

**Введение в психофармакологию.
Средства для общей и местной
анестезии.**

**К.М.Н., ДОЦЕНТ
Шкрёбнёва И.И.**

Психофармакология – раздел фармакологии, изучающий влияние химических веществ на психические процессы: когнитивные функции (познавательные, мыслительные), память, обучение, эмоции.

- *Бытовые- ср-ва, поддерживающие психическую и физическую работоспособность*
- *Допинги*
- *Наркотики и токсикоманические ср-ва*
- *Общетерапевтические*
- кофеин, кола, кока, метилксантины
- алкоголь, никотин
- афродиазики
- стимуляторы и мобилизирующие ср-ва с профессиональными целями
- растительные и химические в-ва, вызывающие лек. зависимость
- ср-ва с нейротропной активностью; депрессанты и стимуляторы ЦНС

Мишени действия ПФС

Процессы, обеспечивающие химическую коммуникацию в ЦНС



Мозг-

великая промежуточная нейрональная сеть

1. Иерархические системы - все проводящие пути, контролирующие чувствительность (↑) и двигательную (↓) активность.

Скорость проведения - 50 м/с

Медиаторы: глутамат, субстанция Р, ацетилхолин

Клетки: проекционные (релейные) нейроны.

2. Локальные сети - регулируют поток информации через локальные домены, обеспечивают возвратные прямые и обратные связи

Медиаторы: ГАМК, глицин, аспартат, нейропептиды

Клетки: местные (вставочные) нейроны

3. Неспецифические (диффузные) системы, ядра - лежат в различных отделах мозга, обеспечивают интегративные функции ЦНС (сон, бодрствование, аппетит, эмоции).

Медиаторы: норадреналин, серотонин, дофамин, опиоиды

Клетки: все структуры мозга

Нейромедиаторы

- **Тормозящие:**

Аминокислоты нейтр.

ГАМК_A, ГАМК_B,

Глицин (спинной мозг)

Ацетилхолин: M2

Серотонин: 5-HT_{1a}

Дофамин: D1, D2

Пуриновые: P1(A₁, A₂), P2

Опиоидные пептиды

Активирующие:

Аминокислоты кислые:

Глутамат, аспарат

Ацетилхолин: M1, N

Серотонин: 5-HT_{2a},

5-HT_{3,4}

Норадреналин: α_{1,2}; β_{1,2}

Пептид P (болевые имп.)

Опиоидные пептиды

Анестезия – утрата чувствительности

Общая (наркоз)

