

Местные анестетики.

1859 г. – выделение Nieman чистого кокаина из листьев Erythroxylon Coca.

1879 г. – В.К.Анреп описал основные фармакологические свойства кокаина и первым предложил использовать этот препарат для нужд местной анестезии.

1884 г. – А. Koller подтвердил данные В.К.Анрепа.

1884 г. – И.Н.Кацауров впервые в мире выполнил операцию на глазном яблоке под местной анестезией кокаином.

1885 г. – Лукашевичем и Holstedt'ом (независимо друг от друга) предложена проводниковая анестезия кокаином.

1995 г. – Американский невропатолог Corning использовал кокаин для спинальной анестезии.

1898 г. – установление химической формулы кокаина.

1902 г. – синтез кокаина.

Синтез кокаина позволил создавать новые местные анестетики с задаваемыми фармакологическими свойствами.

Местные анестетики – производные органических кислот, вызывающие преходящую блокаду нервных проводников и относящиеся к классу сложных аминоэфиров или аминоамидов.

МАН блокируют прохождение импульса абсолютно во всех нервных волокнах. Прерывают передачу не только афферентной, но и эфферентной импульсации.

Виды регионарной анестезии и аналгезии:

- 1. Терминальная анестезия.
- 2. Инфильтрационная анестезия.
- 3. Проводниковая (плексусная) анестезия (аналгезия):
 - - анестезия (аналгезия) шейного сплетения и его ветвей;
 - - анестезия (аналгезия) плечевого сплетения и нервов верхней конечности;
 - - паравертебральная анестезия (аналгезия);
 - - анестезия (аналгезия) межреберных нервов на протяжении;
 - - интерплевральная анестезия (аналгезия);
 - - анестезия (аналгезия) поясничного сплетения и нервов нижней конечности;
 - - анестезия (аналгезия) крестцового сплетения и его ветвей.
- 4. Эпидуральная анестезия (аналгезия).
- 5. Спинальная (субарахноидальная или спинномозговая) анестезия (аналгезия).
- 6. Внутривенная (внутрикостная) регионарная анестезия (аналгезия).
- 7. Блокады вегетативных ганглиев
- 8. Блокада поперечного сечения и блокада мест переломов.

Механизм действия местных анестетиков:

МАН диффундируя через мембраны нейронов и связываясь с рецепторами потенциал-зависимых натриевых каналов обратимо их блокируют. В результате этого натриевые каналы не могут открываться, и нарушается не только генерация импульсов, но и их проведение.

Степень блокады более выражена при фиксации молекул МАН на внутренней поверхности мембраны нейрона. Блокада натриевых каналов в основном обеспечивается катионными формами МАН.

Анестетики в высоких концентрациях, а также препараты с длительным действием (бупивакаин, тетракаин) обладают к тому же способностью блокировать кальциевые и калиевые каналы клеточной мембраны, тем самым обеспечивая более полную блокаду нервного проводника.

Помимо указанных свойств МАН способны замедлять:

- *синаптическую передачу импульсов вследствие блокады деполяризации пре- и постсинаптических мембран;*
- *снижать чувствительность эффекторных клеток к специфическим медиаторам;*
- *подавлять процессы выделения медиаторов из пресинаптической мембраны;*
- *снижать чувствительность эффекторных структур мышечных элементов к специфическим медиаторам.*

Тормозящее воздействие МАН на клеточные мембраны уменьшает возбудимость гладких и поперечнополосатых мышц скелетной мускулатуры, миокарда, нейронов ЦНС в ответ на стимул любой этиологии.

Следствием угнетения активности клеточных элементов является замедление интенсивности метаболизма, снижение потребности клеток в кислороде и, в соответствии с этим, повышение устойчивости тканей к гипоксии и другим стрессорным факторам.

Требования к создаваемым анестетикам:

- 1. Быстрота наступления, глубина и продолжительность блокады болевой чувствительности.**
- 2. Большая широта терапевтического эффекта.**
- 3. Пригодность для всех видов РА.**
- 4. Хорошая растворимость МА в воде.**
- 5. Высокая устойчивость к повторным стерилизациям.**

Несмотря на создание более 400 анестетиков на практике используется не более 12 препаратов.

Эффективность анестетика зависят от таких свойств как:

1. Жирорастворимость.

Новокаин, прокаин, хлоропрокаин плохо растворимы в жирах.

Дикаин, тетракаин и бупивакаин высоко липофильны. Низкая липофильность (новокаин) требует применения этих препаратов в высоких (1-7%) концентрациях.

Высокая липофильность дикаина, тетракаина и бупивакаина позволяет применять их в 0,25-0,75% концентрациях.

2. Способность диссоциировать в растворах.

Чем меньше скорость диссоциации анестетика, тем быстрее скорость наступления анестезии.

Наименьшая скорость диссоциации у лидокаина, тримекаина и мепивакаина.

Наибольшая – у тетракаина и бупивакаина.

Исключением является **хлоропрокаин**. При очень высокой скорости диссоциации препарат вызывает быстрое наступление эффекта.

3. Способность к связыванию с белками.

Чем лучше анестетик связывается с белками нервных клеток, тем длительней анестетический эффект препарата.

95% от вводимых доз тетракаина, бупивакаина и маркаина связывается с белками нейронов и всего лишь 6% - новокаина.

4. Способность влиять на сократительный аппарат миоцитов.

МАН обладают 2-х фазным действием на миоциты стенки сосудов.

Первоначальный спазм сменяется сосудистым параличом.

Вазоплегия в месте инъекции препарата – причина его резорбции и поступления анестетика в систему циркуляции.

Помимо уменьшения длительности анестезии этот эффект МАН приводит к развитию большинства побочных эффектов.

МЕПИВАКАИН – единственный препарат, который не обладает сосудорасширяющим действием.

Факторы, влияющие на анестетическую активность препаратов:

1. Доза и концентрация анестетика.

Доза и эффект находятся в прямой зависимости. Еще большее значение имеет концентрация МАн.

