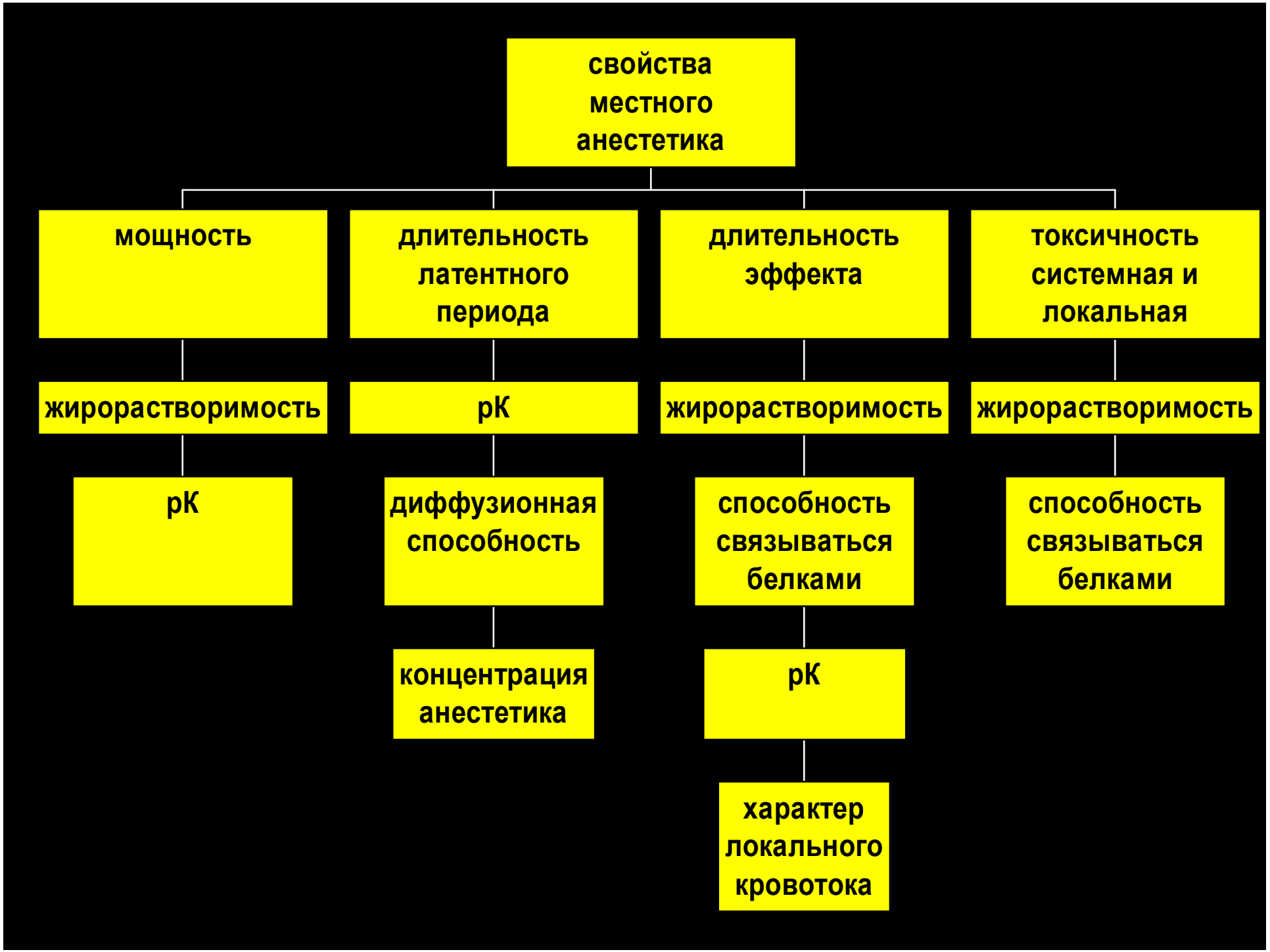
МЕСТО ДЕЙСТВИЯ

- Местные анестетики действуют на все волокна: чувствительные, двигательные, вегетативные.
- Сначала действуют на волокна маленького диаметра.
- Чувствительность выключается в следующем порядке:
  - болевая,
  - вкусовая,
  - температурная,
  - тактильная,
  - в последнюю очередь - рецепция на прикосновение и давление (глубокая чувствительность).
- Важнейшим свойством местных анестетиков является то, что они действуют обратимо и с сохранением сознания.


свойства местного анестетика
мощность
длительность латентного периода
длительность эффекта
токсичность системная и локальная
жирорастворимость
рК
жирорастворимость
жирорастворимость
рК
диффузионная способность
способность связываться белками
способность связываться белками
концентрация анестетика
рК
характер локального кровотока

Жирорастворимость – основное свойство, определяющее мощность МА

- Мембраны нейронов представляют собой липопротеиновый матрикс, на 90% состоящий из липидов
- МА с большей способностью растворяться в жирах являются более мощными
- Липофильность МА облегчает их проникновение через мембраны нейронов и ускоряет их связывание с протеинами внутриклеточной части Na-канала


свойства местного анестетика
мощность
длительность латентного периода
длительность эффекта
токсичность системная и локальная
жирорастворимость
рК
жирорастворимость
жирорастворимость
рК
диффузионная способность
способность связываться белками
способность связываться белками
концентрация анестетика
рК
характер локального кровотока

Ионизация и константа диссоциации МА

- МА являются слабыми основаниями (pH=7,6-9,0)
- pK определяется pH, при котором половина молекул МА находится в ионизированной, а половина в неионизированной (базисной) форме. Показатель pK – константа для каждого анестетика
- Чем выше pK, тем меньше молекул анестетика находится в базисной форме
- МА с высоким pK отличаются замедленным развитием действия

Препарат	Хим.класс	pK_a	% оснований при pH=7,5	Начало, мин
Лидокаин	"	7,7	35	2-4
Бупивакаин	"	8,1	20	5-8
Тетракаин	Амино-эфир	8,6	5	10-15
Прокаин	“	8,9	2	14-18