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

Местная

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

Арсенал средств обезболивания до середины 19-го века

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



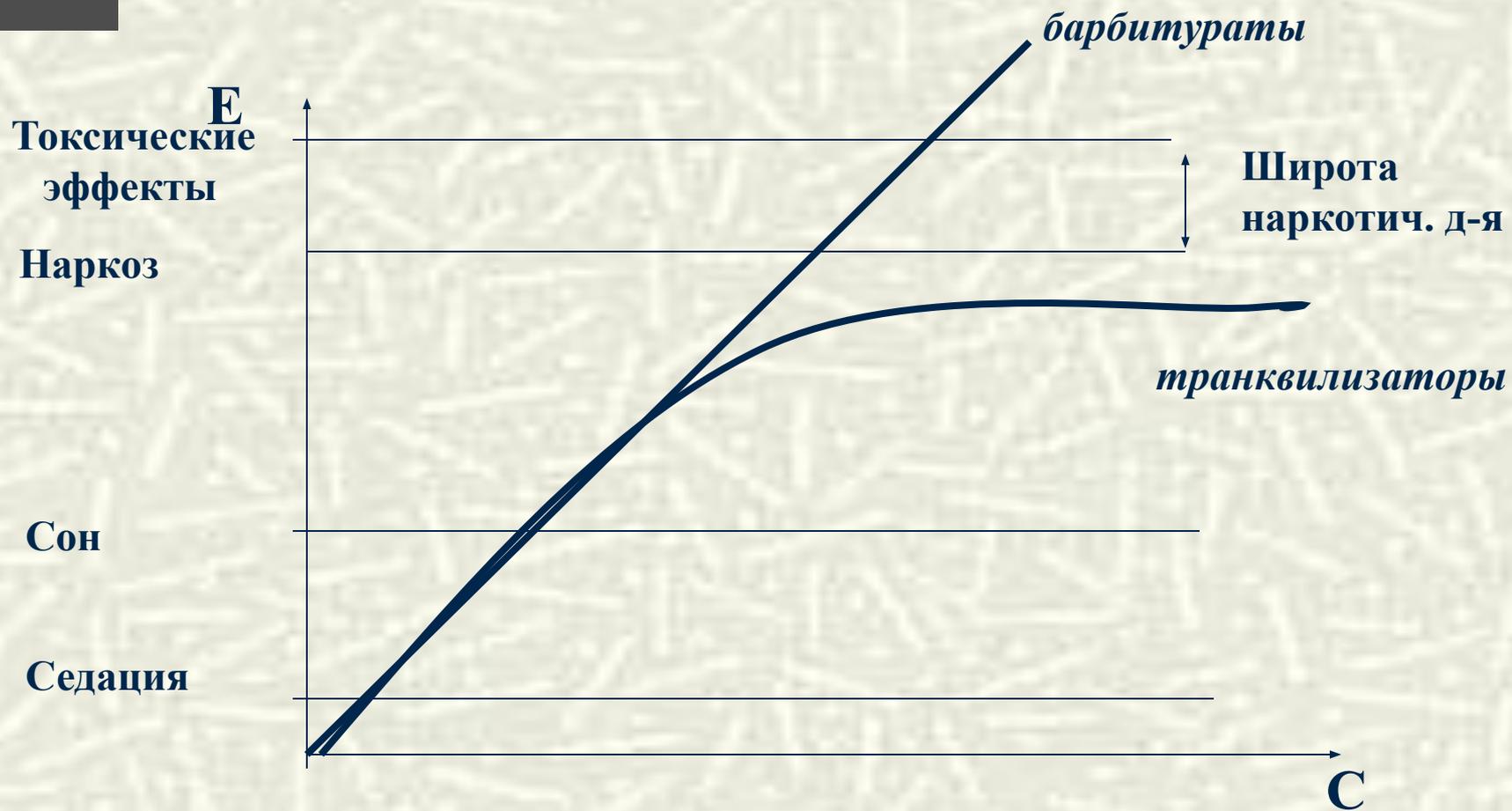
История открытия средств для наркоза

- **1846г. У. Мортон - демонстрация эфирного наркоза**
 - **1847г. Дж.Симптон - применил хлороформ**
 - **1867г. - использование закиси азота**
 - **1930-е гг.- в/в применение тиопентала**
 - **1956г. - применение галотана**
-

Требования к средствам для наркоза

- *Достаточная глубина, хорошая управляемость ею*
 - *Быстрый выход из наркоза, без последствий*
 - *Широта наркотического действия (С_{нарк.}-С_{мин.токс.})*
 - *Отсутствие побочных эффектов*
 - *Техническая доступность*
 - *Не должны гореть и взрываться*
 - *Экономическая доступность*
-

Уровни угнетения ЦНС



Основные стадии наркоза

1. Стадия анальгезии

2. Стадия возбуждения

Сознание утрачено, острое речевое и моторное возбуждение
возбуждение n. vagus (рвота, остановка сердца)

*

3. Стадия хирургического наркоза

1-й уровень - поверхностный

2-й уровень - легкий

3-й уровень - глубокий

4-й уровень - сверхглубокий

Утрачены рефлексы (кроме зрачкового и роговичного), нормализация дыхания, сердечной деятельности

*

4. Агональная стадия

Угнетение дыхательного центра

Классификация средств для наркоза

1. Средства для ингаляционного наркоза

Жидкие летучие вещества

Фторотан, энфлуран, изофлуран, эфир для наркоза

Газообразные вещества

Азота закись

2. Средства для неингаляционного наркоза

*а) кратковременного д-я (до 15 мин)- пропанидид, кетамин**

*б) средней продолжительности (20-30мин)- тиопентал
натрий, гексенал*

в) длительного действия (60 мин)- натрия оксибутират

Местные анестетики (МА)