Например, полнота анестезии будет существенно выше при использовании 20 мл 3% раствора лидокаина по сравнению 30 мл 2% раствора этого препарата.

В такой же зависимости находится и выраженность побочных эффектов.

2. Место введения.

Субарахноидальное введение анестетика вызывает более кратковременный эффект нежели эпидуральное или перинеуральное.

Наиболее кратковременный эффект развивается при инфильтрации анестетиком тканей.

3. Интенсивность метаболизма.

У пожилых пациентов длительность действия анестетика всегда выше, по сравнению с молодыми больными.

Печеночная недостаточность продлевает длительность действия анестетиков.

4. Сосудорасширяющий эффект МАН.

МАН обладают 2-х фазным действием на миоциты стенки сосудов. Первоначальный спазм быстро сменяется сосудистым параличом. Вазоплегия в месте инъекции препарата – причина ускоренной резорбции и поступления анестетика в систему циркуляции.

Помимо уменьшения длительности анестезии этот эффект приводит к развитию большинства побочных эффектов за счет накопления в жизненно важных органах высоких концентраций анестетика. Единственным препаратом, не вызывающим вазоплегию и не усиливающим резорбцию является мепивакаин.

5. Количество инъекций.

Если выбранная доза анестетика вводится посредством одной инъекции, то длительность анестетического эффекта будет большей по сравнению ситуацией, когда аналогичная доза этого анестетика будет введена посредством 2-3 инъекций. Это свойство МАН имеет большое значение в реализации побочных эффектов, так как в последнем случае скорость резорбции препарата значительно возрастает и концентрация препарата в крови быстро достигает предельных величин.

6. Стереои́зомерия анестетиков.

Большинство МАН используются в виде рацемических смесей равных количеств лево- и правовращающего стереоизомеров. Основной фармакологический эффект рацемических смесей анестетиков связан с действием одного из энантиомеров, как правило, левовращающего. Вторым энантиомером в большинстве случаев обладает меньшей специфической активностью и проявляет фармакологические свойства, которые резко снижают клиническую эффективность анестетика. В качестве иллюстрации значимости наличия стереоизомерии на основные и побочные эффекты анестетиков можно привести следующие факты.

Например, левовращающие (S)-стереоизомеры бупивакаина и ропивакаина обеспечивают основной анестетический эффект и обладают практически на треть меньшей кардиотоксичностью по сравнению с рацемическими смесями этих анестетиков. Именно это свойство стало причиной внедрения в клиническую практику левовращающих стереоизомеров бупивакаина и ропивакаина.

Прилокаин, также как и другие МАН, применяют в виде рацемической смеси. Правовращающий R-стереоизомер, обладая низкой анестетической активностью в сравнении с левовращающим изомером, является основной причиной образования повышенных количеств О-толуидина и метгемоглобинемии.

7. Добавки к анестетикам и лекарственные смеси.

Активность анестетиков падает в кислой среде.

Ощелачивание растворов МАН усиливает анестетическую активность МАН.

Антигистаминные препараты уменьшают активность МАН.

Смешивание различных анестетиков ускоряет наступление эффекта и его мощности, но уменьшает его длительность.

Смешивание с симпатомиметиками продлевает эффект МАН практически всех препаратов.

Добавление к анестетику полиглюкина, альбумина, желатина, крови, масел и глюкозы (декстрозы) продлевает эффект МАН.

Продлевает эффект МАН добавление витаминов Е и В1, а также глюкокортикоидов.

8. Баричность растворов МАН.

В клинической практике используются изотонические, гипертонические и гипотонические растворы МАН. Повышение удельного веса растворов МАН достигается применением в качестве растворителя анестетика 8-10% декстрозы или глюкозы. Гипербарические МАН увеличивают длительность анестезии на 50-80% за счет замедления резорбции анестетика. Вместе с тем высокая осмотическая активность гипербарических растворов существенно усиливает местную нейротоксичность за счет дегидратации нервной ткани и по этой причине допускается применение таких анестетиков только для СА.

Гипобарические растворы МАН вызывают еще более длительный и мощный эффект по сравнению с гипербарическими МАН. Гипобарические растворы обладают также и более высокой местной повреждающей способностью. Подобный эффект развивается вследствие избыточной гидратации нервных проводников при периневральном введении гипобарического раствора МАН. В связи с повышенной повреждающей способностью допускается применение гипотонических, как и гипертонических растворов анестетиков, исключительно для СА. Изотонические растворы МАН могут применяться для всех видов РА.

Свойства местных анестетиков, используемые при лечении ХБС.

- подавление образования возбуждающих аминокислот;
- снижение чувствительности рецепторов к возбуждающим аминокислотам;
- замедление нейропластических процессов в зоне повреждения нервов;
- снижение активности проекционных и вставочных нейронов ЗРСМ;
- подавление активности симпатических и парасимпатических нейронов;
- цитопротекторный эффект.

Причины побочных реакций при назначении МАн.

1. *Абсолютная и относительная передозировка средств для анестезии и аналгезии.*

Превышение допустимой дозы или внутрисосудистое введение приводит к накоплению в системе циркуляции токсических концентраций препарата и развитию системных нейротоксических и кардиотоксических эффектов МАн. При субарахноидальном введении отмечена наименьшая скорость поступления анестетика в кровоток и в соответствии с этим более низкая вероятность развития системных токсических реакций.

Далее, в порядке увеличения скорости накопления анестетика в крови следуют **внутрисуставная блокада, инфильтрационная анестезия, блокада** бедренного или седалищного нервов, **блокада** плечевого сплетения, **эпидуральная анестезия, каудальная анестезия, блокада межреберного нерва** и **интерплевральная блокада.**

Системная нейротоксичность МАН проявляется последовательным развитием таких симптомов как:

- эйфория;
- психомоторное возбуждение;
- головокружение;
- сонливость;
- онемение языка;
- спутанность сознания;
- генерализованные судороги;
- сопор;
- коматозное состояние с тяжелыми расстройствами дыхания.