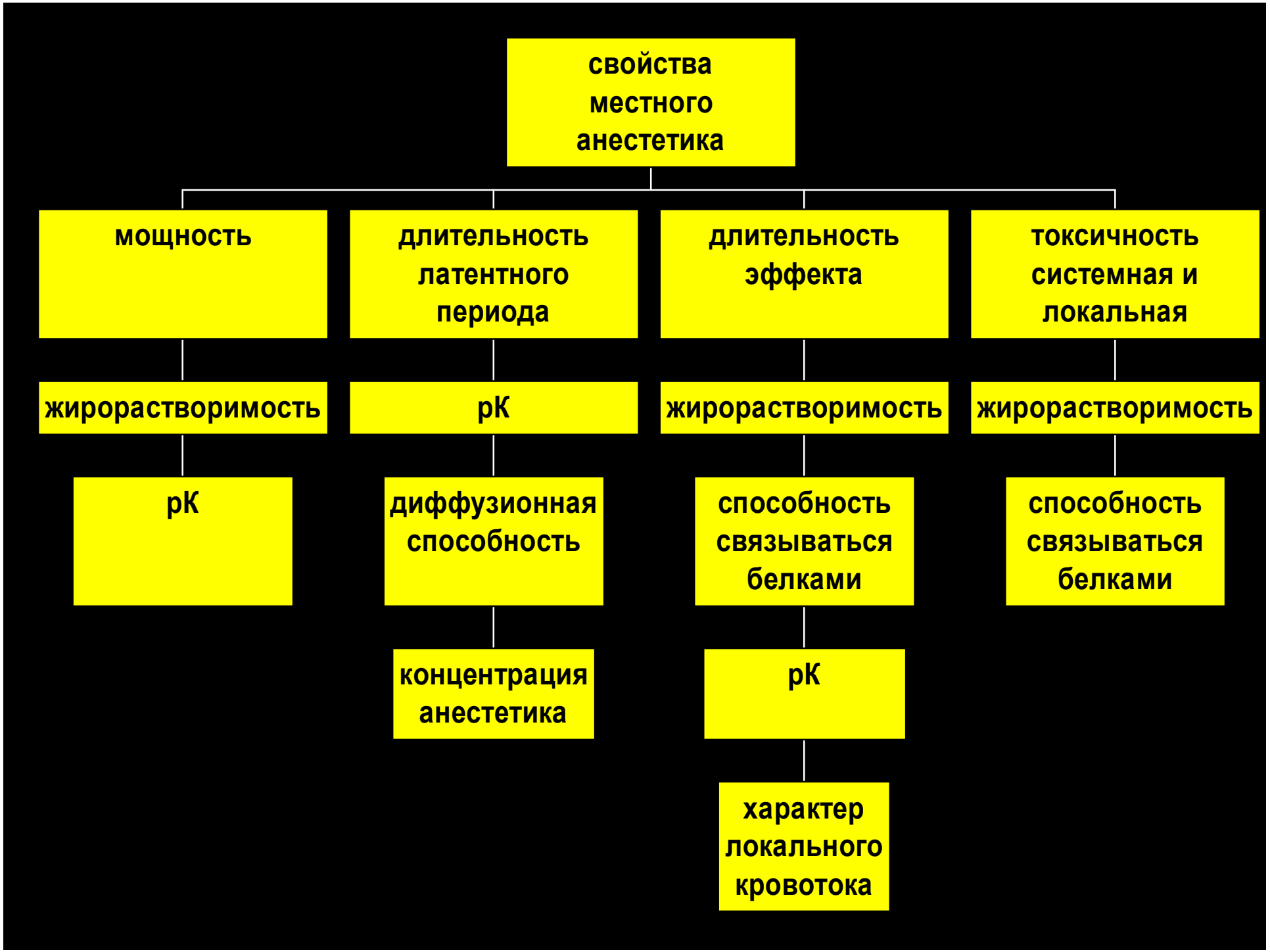
Ионизация и константа диссоциации МА

- Лидокаин имеет рК 7,7 (близкий к нормальному рН внутренней среды)
- При этом 35% препарата находится в базисной форме, 65% - в ионизированной
- При рК бупивакаина (8,1) в базисной форме находится 20% препарата

Скорость начала действия МА зависит от:

- Способности к диффузии в ткани – лидокаин и прилокаин (цитанест) имеют одинаковую рК, но эффект лидокаина развивается быстрее, что зависит от его повышенной диффузионной способности

- Концентрации препарата – эффект 0,75% ропивакаина развивается гораздо быстрее, чем 0,2%


свойства местного анестетика
мощность
длительность латентного периода
длительность эффекта
токсичность системная и локальная
жирорастворимость
рК
жирорастворимость
жирорастворимость
рК
диффузионная способность
способность связываться белками
способность связываться белками
концентрация анестетика
рК
характер локального кровотока

Способность МА связываться с белками (преимущественно, с кислым α-гликопротеином).

- Во многом определяет длительность действия МА
- МА с низкой способностью к связыванию с белками опасны развитием системного токсического эффекта
- Риск системной токсичности выше у пациентов с низким уровнем белков плазмы

Способность МА связываться с белками.

- Плазменная концентрация α-гликопротеина возрастает при различных патологических состояниях (операция, травма, тяжелое заболевание), что играет защитную роль

Способность МА связываться с белками.

- Максимальной способностью связываться с белками обладает бупивакаин
- Наименьшей способностью связываться с белками обладает лидокаин

Основные свойства современных амидных местных анестетиков

Препарат	Мощ-ность	Начало действия	рК	% связывания белками	Жиро-раствори-мость
Лидокаин 2%	1	**Быстрое**	7,7	64,3	2,9
Бупивакаин (маркаин) 0,25-0,5%	4	**Медленное**	8,1	95,6	27,5
Ропивакаин (наропин) 0,2-0,75-1%	4	**Медленное**	8,1	94	9,0

ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

Местные анестетики делятся на 2 группы:

а) *сложные эфиры (эстеры) ароматических* ***кислот:***

- **кокаин - эфир бензойной кислоты,**
- **тетракаин г/хд (дикаин),**
- **прокаин г/хд (новокаин)**

б) замещенные амиды аминокислот:

- **лидокаин (ксикаин, ксилокаин, ксилонест, лигноспан, дентакаин),**
- **артикаин (альфакаин, септанест, убистезин, ультракаин),**
- **бупивакаин (маркаин),**
- **ропивакаин (наропин).**

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

- Эстеры метаболизируются эстеразами, в частности псевдохолинэстеразой крови и действуют в течение 30-60 минут.

  - Их эффект пролонгируют АХЭ препараты (неостигмин).

  - В результате гидролиза образуется ПАБК, которая снижает противомикробное действие сульфаниламидных препаратов.

- Метаболизм амидов преимущественно происходит в печени под влиянием МАО в течение 2-3 часов.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

q **Преимущества амидов:**

ü - более длительный период действия;

ü - неаллергены;

ü - не ослабляют действие сульфаниламидов.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Требования:

- 1) высокая избирательность действия, не вызывают раздражающего эффекта ни на нервные элементы, ни на окружающие ткани;
- 2) должны обладать коротким латентным периодом;
- 3) высокой активностью при разных видах местной анестезии;
- 4) определенной продолжительностью действия, удобного для проведения разнообразных манипуляций.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

- 5) Желательно, чтобы они: суживали сосуды или хотя бы не расширяли их. Сужение сосудов усиливает анестезию, снижает кровотечение из тканей, уменьшает токсические эффекты.
- 6) Низкую токсичность и минимальные побочные эффекты.
- 7) Растворяться в воде и не разрушаться при стерилизации.

РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ

- Терминальная анестезия
- Инфильтрационная анестезия
- Проводниковая анестезия
- Спинальная анестезия (эпидуральная анестезия).

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

- *Терминальная, концевая или поверхностная анестезия* - анестетик наносится на поверхность слизистой оболочки. Кроме того, анестетик может быть нанесен на раневую, язвенную поверхность.
- *Терминальную анестезию* можно производить преимущественно на слизистых, так как кожные покровы практически непроницаемы для местных анестетиков.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Терминальная, концевая или поверхностная анестезия.

- **Для проведения терминальной анестезии используют растворы *кокаина (2% - 5 ml), тетракаин (0,5% - 5 ml), лидокаина (1-2% р-р).***
- **Лекарственные формы - порошки, таблетки, мази, суппозитории, растворы.**
- **Применение - офтальмология, ларингология, урология, лечение ожогов, язв.**
- **Также могут быть использованы вяжущие, обволакивающие, раздражающие, прижигающие.**

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Второй вид анестезии - инфильтрационная.

- Этот вид анестезии предполагает последовательное "пропитывание" кожи и более глубоких тканей, через которые пройдет операционный разрез (тугой ползучий инфильтрат по Вишневскому).
- Типичным примером является послойная инфильтрационная анестезия тканей при аппендэктомии.
- Для инфильтрационной анестезии используют малотоксичные: растворы прокаина (0,25-0,5%), лидокаина (0,25-0,5%), артикаина, бупивакаина.
- Комбинированные Ультракаин D-C (артикаин+адреналин), Маркаин адреналин (бупивакаин+адреналин).