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

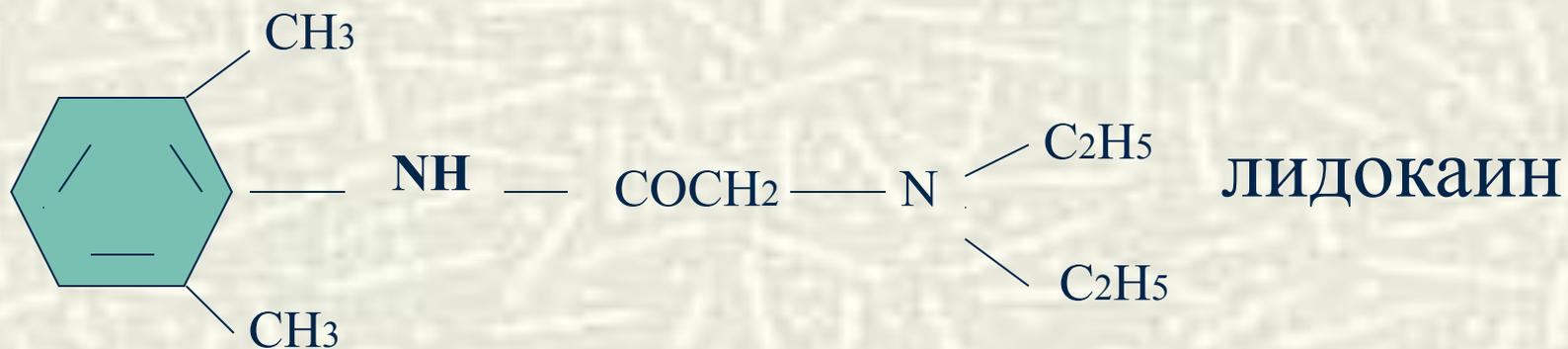
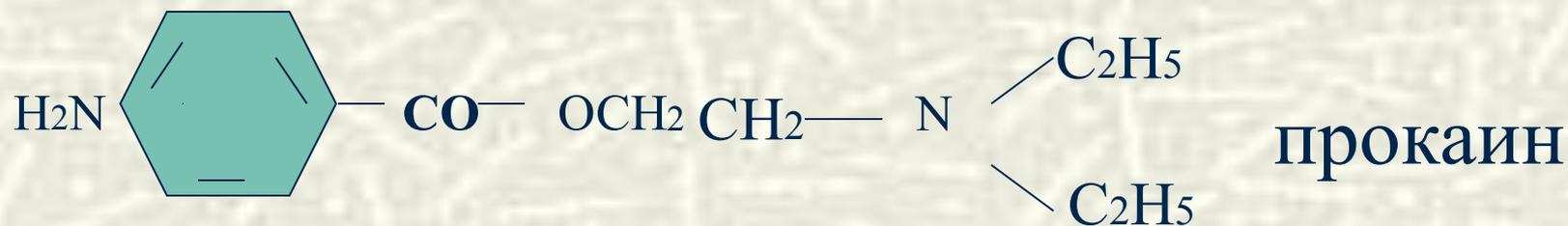
История открытия МА:

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

Требования, предъявляемые к МА:

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

Амиды и эфиры...



Классификация МА

(по химической структуре)

1. Природные

- Кокаин

2. Синтетические природные соединения

А. Сложные эфиры ПАБК

- Прокаин (новокаин)

- Бензокаин (анестезин)

- Тетракаин (дикаин)

Б. Замещенные амиды

- Лидокаин (ксилокаин)

- Бупивакаин (маркаин)

- Артикаин (Ультракаин)

- Тримекаин (лизокаин)

- Бумекаин (парамекаин)

- Ропивакаин (наропин)

Классификация МА

(продолжение)

3. Синтетические безазотистые соединения

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

4. Другие ЛС с местноанестезирующим эффектом

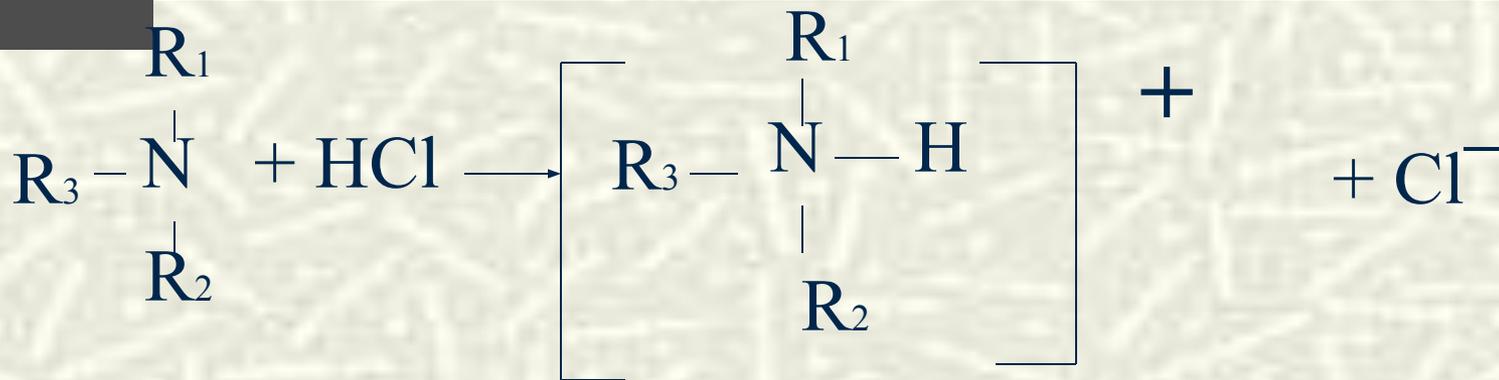
- гвоздичное масло (эвгенол)
- пропранолол (анаприлин)
- хлорпромазин (аминазин)
- дифенгидрамин (димедрол)
- аэрозоль этилхлорида (хладоагент)