Выраженность нейротоксических свойств МАН находится в прямой зависимости от силы анестетика и дозы введенного препарата. При всех прочих равных условиях вероятность развития подобных осложнений при использовании бупивакаина в 3-4 раза выше по сравнению со случаями применения лидокаина, то есть во столько же раз, во сколько анестетическая сила бупивакаина больше таковой для лидокаина.

Клинические проявления кардиотоксических эффектов МАН регистрируются в ситуациях, когда концентрация препарата в крови в 3-4 раза превышает концентрацию, при которой развиваются системные нейротоксические реакции. Эта закономерность справедлива для всех используемых анестетиков. Выраженность расстройств функций сердечнососудистой системы напрямую зависит от анестетической сила препарата. Высокие концентрации МАН нарушают процессы деполяризации и реполяризации в клеточных элементах проводящей системы сердца и сократительного миокарда. Чем больше мощность анестетика, тем быстрее развиваются расстройства кардиогемодинамики. Под влиянием МАН в значительной степени угнетаются такие функции миокарда как:

- автоматизм;
- возбудимость;
- проводимость;
- сократимость.

Кардинальными признаками кардиотоксичности МАН являются падение АД, брадикардия, замедление синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости, вплоть до развития полной поперечной блокады сердца, фибрилляция желудочков и асистолия.

Другой важной причиной развития острой сердечнососудистой недостаточности признано депонирование больших объемов крови в сосудах емкостного русла вследствие расширения венул под влиянием избыточных доз анестетика. В развитии артериальной гипотензии под влиянием МАН играет роль и снижение общего сосудистого сопротивления, обусловленное расширением сосудов резистивного русла.

Кардитоксичность МАН в значительной мере возрастает при использовании методов РА на фоне предварительного лечения неселективными **бета-адреноблокаторами, альфа-адреноблокаторами и антагонистами кальция.**

Даже общепринятые дозы сильнодействующих анестетиков (бупивакаин, ропивакаин, тетракаин) в сочетании с указанными препаратами очень часто провоцируют тяжелые расстройства кардиогемодинамики и по этой причине применение бупивакаина и сравнимых с ним по анестетической активности препаратов у обсуждаемой категории больных абсолютно противопоказано.

Отличить истинную передозировку от относительной (внутривенного или внутриартериального введения) МАН можно по скорости развития симптомов расстройств центральной нервной системы (ЦНС) и кровообращения.

При непреднамеренной инъекции анестетика в артерии головного мозга (позвоночная или сонная артерии) утрата сознания и судорожный синдром развиваются «на кончике иглы» от минимальных доз препарата.

Внутривенная инъекция анестетика провоцирует развитие судорог в течение 5-15 секунд от начала введения.

При абсолютной передозировке МАН расстройства функций центральной нервной системы и гемодинамики начинают проявляться через 5-10 минут после инъекции чрезмерной дозы анестетика.

2. Аллергия к местным анестетикам.

Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что ведущей причиной аллергии к МАН является образование в организме парааминобензойной кислоты (ПАБК). Именно ПАБК провоцирует выработку специфических антител и развитие анафилактических реакций.

С образованием ПАБК метаболизируются исключительно производные сложных аминоэфиров (новокаин, хлоропрокаин, тетракаин).

Описаны случаи, когда МАН, являющиеся производными аминоамидов, становились причинами развития анафилактоидной реакции. Запуск анафилактоидной реакции в данной ситуации обуславливается способностью МАН вызывать дегрануляцию тучных клеток и базофилов.

Однако, зачастую, под видом аллергических реакций на МАН ошибочно или целенаправленно регистрируются осложнения РА, обусловленные абсолютной или относительной передозировкой МАН. Как правило, большинство случаев «аллергии к местным анестетикам» определяется в процессе выполнения РА в амбулаторных условиях.

Местные анестетики

Производные аминоэфиров:

- новокаин;
- прокаин;
- тетракаин;
- хлоропрокаин

Новокаин.

Использовался для всех видов регионарной анестезии. Гидролизуется эстеразами плазмы крови с образованием ПАБК.

ПАБК ослабляет бактериостатический эффект антибиотиков и является мощным аллергизирующим агентом.

Хлоропрокаин.

Используется в виде 2% раствора для проводниковой анестезии. 3% раствор применяется для эпидуральной анестезии. Длительность действия однократно вводимой дозы около 60 мин.

Препарат категорически запрещено использовать для СА. Из-за низкой кислотности препарата развиваются тяжелые химические повреждения вещества спинного мозга.

Дикаин (тетракаин, понтокаин).

Тетракаин мощнее лидокаина в 4 раза и почти во столько же токсичнее.

Применяется для терминальной анестезии в виде 2-3% растворов.

Для ЭА доза препарата не более 50 мг и для СА – до 25 мг.

Для ЭА используются 0,5-1% растворы и для аналгезии – 0,1-0,3% растворы препарата.

Для проводниковой анестезии применение тетракаина запрещено.

У тетракаина длительность скрытого периода до 40 мин. И поэтому его используют в комбинации с быстродействующими анестетиками.

Производные аминоксидов:

- лидокаин (ксикаин, ксилокаин);**
- тримекаин (мезокаин);**
- прилокаин (цитанест, ксилонест);**
- мепивакаин (карбокаин, скандикаин);**
- бупивакаин (маркаин, карбостезин);**
- левобупивакаин;**
- ропивакаин (наропин).**

Лидокаин.

В 3 раза мощнее новокаина при одинаковой с ним токсичности. Эталонный препарат при стандартизации новых МА. Единственный из МА, который используется для всех видов регионарной анестезии. Применялся также как средство для ОА. Одно из наиболее эффективных антиаритмических средств.

Терминальная анестезия – 10% спрей или 5-10% гелевая мазь.

Инфильтрационная – 0,25% раствор.

Внутривенная или внутрикостная регионарная анестезия – 0,5% растворы до 80 мл.

Проводниковая – 1-2% растворы.

Эпидуральная – 2-4% растворы.

Спинальная – 2-4% растворы.

Максимальная разовая доза с добавлением адреналина до 600 мг.