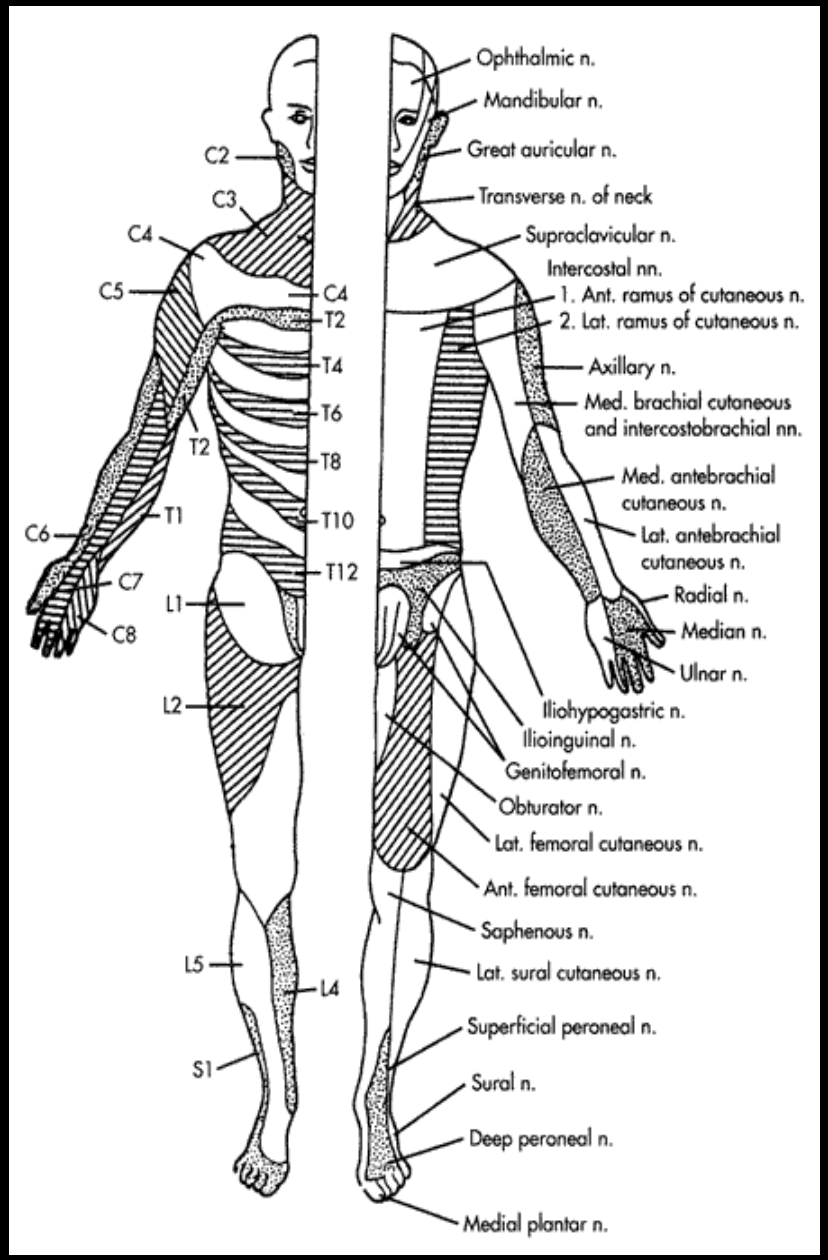
МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Третий вид анестезии - проводниковая или регионарная *(по Лукашевичу-Оберсту, лечебные блокады, спинно-мозговая).*).

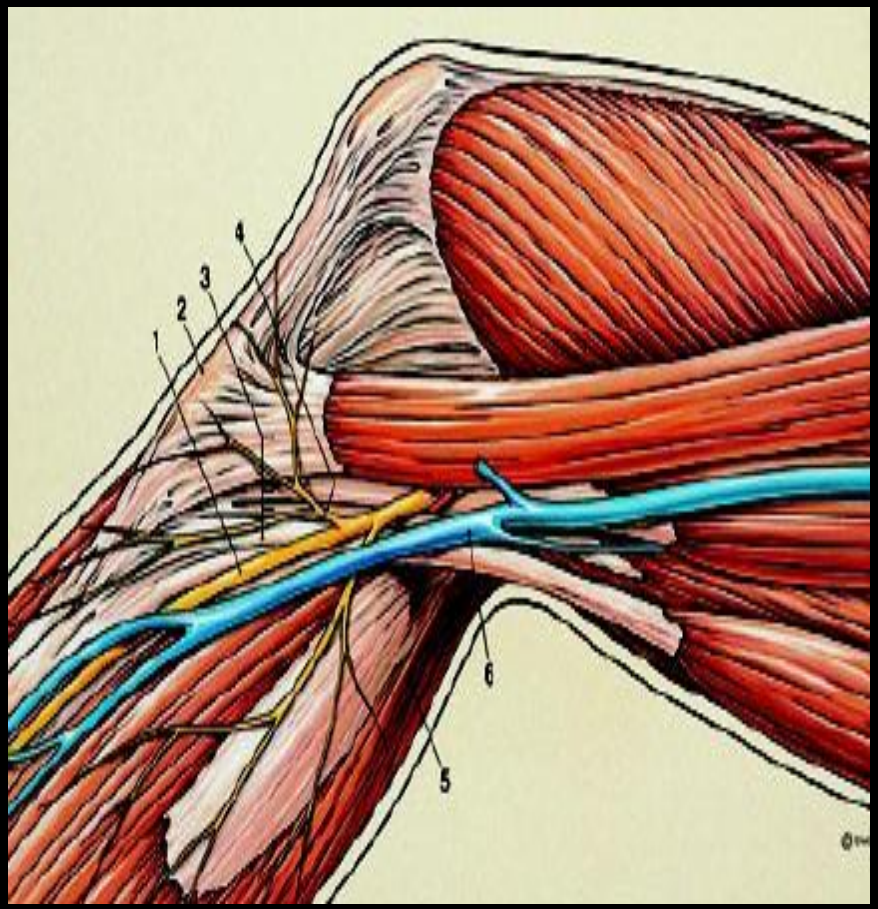
- **Анестетик вводят по ходу нерва; возникает блок проведения возбуждения по нервным волокнам, что сопровождается утратой чувствительности иннервируемой ими области.**
- **Типичным примером проводниковой анестезии является операция экстракции (удаления) зуба.**
- **Используют для этого вида анестезии растворы наименее токсичных препаратов прокаина (1-2 %), лидокаина (0,5-2%), артикаина, бупивакаина, ропивакаина.**

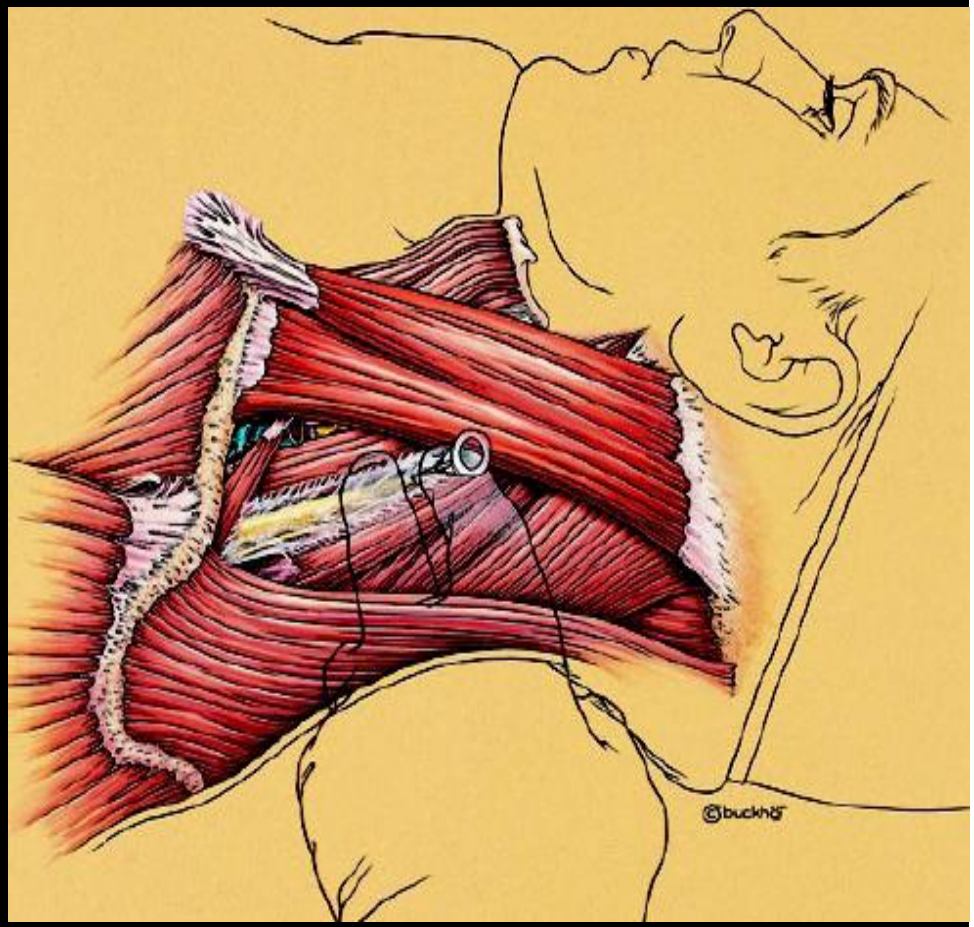
Проводниковая анестезия. Варианты блоков