$pK_a = pH$ – мечта фармаколога

**Липофильность,
неионизированное
состояние –
условие переноса
к месту действия**

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

Этапы хим. превращений МА в биологических средах

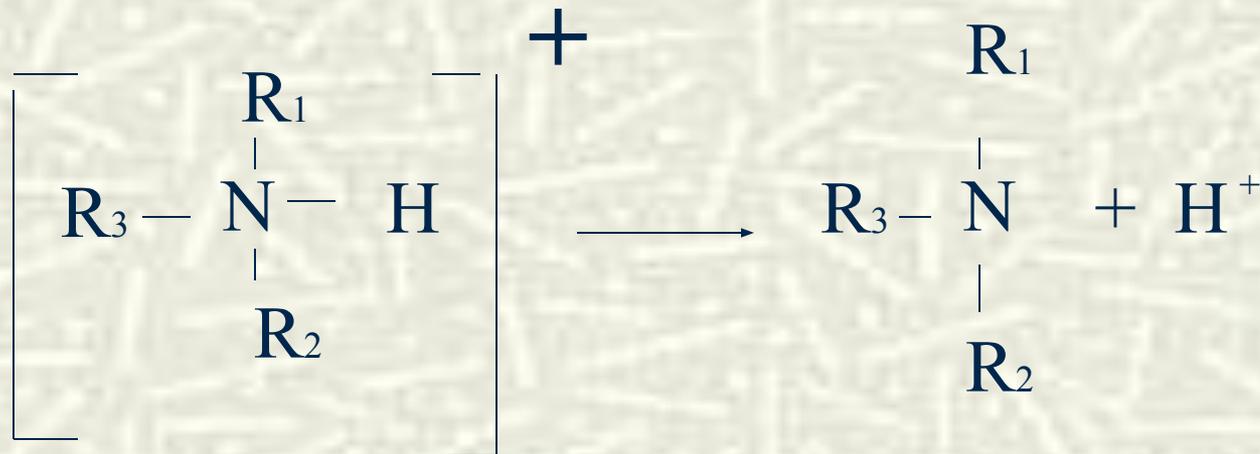


Лекарственная форма МА – растворы HCl

? Повторное введение \longrightarrow тахифилаксия

Межклеточная жидкость

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

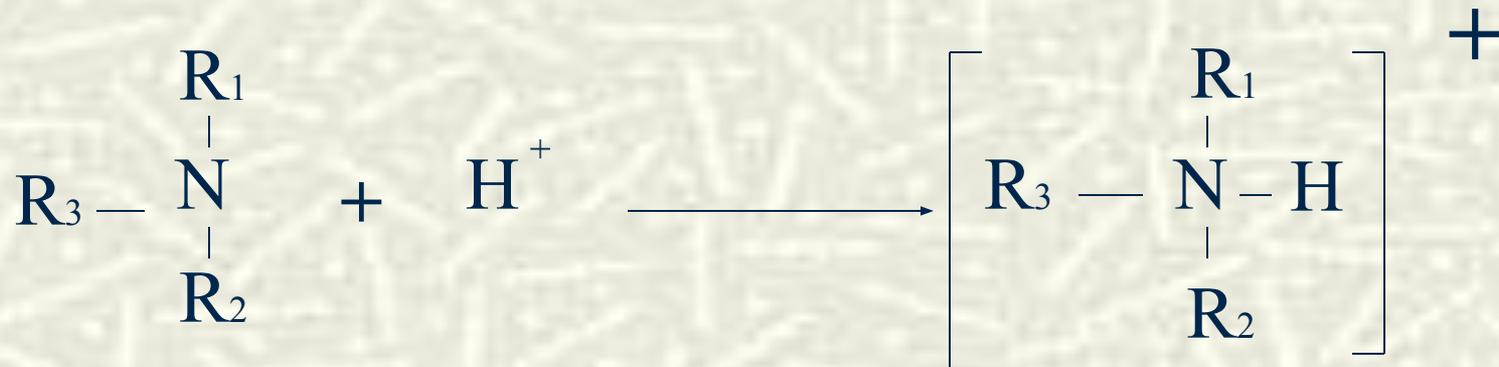


10-20% неионизированных форм

В очаге воспаления pH=6 pKa - pH >>> 0

? Эффективность...