Субарахноидально одномоментно вводится не более 120 мг.

Тримекаин.

Тримекаин в 2 раза слабее лидокаина при одинаковой с ним токсичности.

Используется для проводниковой (2%) и ЭА (2-4%).

Максимальная доза для проводниковой анестезии 600 мг без адреналина.

Длительность эффективной анестезии до 50 мин.

Добавление адреналина продлевает эффект на 15-20 мин.

Прилокаин.

По анестетической силе сравним с лидокаином. Длительность эффекта без добавления адреналина до 3 часов. Используется в виде 1-2% растворов для ПА и ЭА. Не следует вводить более 300 мг одномоментно.

Эстеразами разлагается с образованием ортотолуидина – облигатного метгемоглобинообразователя.

Прилокаин характеризуется очень низкой гистотоксичностью и поэтому широко используется у беременных и рожениц.

Мепивакаин.

По анестетической силе равен лидокаину, но его токсичность выше практически в 2 раза. Низкая резорбция из места введения продлевает длительность до 5 часов.

Используется в виде 1-2% растворов для ПА, ЭА и СА.

Ранее, мепивакаин широко использовался для СА в виде 5% гипербарического раствора.

Максимальная разовая доза 400 мг для ПА и 300 мг – для ЭА.

Бупивакаин (маркаин, карбостезин).

0,125-0,25% растворы используются для пролонгированной аналгезии.

0,5-0,75% - для проводниковой, ЭА и СА.

Добавление адреналина существенно снижает резорбтивное действие анестетика, но незначительно влияет на продолжительность анестетического эффекта.

Средняя продолжительность действия при ЭА или СА – 3-4 часа.

При проведении ПА эффект возрастает до 6-7 часов.

***Bupivacaine Spinal* – может применяться исключительно для СА.**

***Marcaine Spinal Heavy* – гипербарический раствор бупивакаина в декстрозе. Используется исключительно для достижения СА.**

Левобупивакаин.

Левовращающий энантиомер бупивакаина. Обладает всеми свойствами МАН. По сравнению с бупивакаином существенно снижены кардиотоксические свойства. Тем не менее у больных, получающих антиаритмические препараты левобупивакаин противопоказан.

Применяется для всех видов РА и РАН в виде 0,125-0,75% растворов. Максимальная разовая доза – 150 мг и суточная – 400 мг.

Ропивакаин.

Используется для инфльтрационной, проводниковой и эпидуральной анестезии и аналгезии.

Для ЭА и ПА вводят 0,75-1% растворы препарата.

Возможно одномоментное введение до 200 мг ропивакаина.

Анестезия развивается через 15-20 мин и может длиться до 3-4 часов.

Адреналин снижает токсичность ропивакаина, но мало действует на длительность эффекта препарата.

В последние годы выпускается левовращающий энантиомер ропивакаина, который можно применять для СА.

Побочные эффекты местных анестетиков..

Причины:

- абсолютная передозировка;
- ошибочное введение МАН;
- нерациональные сочетания (антидепрессанты, антиметаболиты, аминогликозидные антибиотики, антиаритмические и антиангинальные средства);
- наличие в коммерческих препаратах МАН стабилизаторов, антиоксидантов консервантов (нитрита натрия, метилпарабена, метабисульфата и т.д.).

НАРКОТИЧЕСКИЕ (ОПИОИДНЫЕ) АНАЛГЕТИКИ.

Содержащие опий препараты для лечения болей применяются с 3 века до н.э. В большинстве случаев для этих целей применяли алкалоиды мака.

В 1806 г. немецкий аптекарь Фридрих-Вильгельм Сертюрнер в возрасте 20 лет выделил из опийной настойки морфин.

В конце 19 века из макового сока было выделено и изучено уже более 20 алкалоидов, относящихся к производным фенантрена (морфин, кодеин) и изохинолина (папаверин).

Производные фенантрена обеспечивают – аналгезию, снотворный эффект, эйфорию, привыкание и пристрастие.

Производные изохинолина оказывают исключительно спазмолитическое действие.

Опиоиды – группа веществ, включающая:

- препараты, получаемые естественным путем из опиумного мака (морфин, кодеин);
- полусинтетические препараты (героин, дигидроморфинон);
- синтетические препараты (метадон, меперидин, фентанил);
- препараты, блокирующие действие этих препаратов при совместном применении, но когда применяются отдельно, имеют опиатоподобные свойства (налуксон);
- эндогенные опиоиды (эндорфины, энкефалины и динарфины).

Как класс все опиоиды обладают анальгезирующим и наркотическим действием, и также вызывают привыкание и наркотическую зависимость.

Биологические эффекты, как экзогенных, так и эндогенных опиоидов реализуются посредством стимуляции специфических рецепторов, локализованных, как в ЦНС, так и в периферических тканях. В настоящее время известно не менее 5 типов рецепторов:

- μ (мю) – рецепторы
- κ (каппа) - рецепторы
- δ (дельта) - рецепторы
- σ (сигма) - рецепторы
- ϵ (эпсилон) – рецепторы.

Основной физиологической функцией системы опиоидных рецепторов является не только осуществление адекватной антиноцицепции, но своевременная активация стресс-лимитирующих систем организма.

Основные фармакологические эффекты опиоидов обусловлены активацией опиоидных рецепторов, расположенных в различных органах и тканях.

Ведущее значение в инициации обезболивающего и ряда других эффектов опиоидов имеет их связывание с рецепторами преимущественно 3 классов - мю, каппа и сигма.

Мю1 - стимуляция этих рецепторов приводит к аналгезии.

Мю2 - их стимуляция сопровождается депрессией дыхания и снижением чувствительности нейронов дыхательного центра к уровню углекислоты.

Кроме того, агонисты Мю-рецепторов вызывают развитие у человека миоза, гипотермии, брадикардии, эйфории, каталепсии, снижение активности барорецепторов дуги аорты, парез кишечника.

Каппа-рецепторы. При стимуляции этих рецепторов развиваются такие эффекты, как спинальная аналгезия, седация, анорексия. Эти рецепторы играют важную роль в развитии аутоаналгезии в экстремальных состояниях.