- Межлестничный блок плечевого сплетения;
- Блок плечевого сплетения подключичным доступом;
- Блок плечевого сплетения подмышечным доступом;
- Блок седалищного нерва;
- Блок бедренного нерва;
- Различные виды блоков периферических нервов.



Проводниковая анестезия. Варианты блоков



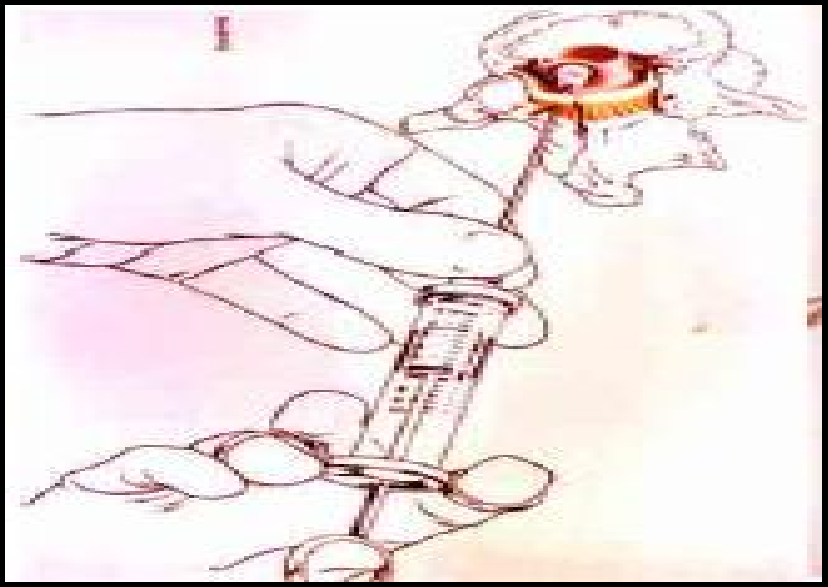


МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Разновидностями проводниковой анестезии являются спинномозговая анестезия.

- **Эпидуральная анестезия, при которой анестетик вводится в пространство над твердой мозговой оболочкой.**
- **При этих видах анестезии лекарственное средство воздействует на передние и задние корешки спинного мозга, блокируя иннервацию нижней половины тела.**
- **Для проведения данных видов анестезии используют еще более концентрированные растворы местных анестетиков - амидов: прокаин (5%), лидокаин (1-2%), артикаин, бупивакаин (маркаин спинал), ропивакаин.**

Спинальная пункция

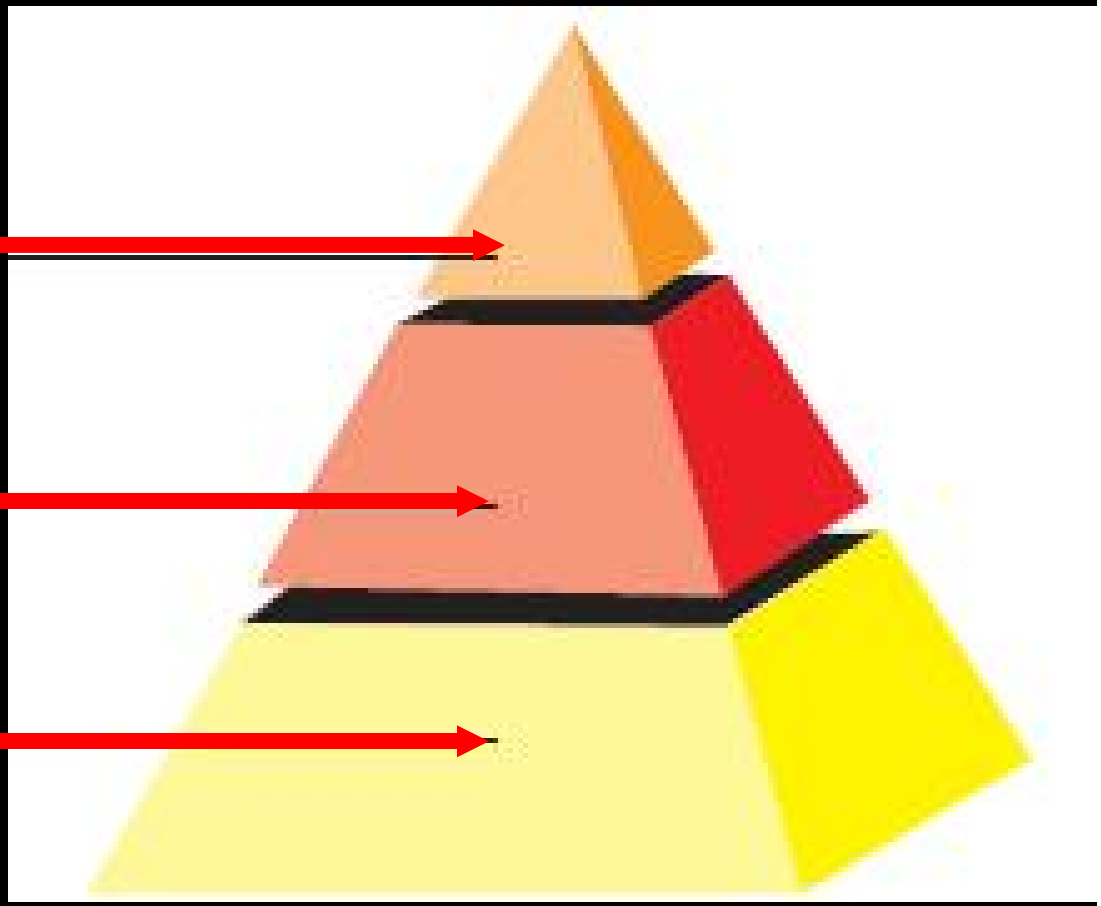


Место эпидуральной анальгезии

Дополнительное обезболивание
наркотические аналгетики
(в/в, п/к, в/м)

Эпидуральная анальгезия

Базисное обезболивание
парацетамол, НПВС



Послеоперационное обезболивание у пациентов, перенесших открытые операции на органах брюшной полости.