Внутренняя поверхность мембраны



КАТИОН



взаимодействие с рецептором

Фармакокинетика МА

А. Абсорбция

Детерминанты:

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

Сравнительная характеристика МА

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

Фармакокинетика МА

(продолжение)

Б. Распределение

Детерминанты:

степень связывания с белками

ВИД ТКАНИ

(1-я фаза – секвестрация в жировой ткани

2-я фаза – мозг>печень>почки>сердце)

состояние организма

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

Фармакокинетика МА

(продолжение)

В. Метаболизм и экскреция

Детерминанты:

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

Фармакодинамика МА

□ Локализация действия:

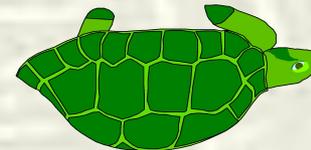
1. рецептор внутриклеточного участка Na^+ канала
2. рецепторы в устье Na^+ канала

□ Характер действия:

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

Следствие:

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



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

Факторы, влияющие на эффективность МА

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

Последовательность анестезии

Симпатические нервы



**Болевая, температурная,
тактильная чувствительность**



Проприорецепция



Двигательные нервы

Свойства нервных волокон, определяющих чувствительность к МА

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

Диаметр и чувствительность к блокаде нервных волокон разного типа

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

Основные эффекты МА

- ✓ Подавление болевой и t° чувствительности
 - ✓ Релаксация гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры
 - ✓ Угнетение нервно-мышечной проводимости
 - ✓ Антиаритмическое действие
 - ✓ Сосудистый эффект
 - ✓ ↓ сократительной активности миометрия
 - ✓ Влияние на дыхательную систему
 - ✓ Антибактериальная активность
-

Показания к применению МА

□ *Лечебные мероприятия*

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

□ *Диагностика*

□ *Купирование болевого синдрома*

(ишиас, люмбаго, травма, роды) *и зуда*

□ *Нарушение сердечного ритма*

(лидокаин, бумекаин)

Классификация МА в зависимости от видов местной анестезии

Поверхностная (терминальная)

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

Инфильтрационная анестезия

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

В стоматологической практике:

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

Проводниковая анестезия

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

* - применяется в стоматологии

Эпидуральная и каудальная анестезия

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

Внутривенная анестезия (блокада Бира)

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

Спинальная анестезия

Выше L₁:

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

Ниже L₁:

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

Классификация МА по эффективности и длительности действия

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

Противопоказания для МА

Общие противопоказания:

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

Противопоказания для конкретных препаратов:

- *Непереносимость, аллергия*
 - *Тяжелая печеночная и сердечно-сосудистая недостаточность, нарушения сердечной проводимости (для МА амидной группы)*
-

Побочное действие МА

ЦНС:

1 фаза – возбуждение, тремор, тонико-клонические судороги

2 фаза – угнетение → депрессия дыхательного центра, летальный исход

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

Кокаин - эйфоризирующий и галлюциногенный эффект → лекарственная зависимость

Побочное действие МА

(продолжение)

Периферический отдел НС:

- нервно-мышечная блокада
- блокада ганглиев

ССС:

- хинидиноподобный эффект
- артериальная гипотензия

Кокаин: спазм сосудов, артериальная гипертензия,
аритмии

Побочное действие МА

(продолжение)

Кровь:

- метгемоглобинемия (прилокаин)

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

Перекрестная аллергия присуща группе амидов

Местные реакции:

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

Соотношение активности и токсичности МА

(По И.А.Шугайлову и соавт., 1997)

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

Лекарственные взаимодействия МА

1. Взаимодействие с вазоконстрикторами:

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

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

- ухудшение маточно-плацентарного кровотока
и ↓ сократимости миометрия

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

Лекарственные взаимодействия МА

(продолжение)

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

Лекарственные взаимодействия МА

(продолжение)

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