Сигма-рецепторы. При стимуляции этих рецепторов возможно инициировать спинальную аналгезию, гипертермию и артериальную гипотензию.

Эндогенными лигандами опиатных рецепторов являются энкефалины, эндорфины и динарфины. Эндогенная опиоидная система обеспечивает активацию многочисленных систем организма.

Одной из важнейших систем организма является стресс-лимитирующая система головного и спинного мозга. При ее активации существенно уменьшается выраженность реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой систем и тем самым предупреждается чрезмерный стрессорный ответ на повреждающий фактор.

Кроме этого, опиоидная система участвует в регуляции функционального состояния ЦНС, ССС, респираторной, эндокринной, пищеварительной, иммунной и других систем.

Существует 2 анальгетические опиоидные системы - супраспинальная и спинальная.

Спинальный уровень функционирования:

Опиоиды, воздействуя на пресинаптические Мю-, Каппа- и Сигма-рецепторы аксонов первичных афферентов (**нейронов спинальных ганглиев**) уменьшают выделение в синаптическую щель медиаторов боли (субстанции Р, холецистокинина, глутамата, аспартата и других) и, в конечном итоге, ее интенсивность.

Супраспинальный уровень функционирования (средний мозг, таламус, гипоталамус):

Активация опиоидных рецепторов нейронов таламуса и продолговатого мозга вызывает анальгезию за счет мощного усиления нисходящей тормозной импульсации, подавляющей активность ноцицепторов ЗРСМ.

Подавление активности ноцицепторов ЗРСМ осуществляется за счет увеличения выработки биогенных аминов (адреналина, норадреналина, 5-гидрокситриптамина).

Другие центральные эффекты опиоидов:

- повышение порога переносимости боли. Осуществляется в пределах лимбической системы головного мозга (наибольшая концентрация μ -, κ - и σ – рецепторов);
- появление положительных эмоций и эйфории;
- влияние на центр терморегуляции гипоталамуса. Активизируют центр теплоотдачи и снижают интенсивность метаболизма и таким образом вызывают гипотермию;
- торможение выделения рилизинг-факторов, в частности гонадолиберина (стимулирующих высвобождение ФСГ и ЛГ аденогипофизом) и кортиколиберина (стимулирующего синтез и секрецию АКТГ аденогипофизом).

В результате, косвенно снижается плазменная концентрация гормонов коры надпочечников и половых гормонов.

Под влиянием морфиноподобных анальгетиков усиливается выброс задней долей гипофиза гормона вазопрессина (АДГ), вследствие чего объем диуреза снижается

Эффекты активации преимущественно Мю-рецепторов:

- дозозависимая аналгезия;
- мышечная ригидность;
- повышение тонуса сфинктеров полых органов;
- угнетение дыхания;
- повышение тонуса мышечных элементов ТБД;
- угнетение иммунитета;
- тошнота и рвота.

Подавляется также и перистальтика кишечника, так как в этом органе располагается чрезвычайно много опиоидных рецепторов. Этот факт является еще одним подтверждением общности происхождения кишечника и головного мозга. Выраженность каждого из эффектов зависит от фармакокинетических и фармакодинамических свойств опиоидов.

Влияние на сердечно-сосудистую систему.

Мю-агонисты вызывают уменьшение ЧСС и снижение сердечного выброса за счет активации центров вагуса и мю-рецепторов в миокарде и сосудах.

Каппа-агонисты (пентазоцин, трамадол, бупренорфин) за счет стимуляции выброса норадреналина из окончаний симпатических нервов вызывают тахикардию.

Морфин и его аналоги вызывают ортостатическую гипотензию за счет выброса гистамина из тучных клеток. Гипотензивный эффект опиоидов усиливается за счет брадикардии и угнетения сосудодвигательного центра продолговатого мозга.

Морфин и другие полные агонисты расширяют легочные капилляры и таким образом оказывают противоотечное действие.

Влияние на функцию дыхания:

- угнетают дыхание за счет уменьшения ЧД и ОД;
- снижают чувствительность дыхательного центра к уровню CO₂;
- подавляют кашлевой рефлекс;
- подавляют дыхание у плода и поэтому не применяются для обезболивания родов;
- усиливают бронхоконстрикцию у астматиков и больных ХОБЛ.
- провоцируют ригидность дыхательной мускулатуры.

Негативный респираторный эффект морфина потенцируют нейролептики, снотворные и седативные средства, а также алкоголь.

Влияние на функцию ЖКТ:

- снижение тонуса желудка;
- повышение тонуса антрального отдела желудка;
- замедление пассажа желудочного содержимого;
- угнетение продольной перистальтики толстой и тонкой кишок и провоцирование запоров;
- торможение желудочной и панкреатической секреции;
- гипертензия в желчевыводящих путях за счет повышения тонуса сфинктера Одди.

Другие побочные эффекты опиоидов

- тошнота и рвота;
- головокружение;
- кожный зуд;
- крапивница;
- обострение герпетической инфекции у женщин при интратекальном введении.

Использование опиоидов в анестезиологии и ИТ:

- средства для премедикации (морфин, омнопон, промедол);
- компонент вводного наркоза (фентанил, морфин, промедол,);
- поддержание обезболивания в сочетании с любым ингаляционным или внутривенным анестетиком (фентанил) во время ОА;
- послеоперационная аналгезия посредством в/м или в/в введения;
- в/в введение опиодов при проведении АКП у пациентов с ОБС и ХБС;
- послеоперационная спинальная или эпидуральная аналгезия (морфин, омнопон, фентанил);
- субарахноидальное или эпидуральное введение у больных с ХБС;
- трансдермальное введение у больных с ХБС;
- «опиоидные леденцы».

Опиоиды метаболизируются ферментами печени (до 75% от введенной дозы) и 1/3 выводится в неизменном виде с мочой. Большинство опиоидных препаратов способны к рециркуляции в организме. Это означает то, что попавший из кишечника в кровь опиоид вновь выделяется в кишечник же, а затем реабсорбируется. Рециркулируют и опиоиды, введенные не только энтерально, но и парентерально.