- Базис – кеторолак 30 мг 3 раза в сутки

+

- Контролируемая пациентом эпидуральная аналгезия (ропивакаин 0,375-0,5%, болюсы 10-25 мг, фоновая инфузия 0,5-1 мл/час)

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ РАЗЛИЧАЮТСЯ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Все местные анестетики характеризуются локальным токсическим эффектом

- При инфильтрации мягких тканей они повреждают мышечные волокна за счет повышения внеклеточной концентрации ионов Ca++

- По выраженности данного эффекта:

бупивакаин >> ропивакаин > лидокаин > тетракаин

РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

- **Абсорбция местных анестетиков из места ведения зависит от нескольких факторов:**

1) от дозы:

- **При одной и той же общей дозе токсичность тем выше, чем более концентрированным является применяемый раствор.**

2) от места введения:

- **Аппликации МА на области с богатым кровоснабжением (слизистая трахеи) приводят к очень быстрой абсорбции и более высокому уровню препаратов в крови.**

3) от связывания препарата с тканями;

РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

4) от присутствия вазоконстрикторов:

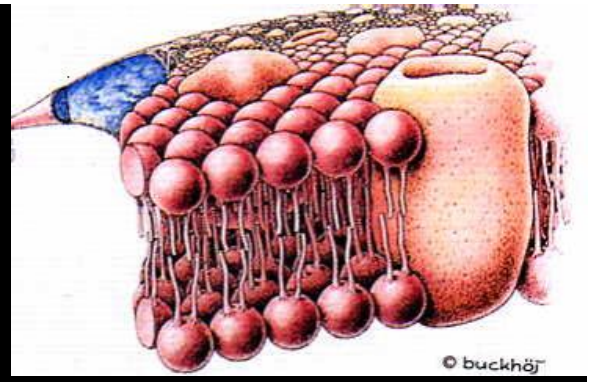
- Местные анестетики вызывают местное расширение сосудов вследствие блокады симпатических волокон (кроме кокаина).
- Для уменьшения скорости всасывания и удлинения эффекта анестетика в раствор добавляют сосудосуживающие вещества (мезатон, адреналин) каплями!
- Превышение концентраций и количеств сосудосуживающих приводит к серьезным осложнениям вплоть до летального исхода.
- Побочные реакции сосудосуживающих: подъем АД, тахикардия, боли в области сердца, стойкая ишемия ткани в месте инъекции с развитием ишемического некроза.

РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

5) от физико-химических свойств препарата:

- При отравлении тетракаином угнетение дыхания и коллапс развиваются внезапно. Это связано с большой липофильностью тетракаина, лучшим проникновением через ГЭБ и выраженным центральным действием.
- Кроме того, скорость гидролиза тетракаина медленная.

ТОКСИЧНОСТЬ МА



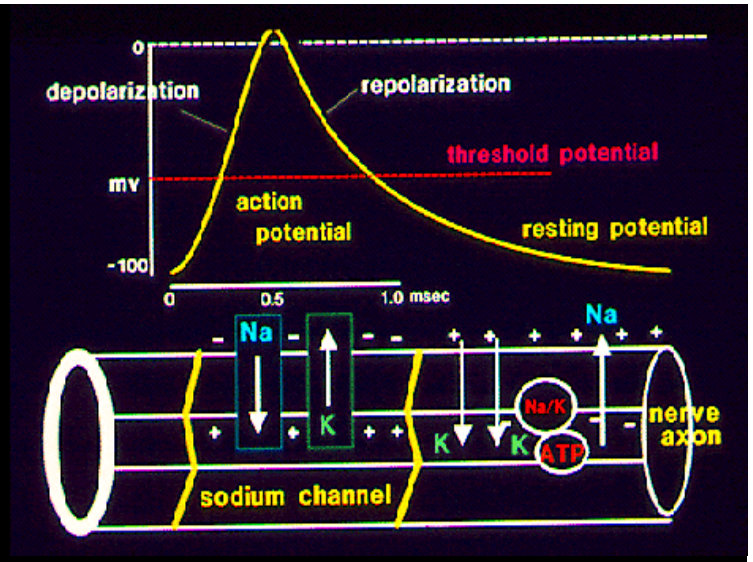
Действие на ЦНС

- Передозировка при инфильтрационной анестезии проявляется возбуждающим действием, усилением двигательных рефлексов, рвоте, судорогах. Эти явления возникают на фоне угнетения дыхания, спутанности сознания. В высоких концентрациях МА могут вызывать судороги с последующей депрессией ЦНС и смертью.

Действие на периферическую нервную систему

- При аппликации слишком больших доз все МА могут оказывать токсическое действие на ткань нерва. Описаны случаи остаточных двигательных и чувствительных нарушений после спинальной анестезии.

ТОКСИЧНОСТЬ МА



Действие на сердечно-сосудистую систему

- Ø Связано с прямым эффектом на мембраны гладких мышц миокарда и непрямым эффектом на вегетативные нервные волокна.
- ü Блокада Na-каналов нарушает A-V-проводимость.
- ü Токсические концентрации МА угнетают синтез АТФ в митохондриях.
- ü Кардиотоксичность МА обусловлена его медленной диссоциацией из Na+ каналов.
- ü Токсический эффект имеет стереоспецифичность (R-изомер более токсичен, имеет склонность к кумуляции эффекта при длительном введении).
- Ø МА стабилизируют мембрану миокарда, подавляют аномальную пейсмеккерную активность. Обладают противоаритмическим действием.
- Ø Все МА (кроме кокаина) уменьшают силу сердечных сокращений и вызывают расширение артерий, что приводит к гипотензии. Сердечно-сосудистый коллапс и смерть возникают только при использовании больших доз (но иногда и при применении сравнительно малых доз для инфильтрационной анестезии).

ТОКСИЧНОСТЬ МА

Аллергические реакции

- Эфирные МА метаболизируются до дериватов парааминобензойной кислоты. Эти продукты вызывают аллергические реакции. Амиды не метаболизируются и аллергические реакции на препараты этой группы редки.

Системное действие местных анестетиков
(Hollman M., Durieux M.,2000)

Антиноцицептивный эффект	Блокада нейрональных Na+ каналов, блокада пресинаптических мускариновых рецепторов
Антиаритмический эффект	Блокада нейрональных Na+ каналов
Антитромботический эффект	Торможение агрегации тромбоцитов за счет: ограничения входа Ca^{+2} в клетку или мобилизации Ca^{+2} из клеточных депо
Влияние на функции ЦНС	Угнетение функции постсинаптических ацетилхолиновых рецепторов спинного мозга, повышение синаптической концентрации допамина
Противовоспалительный эффект	Уменьшение аккумуляции нейтрофилов в тканях-мишенях, снижение концентрации ФНО и интерлейкинов, снижение концентрации свободных радикалов, увеличение локального синтеза простациклина и др.

ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

Местные анестетики делятся на 2 группы:

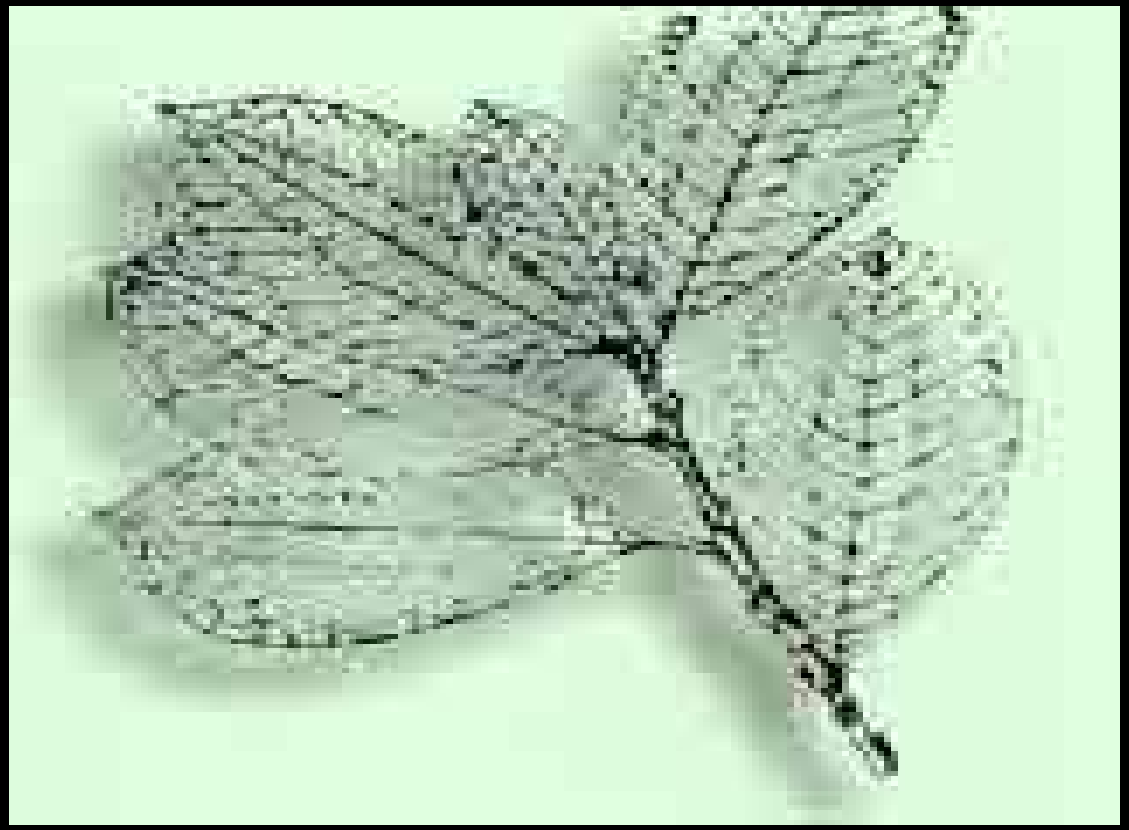
а) *сложные эфиры (эстеры) ароматических* ***кислот:***

- **кокаин - эфир бензойной кислоты,**
- **тетракаин г/хд (дикаин),**
- **прокаин г/хд (новокаин)**

б) замещенные амиды аминокислот:

- **лидокаин (ксикаин, ксилокаин, ксилонест, лигноспан, дентакаин),**
- **артикаин (альфакаин, септанест, убистезин, ультракаин),**
- **бупивакаин (маркаин),**
- **ропивакаин (наропин).**

КОКАИН



Кокаин

- Первым местным анестетиком, используемым в медицинской практике был кокаин - алкалоид кокосового кустарника Erythroxylon coca (произрастает в Южной Америке).
- В 1860 году Ниман выделил из листьев дерева Erythroxylon coca кокаин. В 1879 г. В.К. Анреп фармакологически изучил этот препарат, а в 1884 году Карл Коллер применил его для анестезии глаз.

Кокаин

- В 1902 году Вильштеттер установил структуру кокаина и осуществил его синтез.
- Выяснилось, что кокаин обладает, по меньшей мере, двумя отрицательными свойствами, а именно значительной токсичностью и способностью вызывать у пациентов пристрастие.
- При этом к кокаину, в отличие от героина или морфина, развивается психическая, а не физическая зависимость.
- Высокая токсичность кокаина резко ограничивает его использование.

ТЕТРАКАИН (ДИКАИН)

- Тетракаин - примерно в 10 раз сильнее кокаина, но и в 2-5 раз токсичнее кокаина и в 10 раз токсичнее прокаина.
- Является производным парааминобензойной кислоты.
- Хорошо растворим в воде и спирте.

ТЕТРАКАИН (ДИКАИН)

- Зрачки не расширяет, внутриглазное давление не снижает, на аккомодацию не влияет.
- Дикаин расширяет сосуды, поэтому его целесообразно сочетать с адреномиметками (адреналином).
- Всасывается через слизистые оболочки, поэтому даже небольшое превышение терапевтических доз может оказать тяжелый токсический эффект (вплоть до смертельного исхода).
- При резорбтивном действии может наступить паралич дыхательного центра без предварительного возбуждения ЦНС.
- Описаны случаи смертельных исходов при передозировке и неправильном применении.

ТЕТРАКАИН (ДИКАИН)

- Ввиду токсичности используется только для терминальной анестезии в глазной практике (0,25-2% растворы - «Леокаин», глазные пленки, глазная мазь) и ЛОР-практике (0,5-1%) растворы анестетика.

Комбинированные препараты:

- хлоргексидин+тетракаин – пастилки для рассасывания, аэрозоль для местного применения.
- «Дрил» - хлоргексидин+тетракаин + вит С – пастилки.

ТЕТРАКАИН (ДИКАИН)

- *Показания:* першение и небольшая боль в горле; стоматит.
- *Побочные эффекты:* аллергические реакции, кратковременное онемение языка, окрашивание языка в коричневый цвет.
- *Противопоказания:* детский возраст до 6 лет (пастилки) и 12 лет (аэрозоль), гиперчувствительность.

ТЕТРАКАИН=ДИКАИН

Противопоказан:

- **общее тяжелое состояние больного;**
- **гиперчувствительность.**

ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

Местные анестетики делятся на 2 группы:

а) *сложные эфиры (эстеры) ароматических* ***кислот:***

- **кокаин - эфир бензойной кислоты,**
- **тетракаин г/хд (дикаин),**
- **прокаин г/хд (новокаин)**

б) замещенные амиды аминокислот:

- **лидокаин (ксикаин, ксилокаин, ксилонест, лигноспан, дентакаин),**
- **артикаин (альфакаин, септанест, убистезин, ультракаин),**
- **бупивакаин (маркаин),**
- **ропивакаин (наропин).**

ПРОКАИН (НОВОКАИН)

- (Novocainum) - сложный эфир диэтиламиноэтанола и ПАБК. Синтезирован в 1905 г.
- Выпускается в ампулах по 1, 2, 5, 10, 20 ml 0,25 и 0,5% концентрации, флаконы объемом 200 и 400 ml (0,25%), в виде мази 5 и 10%, суппозиториев по 0,1 г, р-р «Меновазин».
- Продолжительность инфильтрационной анестезии составляет в среднем 30 минут.
- Используется преимущественно для инфильтрационной (0,25-0,5%) в больших объемах (сотни мл) и проводниковой анестезии. (1-2% в объеме 5, 10, 20 ml).

ПРОКАИН (НОВОКАИН)

- Для сужения кровеносных сосудов добавляют адреналин из расчета на 10 мл прокаина 1 капля 0,1% раствора адреналина.
- В щелочной среде гидролизуется до ПАБК, в кислой среде гидролиз идет гораздо меньше и препарат не оказывает анестезирующего эффекта.
- Препарат не действует при воспалении, там где много гноя, так как в продуктах распада много ПАБК.

ПРОКАИН (НОВОКАИН)

Дополнительные эффекты:

- Оказывает легкий ганглиоблокирующий эффект, снижая синтез и выделение из преганглионарных волокон ацетилхолина.
- Угнетает ЦНС, уменьшает возбудимость моторных зон коры, потенцируется действие средств, угнетающих ЦНС.
- Оказывает гипотензивное и слабое антиаритмическое действие.
- Снижает спазм гладкой мускулатуры.

ПРОКАИН (НОВОКАИН)

- Вводят внутривенно, внутримышечно, внутрикожно, ректально, методом электрофореза и др.

Показания:

- Для проведения инфильтрационной и проводниковой анестезии;
- Для проведения спиномозговой анестезии;
- Для проведения лечебных блокад;
- Для разведения ряда лекарственных препаратов с целью пролонгирования эффекта или уменьшения раздражающего действия.

ПРОКАИН (НОВОКАИН)

Побочные эффекты:

- Аллергические реакции (25%), аллергия немедленного типа (анафилактический шок, бронхоспазм, аллергические отеки);
- При попадании в кровь – токсическое резорбтивное действие: бледность кожи, падение АД, шок, коллапс, холодный пот, повышенная возбудимость, судороги.

ПРОКАИН (НОВОКАИН)

Противопоказания – повышенная чувствительность к препарату.

Взаимодействие:

- При внутривенном введении потенцирует действие средств для наркоза; оказывает анальгезирующее и противошоковое действие, в связи с чем его применяют иногда для премедикации перед оперативным вмешательством, во время наркоза и в послеоперационном периоде.
- Антагонистический эффект с химиотерапевтическими препаратами, а именно с сульфаниламидами.

ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

Местные анестетики делятся на 2 группы:

а) *сложные эфиры (эстеры) ароматических* ***кислот:***

- **кокаин - эфир бензойной кислоты,**
- **тетракаин г/хд (дикаин),**
- **прокаин г/хд (новокаин)**

б) замещенные амиды аминокислот:

- **лидокаин (ксикаин, ксилокаин, ксилонест, лигноспан, дентакаин),**
- **артикаин (альфакаин, септанест, убистезин, ультракаин),**
- **бупивакаин (маркаин),**
- **ропивакаин (наропин).**

ЛИДОКАИН (КСИКАИН)

- Это универсальный местный анестетик, используемый практически для всех видов анестезии.
- По анестезирующей активности превосходит прокаин в 2,5 - 4 раза и действует в 2 раза продолжительнее (60 минут).
- В комбинации с адреномиметиками проявляет анестезирующий эффект 2-4 часа (0,5% раствор; 1 капля адреналина на 10 мл).
- По токсичности в 1,5-2 раза превышает прокаин.

ЛИДОКАИН

- При закапывании в полость конъюнктивы не влияет на величину зрачка и тонус сосудов.
- Лидокаин и его метаболиты не вступают в конкурентные взаимоотношения с сульфаниламидами.
- Препарат стабилен, можно его длительно хранить при комнатной температуре, а также автоклавировать.

ЛИДОКАИН

Дополнительные эффекты:

- Высокая активность в качестве противоаритмического средства.
- Как антиаритмик (IB класс) является ведущим препаратом при желудочковых формах аритмий (экстрасистолия, тахикардия).
- Не уменьшает проводимость, вызывает умеренную артериальную гипотензию.

ЛИДОКАИН

- Форма выпуска: amp. - 10, 20 ml - 1%, 10 ml - 2%; аэрозоль «Лидестин» и спрей в стоматологии - 10%; гель - 5%; мазь - 2 и 5%; глазные капли – 2-4%.
- Комбинированный препарат Ксилонор, представляющий сочетание ксикаина и норадреналина.
- Этот коммерческий препарат нельзя использовать для терминальной анестезии.
- Лигноспан стандарт и лигноспан форте комбинации лидокаина и адреналина в различных дозировках.

ЛИДОКАИН

Показания:

1. В качестве анестезирующего средства – все виды местной анестезии;

2. В качестве антиаритмического средства:

- желудочковая экстрасистолия и желудочковая тахикардия, особенно в острой фазе инфаркта миокарда;
- профилактика фибрилляций желудочков при остром инфаркте миокарда;

ЛИДОКАИН

Побочные эффекты:

- Аллергические реакции (бронхоспазм, крапивница, дерматит).
- При резорбтивном действии: гипотония, сонливость, головокружение, амнезия, судороги, тремор, токсическая тахиаритмия, нарушение зрения, дыхательная недостаточность.

ЛИДОКАИН

Проникает через плацентарный барьер – противопоказан беременным.

Противопоказания:

- **индивидуальная непереносимость;**
- **слабость синусового узла у больных пожилого возраста;**
- **резкая брадикардия;**
- **кардиогенный шок;**
- **тяжелые нарушения функции печени.**

ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

Местные анестетики делятся на 2 группы:

а) *сложные эфиры (эстеры) ароматических* ***кислот:***

- **кокаин - эфир бензойной кислоты,**
- **тетракаин г/хд (дикаин),**
- **прокаин г/хд (новокаин)**

б) замещенные амиды аминокислот:

- **лидокаин (ксикаин, ксилокаин, ксилонест, лигноспан, дентакаин),**
- **артикаин (альфакаин, септанест, убистезин, ультракаин),**
- **бупивакаин (маркаин),**
- **ропивакаин (наропин).**

АРТИКАИН

- (ультракаин, альфакаин) используется для инфильтрационной, проводниковой, спинномозговой анестезий. При этих видах анестезии в 2 раза активнее лидокаина.
- Используется в виде 1-2% растворов.
- Анестезия наступает быстро. Длительность действия около 4 часов.
- Используется как местный анестетик в хирургии, а также акушерской клинике.
- Ультакаин D-C и ультракаин D-C форте, Септанест, комбинация 4% раствора артикаина и адреналина в различных дозировках.

АРТИКАИН

Показания: **наиболее часто применяется в стоматологической практике.**

Нежелательные побочные эффекты:

- **Нарушение сознания, головная боль, остановка дыхания, тремор, судороги, тошнота, рвота, нарушение зрения, бради- или тахикардия, аллергические реакции.**
- **Местные реакции – отек и воспаление в месте введения.**
- **Внутрисосудистое введение – развитие ишемических зон.**

АРТИКАИН

Основные противопоказания:

- Гиперчувствительность;
- Пароксизмальная тахикардия, тахиаритмии;
- Закрытоугольная глаукома;
- Бронхиальная астма.
- Нельзя использовать в общехирургической практике ЛФ, предназначенные для применения в стоматологии.
- Не следует вводить препарат внутривенно.

БУПИВАКАИН

- Анекаин, маркаин.
- Раствор 0,25 и 0,5% во флаконах по 20 мл.
- Синтезирован в 1957 году.
- Анестезирующий эффект развивается в течение 5-10 минут. Max – 30-45 минут, продолжительность действия 3-6 часов.
- Анальгетический эффект продолжается и после прекращения анестезии.
- В состав некоторых лекарственных форм входит адреналин.

БУПИВАКАИН

Показания:

- Спиномозговая анестезия;
- Эпидуральная анестезия;
- Проводниковая анестезия;
- Блокады тройничного нерва;
- Анестезия при вправлении вывихов суставов верхних и нижних конечностей;
- Внутриплевральная анестезия и т.д.
- Доза препарата зависит от вида обезболивания.

БУПИВАКАИН

Нежелательные побочные эффекты:

- Со стороны ЦНС: головная боль, нарушение зрения, тошнота и рвота;
- Со стороны ССС: артериальная гипотония и брадикардия;
- Редко: аллергические реакции, парестезия, слабость, парез нижних конечностей, нарушение функции сфинктеров.

БУПИВАКАИН

Нежелательные побочные эффекты:

- При применении больших доз при спиномозговой анестезии наблюдаются онемение языка, головокружение слабость.
- При тяжелой передозировке (превышение концентрации в плазме 4 мкг/мл) отмечается тремор и судороги, выраженная артериальная гипотензия и брадикардия (вплоть до остановки сердца), нарушение дыхания (за счет блокады дыхательных мышц).

БУПИВАКАИН

С осторожностью назначают:

- совместно с антиаритмическими препаратами, β – адреноблокаторами, ингибиторами МАО, празозином (усиление токсичности бупивакаина);
- одновременно с барбитуратами (повышается скорость метаболизма бупивакаина, уменьшается его концентрация);
- пациентам с нарушенной функцией печени.

БУПИВАКАИН

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность;
- Заболевания ЦНС, тяжелые поражения ССС;
- Остеохондроз, метастатические повреждения позвоночника;
- Туберкулез; массивный плевральный выпот;
- Пернициозная анемия;
- Выраженный асцит, опухоли брюшной полости; повышение внутрибрюшного давления;
- Септицемия;
- Гнойничковые поражения в месте инъекции;
- Нарушение свертывания крови или терапия антикоагулянтами.