Практически все опиоидные препараты характеризуются очень низкой гистотоксичностью и наибольшей противоболевой активностью по сравнению со всеми другими средствами для ОА.

Опиоиды обладают способностью потенцировать действие практически всех депрессантов ЦНС.

Исключением из этого правила можно признать производные раувольфии. При их одновременном использовании блокируется анальгетический эффект морфина и многократно возрастает активность М-холинореактивных структур.

1. Полные агонисты опиоидных рецепторов:

- **природные фенантреновые производные** (*морфин, кодеин*);
- **полусинтетические опиоиды** (*гидрокодон, героин, оксиморфон*);
- **синтетические опиоиды:**
 - производные фенилпиперидина (*промедол, фентанил, суфентанил, альфентанил, ремифентанил*);
 - производные дифенилпропилпиперидина (*пиритрамид*);
 - производные морфинана (*леворфанол*);
 - производные пропиоанилида (*метадон, пропоксифен*).

2. Частичные агонисты ОР:

- полусинтетические опиоиды (*бупренорфин*)

3. Агонисты-антагонисты ОР:

- **полусинтетические опиоиды** (*налбуфин*);
- **синтетические опиоиды:**
 - производные бензморфана (*пентазоцин*);
 - производные морфинана (*буторфанол, дезоцин*);
 - производные аминоциклогексанола (*трамадол*).

4. Антагонисты ОР:

- **налоксон;**
- **налтрексон.**

Обладают более высоким аффинитетом к опиоидным рецепторам нежели все известные наркотики.

Антагонизм прямой. Полностью устраняют прямые и побочные эффекты опиоидных анальгетиков.

Лекарственные формы наркотических анальгетиков:

- таблетированные (морфин, промедол, кодеин, трамадол);
- трансдермальные (фентанил – дюроезик);
- трансбуккальные – «леденцы» (бупренорфин);
- аэрозоли (фентанил);
- инъекционные (все анальгетики) для подкожного, эндолимфатического, внутримышечного, внутрисуставного, внутривенного, эпидурального и субарахноидального введения.

ЭЭНСМ

Достигается применением нейростимуляторов, генерирующих балансированные двухфазные потенциалы. Использование двухфазных потенциалов предупреждает электролитическое повреждение (перенос ионов с электродов и наоборот) тканей в месте их контакта с активными элементами электродов.

Для ЭЭНСМ применяется моно-, би-, три- и тетраполярные электроды.

Параметры стимуляции СМ: амплитуда импульсов - 1-4 вольта, частота - 70-200 герц при длительности импульсов - 80-1000 мксек.

Длительность сеансов стимуляции и их суточное количество зависит как от чувствительности пациентов к ЭЭНСМ, так и характера патологии. В среднем длительность сеансов колеблется от 7 до 15 мин, а их количество – до 6-8 раз в сутки.

Механизмы аналгетического эффекта ЭЭНСМ:

- стимуляция задних и передних столбов СМ (больших миелинизированных волокон) закрывает "вход" для болевой импульсации по малым (А) и немиелинизированным (С) волокнам ЗРСМ;
- стимуляция угнетает активность ноцицепторов ЗРСМ;
- усиление выработки ГАМК вставочными нейронами ЗРСМ;
- изменения интенсивности метаболизма таких веществ как ацетилхолин, серотонин, холецистокинин, субстанция Р, норадреналин, допамин, 5-гидрокситриптамин, бета-липотропин, вазоактивный интестинальный пептид, нейротензин, соматостатин, адренкортикотропный гормон и ряда других;
- снижение содержания в ноцицептивных волокнах активирующих аминокислот – *N-метил-D-аспартата и альфа-глутамата*;
- повышение концентрации эндогенных опиоидов (бета-эндорфинов, динарфинов и энкефалинов) в синапсах ноцицепторов таламуса и ЗРСМ.





МОРФИН.

В анестезиологии препарат используется в течение длительного времени в качестве премедиканта, для п/о обезболивания, для САн и ЭАн после травматичных и длительных вмешательств (операций на сердце и легких, аорте и органах ЖКТ).

Как основное средство обезболивания во время ОА морфин может использоваться в дозе до 1 мг/кг. Достигается качественная аналгезия. Основной недостаток методики – необходимость проведения длительной п/о ИВЛ в 100% наблюдений.

Абсолютных противопоказаний для применения морфина нет. Все противопоказания относительны. К ним относятся ЖКБ, бронхиальная астма, выраженная ХОБЛ.

Основной метаболит морфина (обеспечивающий, как аналгетический так и депрессорный эффекты) - 6-морфин глюкуронид.

Для аналгезии при выраженных болях парентерально взрослому пациенту назначают до 10 мг морфина через 5-6 часов. При ЭАн не следует эпидурально вводить более 3 мг и во время САн - более 1 мг морфина.

ОМНОПОН.

Опиоидный препарат, содержащий 50% морфина и 50% других алколоидов опийного мака. В связи с этим в 2 раза слабее морфина. Также менее выражены у омнопона и побочные эффекты – спазмогенный, депрессия дыхания, тошнота и рвота, кожный зуд.

В настоящее время препарат в основном применяется при лечении ОБС и ХБС, и как средство для премедикации. Омнопон может использоваться для САн (до 2 мг) и ЭАн (до 10 мг).

В качестве средства для ОА используется в настоящее время крайне редко.

ПРОМЕДОЛ.

Препарат в 10 раз слабее морфина. Используется главным образом для купирования болевых синдромов и в качестве премедикационного средства посредством в/м и в/в введения.

Промедол может применяться для ЭАн при купировании различного рода ОБС и ХБС.

Максимальная одноразовая доза 20 мг.

Для достижения среднего уровня обезболивания концентрация фентанила должна достигать 15–20 нг/мл. При в/в введении эффект наступает через 1–3 мин, достигает максимума через 5–7 мин и продолжается 20–60 мин, при в/м — через 7–15 мин. С белками крови связывается до 79%. Клиренс составляет 0,4–0,5 л/мин, $T_{1/2}$ — 10–30 мин, объем распределения — 60–80 л. Быстро перераспределяется из крови и мозга в мышцы и жировую ткань.