РОПИВАКАИН

- Наропин.
- Раствор для инъекций: 2 мг/мл, 7,5 мг/мл, 10 мг/мл в пластиковых ампулах по 10 и 20 мл и 2 мг/мл в пластиковых инфузионных мешках по 100 и 200 мл.
- Обладает сравнительно низкой токсичностью и выраженным анестезирующим действием.
- Оказывает длительный (10-12 ч) анальгетический эффект.
- Короткий латентный период, Т1/2 – 4 ч.

РОПИВАКАИН

Показания.

- При хирургических вмешательствах;
- Эпидуральная блокада;
- Блокада крупных нервов и нервных сплетений;
- Блокада отдельных нервов;
- Купирование болевого синдрома;
- Инфильтрационная анестезия.

Сочетанное эпидуральное введение местных анестетиков и опиоидов обеспечивает более высокое качество анестезии и анальгезии, чем раздельное введение тех же препаратов
(Доказательства I-го уровня)

(Curatolo M et al. // Acta Anaesth.Scand. – 1998 – V.42- P.910-920)

Рекомендуемые препараты для продленной эпидуральной анальгезии (Европейские Рекомендации-2005)

Местные анестетики ± опиоиды	Ропивакаин 0,2%	Фентанил
Дозы для продленной ЭА	4-12 мл/час (8-24 мг/час)	0,1-0,3 мг/сут

(Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice. General recommendations and principles for successful pain management. Project chairman N.Rawal, 2005)

Мультимодальная анальгезия – ключевое звено в программе ранней реабилитации пациентов

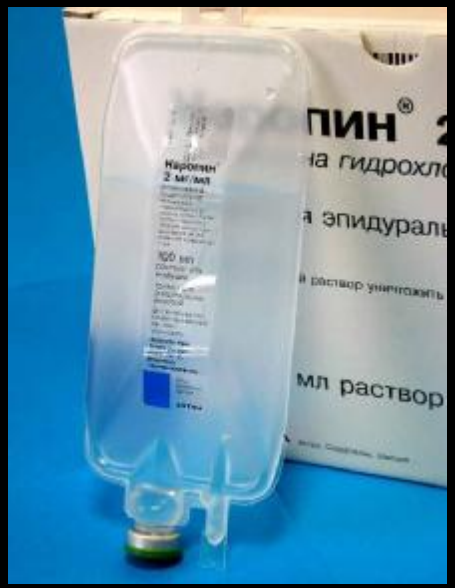
- Билио-панкреатическое шунтирование, 1-е сутки
- Эпидуральная анальгезия – наропин 10-12 мг/час + фентанил 100-200 мкг/сут
- Кеторолак 60-90 мг/сут

РОПИВАКАИН

Нежелательные побочные эффекты:

- аллергические реакции;
- со стороны ССС – гипо -, гипертензия; бради -, тахикардия;
- со стороны ЖКТ – тошнота, рвота;
- со стороны ЦНС и ПНС – головная боль, головокружение, парестезия, нейропатия и нарушение функций спинного мозга;
- другие – повышение температуры тела, озноб, задержка мочеиспускания.

РОПИВАКАИН



Противопоказания:

- возраст до 12 лет;
- гиперчувствительность.

С осторожностью назначают:

- при беременности (за исключением использования для анестезии в акушерстве);
- в период грудного вскармливания;
- пациентам с тяжелыми заболеваниями печени и почек.

Преимущества эпидурального обезболивания ропивакаином (vs КПА морфином)

- Высокое качество обезболивания
- Снижение риска:
  - сердечно-сосудистых осложнений
  - тромбозов и эмболий
  - депрессии дыхания и сознания
  - легочных инфекций
  - тошноты и рвоты, кожного зуда
- Раннее восстановление перистальтики кишечника
- Сокращение потребности в доп. аналгетиках.

Wulf H. Anaesth Anal 1999; 89;111-116

РОПИВАКАИН

Взаимодействие с ЛС:

- с другими МА или препаратами, структурными аналогами МА группы сложных амидов – токсические эффекты суммируются;
- фармацевтическое взаимодействие – повышение pH раствора выше 6,0 – образование осадка из-за плохой растворимости ропивакаина в этих условиях.

Рекомендации по дозированию МА при проведении ЭА (на основании инструкций по применению)

МА	Концен-трация	Доза	Длительность эффекта (час)	Суточная доза
Бупивакаин (маркаин)	0,5%	75-100 мг (L) 25-50 мг (Th)	2-3 2-3	До 400 мг
Ропивакаин (наропин)	0,2% 0,75% 1%	Болюс 20-40 мг, инфузия 12-28 мг/час 113-188 мг (L) 38-113 мг (Th) 150-200 мг (L)	- 3-5 3-5 4-6	672 мг
Лидокаин	2%	300 мг	Нет информации	800 мг

Рекомендации по дозированию МА при проведении СА (на основании инструкций по применению)

МА	Концен-трация	доза	Длительность эффекта (час)
Бупивакаин (маркаин спинал)	0,5%	10-20 мг	2-4
Бупивакаин (маркаин спинал хэви)	0,5%	7,5-20 мг	1,5-3
Лидокаин*	2%	Нет информации	Нет информации

* в случае возникновения конфликтной ситуации врач не сможет представить официальную «Инструкцию» в качестве юридического обоснования использованной им дозировки препарата лидокаин.

Сравнительная характеристика местных анестетиков

Местный анестетик (МА) название		Эф-фект к ново-каину	Токсич-ность по ново-каину	Анестезия, мин.		Макс. доза, мг.	Частота успеха, %		Вазо-диля-татор-ные св-ва	Концен-трация вазо-конст-риктора	$T_{1/2}$, мин.
Основ-ное	торговое			Нас-туп-ле-ние	Дли-тель-ность		Ин-филь-Тра-цион-ная	Ман-дибу-ляр-ная			
Прокаин	Новокаин	1	1	10	30	500	40-50	60-70	++++	Адренал. 150000	20
Лидокаин	Ксиллокаин	4	2	2	60	300	90-95	70-90	+++	Адренал. 1:100000	90
	Ксилодонт									Адренал. 1:50000	
	Ксилонор*									Норадр. 1:25000	
	3% Ксилонор*									Норадр. 1:25000	
	Ксилонор Спец.									Норадр. 1:25000 + Адр. 1:50000	
	Лидокаин	2-4	2	2-4	75-120	200			+	Без ВК	
Тримекаин	Мезокаин	3	15	3	50	500	70-80	70-80	+++	Адренал 1:100000	90
	Тримекаин									БезВК	

Сравнительная характеристика местных анестетиков

Местный анестетик (МА) название		Эф-фект к ново-каину	Ток-сич-ность по ново-каину	Анестезия, мин.		Макс. доза, мг.	Частота успеха, %		Вазо-диля-татор-ные св-ва	Концен-трация вазо-конст-риктора	$T_{1/2}$, мин.
Основное	торговое			Нас-туп-ле-ние	Дли-тель-ность		Ин-филь-Тра-цион-ная	Ман-дибу-ляр-ная			
Мепи-вокаин	Карбокаин	4	2	2	50	400	90-95	70-90	+	Адренал 1:200000	90
	Скандикаин без ВК									Без ВК	
	Скандикаин норадреналин									Норадр 1:100000	
	Скандикаин спец.									Адренал 1:100000	
Прило-каин	Цитанест	4		2	50	600	90-95	70-90	+	Остапрес-син 1:1850000	
Артикаин	Септанест с адр. 1:200000	5	1,5	2	30	500	90-95	70-90	+	Адренал 1:200000	25
	Ультракаин									Адренал. 1:200000	
	Септанест с адр. 1:100000									Адренал. 1:100000	
Бупива-каин	Маркаин	8	8	3	240	175	90-95	70-90	++	Адренал. 1:200000	6-20
Этидо-каин	Дуранест	8	7	2	240	175	90-95	70-90	+	Адренал. 1:200000	

Невозможно
всех сделать здоровыми,
можно только облегчить страдания
Гиппократ