Биотрансформируется в печени (N-деалкилирование и гидроксилирование), почках, кишечнике и надпочечниках.

Выводится с мочой (75% — в виде метаболитов и 10% в неизменном виде) и фекалиями (9% в виде метаболитов).

Проникает в грудное молоко.

Фентанил используется как средство для премедикации перед хирургическими операциями, компонент вводного наркоза и любой методики ОА, для купирования п/о болей и хронических болей.

Пути введения — в/м, в/в, эпидурально и субарахноидально и в виде «леденцов».

Существует трансдермальная форма фентанила.

Во время ОА используется по 2 схемам:

- анальгетической (доза фентанила до 2-5 мкг/кг в/в),
- анестетической (доза фентанила до 50-130 мкг/кг в/в).

Фентанил по анальгетической активности в 100-300 раз мощнее морфина. Используют в комбинации с ваголитиками и гипнотиками. Применение указанных дозировок фентанила является причиной продленной ИВЛ в послеоперационном периоде.

Из трансдермальной системы (после аппликации пластыря) высвобождение фентанила происходит с постоянной скоростью в течение 72 ч, при этом терапевтическая концентрация в сыворотке крови постепенно увеличивается в первые 12–24 ч, сохраняясь относительно постоянной в течение оставшегося периода ($T_{1/2}$ после четвертой аппликации — около 17 ч). Удаление пластыря приводит к постепенному снижению уровня.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- бронхиальная астма;
- угнетение дыхательного центра;
- черепно-мозговая гипертензия;
- акушерские операции;
- наркомания;
- беременность;
- кормление грудью.

Побочные эффекты:

ЦНС и органы чувств – более часто - головная боль, сонливость (в т.ч. у новорожденных); менее часто - угнетение ЦНС (в т.ч. после операции), парадоксальное возбуждение ЦНС, делирий, судороги; менее часто - нечеткость зрительного восприятия, диплопия, яркие сновидения, потеря памяти; частота не установлена - спутанность сознания, эйфория, галлюцинации, головная боль, внутричерепная гипертензия.

Система дыхания – гиповентиляция, вплоть до апноэ.

ССС – брадикардия, снижение АД, менее часто – депрессия гемодинамики, вплоть до остановки сердца.

Пищеварительная система – тошнота, рвота; менее часто – метеоризм, спазм сфинктера Одди, замедление опорожнения желудка, запор, желчная колика.

Мочевыводящая система – спазм мочеточников, задержка мочи.

Аллергические реакции - аллергический дерматит, ларингоспазм, озноб, кожный зуд, бронхоспазм.

Прочие: ригидность мышц, усиленное потоотделение, лекарственная зависимость, синдром «отмены», диарея, сердцебиение, ринит, чиханье, гусиная кожа, потливость, анорексия, тошнота, рвота, (нервозность, усталость, раздражительность, дрожание, расширение зрачков, общая слабость).

Передозировка. Симптомы: головокружение, сонливость, нервозность, общая слабость, угнетение деятельности ССС, снижение АД, брадикардия, липкий пот, миоз, ригидность мышц, угнетение дыхательного центра, брадикардия, апноэ.

Лечение:

- введение специфического антагониста - налоксона;
- симптоматическая терапия (в т.ч. введение миорелаксантов, ИВЛ, при брадикардии - введение атропина, при выраженном снижении АД - восполнение ОЦК и введение симпатомиметиков).

Взаимодействие:

- закись азота усиливает мышечную ригидность;
- трициклические антидепрессанты, опиаты, седативные и снотворные ЛС, фенотиазины, бензодиазепины, транквилизаторы, средства для ОА, миорелаксанты, этанол и другие депрессанты ЦНС повышают вероятность побочных эффектов (угнетения ЦНС, гиповентиляции, артериальной гипотензии, брадикардии, подавления дыхательного центра и др.).
- усиливает эффект гипотензивных ЛС;
- **сочетание с анти-МАО препаратами резко повышает вероятность поражений ЦНС.**

Бета-адреноблокаторы могут снизить частоту и тяжесть гипертензивной реакции в кардиохирургии (в т.ч. при стернотомии), но увеличивают риск брадикардии.

Агонисты-антагонисты и антагонисты нивелируют анальгезирующий эффект фентанила и устраняют угнетающее его влияние на дыхательный центр.

Бензодиазепины продлевают депрессию ЦНС после ОА.

Необходимо уменьшить дозу фентанила при одновременном применении с инсулином, ГКС, гипотензивными ЛС.

Суфентанил

Суфентанил является производным фентанила. Активнее фентанила в 5-10 раз.

Фармакокинетика.

Высокая растворимость суфентанила в липидах определяет быстрое начало действия. Быстрое перераспределение суфентанила в неактивные ткани (жир, скелетные мышцы) резко ограничивает его действие, особенно при назначении небольших доз. Период полураспределения – до 1 мин, период полураспада - 13,7 мин.

Продукты метаболизма суфентанила не активны. С мочой выводится менее 1% неизмененного суфентанила.

Суфентанил интенсивно связывается с белками плазмы (90% препарата). У пожилых пациентов может наблюдаться и пролонгированное действие препарата.

Механизм действия идентичен таковому у фентанила. В связи с большей мощностью препарата более выражено седативное действие, чаще возникают брадикардия, миоз, угнетение дыхания, тошнота, рвота и спазм гладких мышц.

Показания для применения те же, что у фентанила.

Режим дозирования - для введения в наркоз при комбинированной анестезии по 0,3-1 мкг/кг (20-70 мкг).

Повторные дозы: через каждые 30-40 мин болюсно по 0,3-0,7 мкг/кг (20-50 мкг) или через перфузор по 20-70 мкг/ч.

Аналгезия и седация: первоначальное болюсное введение 10 мкг, затем через перфузор со скоростью 35-100 мкг/ч.

Эпидурально: 10-15 мкг (эффект наступает примерно через 5 мин, продолжительность действия 4-6 ч).

Альфентанил

Альфентанил – производное фентанила. Слабее фентанила в 5-10 раз. Отличается быстрым началом действия и короткой продолжительностью эффекта.

Фармакокинетика.

Из-за малого объема распределения эффект развивается через 1-2 мин.

Объем распределения альфентанила в 4-5 раз меньше, чем у фентанила. Альфентанил слабо растворим в липидах и связывается с белками плазмы.

Также как суфентанил быстро метаболизируется в печени. С мочой выделяется менее 1% неизмененного альфентанила.

Использование в клинике.

Альфентанил может применяться во всех разделах анестезиологии. Считается наиболее оптимальным совместное применение с диприваном.

Возможно эпидуральное введение альфентанила.

При проведении ОА используется в дозе 20-25 мкг/кг в/в, затем 1-3 мкг/кг/мин как компонент общей анестезии N₂O/O₂.

В настоящее время альфентанил выпускают только для инъекций, концентрация раствора 500 мкг/мл.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВП)

Эффекты НПВП обусловлены их способностью угнетать активность циклооксигеназ (ЦОГ) и замедлять образование медиаторов воспаления:

- тромбоксанов;**
- простагландинов;**
- простацikliнов;**
- атомарного кислорода;**
- оксида азота и других медиаторов воспаления.**

Уменьшение выработки медиаторов воспаления > десенсибилизация ноцицепторов > анальгезия.

Классификация НПВС

- производные фенилуксусной кислоты – диклофенак (вольтарен, наклофен);
- производные индолуксусной кислоты – индометацин (метиндол), сулиндак;
- производные пирролизинкарбоксиловой кислоты – кеторолак (кеторол, кетанов);
- производные пропионовой кислоты – ибупрофен, напроксен, кетопрофен (кетонал);
- оксикамы – ксефокам, пироксикам и селективный ЦОГ 2 ингибитор – мелоксикам (мовалис, мелокс);
- производные анилина – парацетамол;
- производные пиразолона – метамизол натрия и бутадион;
- селективные ингибиторы ЦОГ 2 – нимесулид (апонил, найз, нимесил).

Лекарственные формы

- таблетированные;
- мазевые;
- ректальные свечи;
- инъекционные.

При интенсивных болях допустимо внутривенное введение препаратов – парацетамола, анальгина, кеторолака.

Побочные эффекты НПВС

- миелотоксичность;**
- расстройства функции ЦНС (головокружение, боли, мельканье пятен и т.п.);**
- асептический менингит;**
- кожные реакции;**
- гепатотоксичность;**
- нефротоксичность;**
- поражения легких;**
- провоцирование бронхоспазма или астмы.**

Побочные эффекты НПВС.

1. Гастропатии (эрозии и язвы).

Обусловлены снижением выработки простагландинов слизистой ЖКТ и повышением кислотности желудочного сока.

2. Нарушения гемокоагуляции.

Развиваются вследствие нарушений соотношения тромбоксанов и простагландинов в крови и торможения агрегации тромбоцитов.

Во всех случаях применения НПВП для профилактики токсических поражений слизистой желудка и кишечника обязательно одновременное назначение омепразола!!! Вероятность и выраженность повреждений снижается в 2-3 раза.

Центральные адреноагонисты

Клофелин, клонидин, катапрессан, гуанфацин, леводопа.
Потенцируют основные эффекты МА, опиоидов и НПВС.
Используют как для потенцирования методов регионарной анестезии, так и для лечения ХБС.
Основной путь введения – эпидурально до 100 мкг.
Субарахноидально не следует назначать свыше 50 мкг.
Основной представитель этой группы – клофелин.
Побочные эффекты – артериальная гипотензия, психотические расстройства. При длительном применении – нарушения функций большинства эндокринных желез (импотенция, снижение либидо, галакторрея).

Антагонисты возбуждающих аминокислот

Кетамин

Подавляет активность возбуждающих аминокислот и активирует опиоидные рецепторы нейронов ЦНС.

Лекарственные формы:

- таблетки;
- «леденцы»;
- раствор для инъекций.

Назначают энтерально и парентерально (внутримышечно, внутривенно, эпидурально и субарахноидально).

Субарахноидально может вводиться только правовращающий стереоизомер кетамина (3-12 мг). Эпидурально (30-75 мг) можно использовать коммерческий кетамин.

Применяется при проведении анестезии и аналгезии. Потенцирует эффекты опиоидов и центральных адреноагонистов.

Производные бензодиазепинов

Реланиум, седуксен, фенозепам, мидазолам (дормикум).

Инициируют эффекты тормозного медиатора ГАМК. Используются энтерально, внутримышечно и внутривенно.

В последние годы используют эпидуральное и субарахноидальное введение.

Наиболее мощный аналгетический эффект обеспечивает дормикум. Эпидурально назначают 5-6 мг и субарахноидально – 1 мг.

В указанных дозировках продлевает анестетические эффекты МА и наркотических аналгетиков.

Глюкокортикоиды

Применение глюкокортикоидов в процессе проведения регионарной анестезии (аналгезии) обусловлено способностью этих препаратов обеспечивать:

- противовоспалительный эффект;**
- замедление нейропластических процессов;**
- уменьшение продукции возбуждающих аминокислот;**
- повышение чувствительности рецепторов ЗРСМ к эндогенным адреналину, норадреналину, допамину и серотонину.**

Преднизолон, дексаметазон, дипроспан и триамцинолон используются при выполнении эпидуральных и невралгических блокад, а также блокад триггерных точек, дугоотростчатых суставов и подвздошно-крестцовых сочленений.

Потенциальные препараты для ЭАн и САн:

- адrenoлитики (дроперидол);**
- синтетический кальцитонин лосося;**
- центральные миорелаксанты (баклофен);**
- производные индийской конопли (каннабиноиды);**
- производные капсаицина, алкалоида красного перца (resiniferatoxin)**