

Лекция

**СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ
НА АФФЕРЕНТНУЮ
ИННЕРВАЦИЮ**

НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

ЛС,
влияющие на
ЦНС

ЛС, влияющие
на периферическую НС

ЛС,
влияющие
на
афферентную
иннервацию

ЛС, влияющие
эфферентную
иннервацию
(вегетотропные
средства)

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ



- угнетающего действия**
- снижают чувствительность нервных окончаний АффН;
 - нарушают проведение нервных импульсов по АффН;
 - предохраняют окончания от воздействия раздражающих факторов.

1. местноанестезирующие;
2. вяжущие;
3. обволакивающие;
4. Адсорбирующие средства

- стимулирующего действия**
- возбуждают окончания чувствительных нервов, не повреждают окружающих тканей.

1. раздражающие средства: горчичная бумага, ментол и препараты из листьев мяты, масло терпентное, аммиак, препараты перца стручкового, спирт муравьиный

2. рефлекторные стимуляторы дыхания: цититон, лобелин, пары аммиака

3. отхаркивающие средства рефлекторного действия;

4. горечи, желчегонные действия слабительные, рефлекторного

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (МА) -

Анестезия - бесчувственность (an- отрицание, aesthesis – ощущения)

- **обратимо снижают возбудимость чувствительных нервных окончаний и/или блокируют проведение афферентных импульсов в нервных волокнах при непосредственном контакте с ними**
- **временно устраняют болевую и другие виды чувствительности в соответственной зоне иннервации.**

История обезболивания в стоматологии



Удаление зубов - излюбленная тема голландских художников XVII века. Обращает внимание отсутствие обезболивания при этой операции и наличие глубоко заинтересованных зрителей.

"Человек часто забывает, что у него только одна жизнь, но то, что у него тридцать два зуба, - помнит всегда".

В течение многих веков удаление зубов выполнялось без обезболивания.

Способы лечения зубной боли в античном Риме (Кай Плиний Старший):

- лягушку сварить в вине, отваром полоскать рот;
- 46 лягушачьих сердец сварить в старом масле и класть масло в ухо соответствующей стороны;
- нюхательный порошок вкладывать в ноздрю: у мужчин - левую, у женщин - в правую стороны.

Родоначальником МА является кокаин, алкалоид из листьев *Erythroxylon Coca*, произраставшего в Южной Америке. В культуре инков имеются доказательства о проведении операций с анестезией с помощью разжеванных листьев коки (Lipp M., 1992).

В европейской медицине появился с помощью доктора Шерцера, который в 1859 г. привез листья коки в Вену.

Альберт Ньюман, ученик Вёлера, в 1860 г. выделил алкалоид кокаин из листьев коки, попробовал его на язык и отметил его онемение.





Векслер открыл анестезирующие свойства кокаина и рекомендовал его для применения в анестезиологии.

Карл Коллер (1857–1944) - австрийский офтальмолог, в 1884 г. после доклада на Гейдельбергском конгрессе местная анестезия кокаином привлекла внимание врачей во всем мире.

- Реклю (Reclus) предложил делать растворы низкой концентрации на гипотоническом растворе, они медленно всасываются, оказывают меньшее токсическое на организм, но нестойки, к 1894 г. смог представить уже 2200 операций под кокаиновой анестезией.

В 1890 г. - обнаружено МА действие этилового эфира ПАБК - анестезина

В 1905 г. Эйнгорн – синтезировал новокаин, эталонный препарат МА.

В 1943 г. шведский ученый Нильс Лофгрэн (1913–1967) синтезировал лидокаин, заменил новокаин в качестве "золотого стандарта".



Анреп Василий Константинович (1852–1927) русский профессор медицины и фармакологии. В 1879г. исследовал действие кокаина на себе, описал его анестезирующее действие и рекомендовал для применения.



Кацауров Иван Николаевич (1855—1914) статский советник, врач глазной лечебницы Попечительства о слепых Императрицы Марии Александровны в Ярославле удалил кусочек железа из роговицы под анестезией кокаином в форме 5% мази, внесенной в конъюнктивальный мешок. В 1884 г. провел первую операцию на глазном яблоке с использованием кокаина, обнаружил его высокую токсичность.

Требования, предъявляемые к местным анестетикам

МА должны

- растворяться в воде,**
- не разрушаться при стерилизации и хранении.**
- иметь высокую избирательность действия,**
- минимальный резорбтивный эффект,**
- не оказывать местнораздражающего действия,**
- действовать быстро и продолжительно.**

Химическая структура МА.

В общем виде формулу МА можно представить следующим образом:

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

- Ароматическое кольцо определяет степень липофильности соединения, координирует диффузию МА через мембрану нервного волокна,
- аминогруппа содержит вторичный или третичный атом азота взаимодействует с активным центром рецептора на внутренней поверхности мембраны, определяет специфичность действия
- эти две части молекул соединены алифатической цепочкой, в состав которой входит или эфирная или амидная связь. На основании этого признака МА делят на группы сложных эфиров (А) и сложных амидов (В).

Классификация МА по химической структуре

Химическая
структура

ПРЕПАРАТЫ

Особенности действия

прокаина гидрохлорид
(Новокаин)

- нестабильны в растворе,

Сложные
эфиры

тетракина
гидрохлорид (Дикаин)

- гидролизуются
холинэстеразами до ПАБА,
вызывает аллергические реакции,

бензокаин (Анестезин)

-T_{1/2}- 30-60 минут.

бензофурокаин

Сложные
амиды

Ксикаин (лидокаин)
Артикаин (ультракаин)

- стабильны в растворе,

Тримекаин
Бупивакаин

- гидролизуются в печени
амидазами, P-450

Пиромекаин

- реже вызывают аллергические
реакции,

Прилокаин

- T_{1/2}- часы.

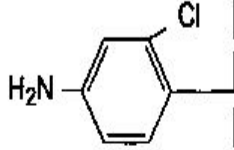
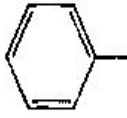
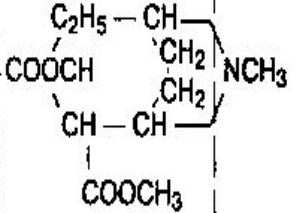
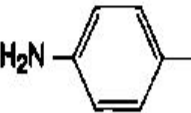
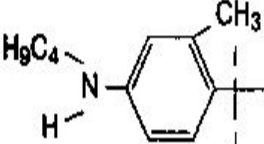
Мепивакаин

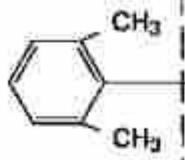
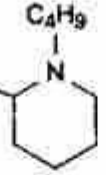
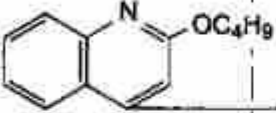
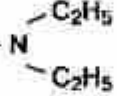
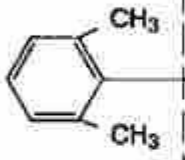
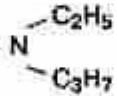
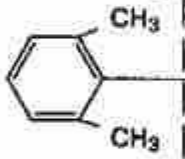
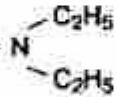
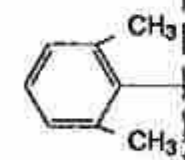
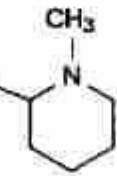
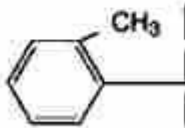
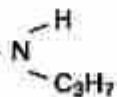
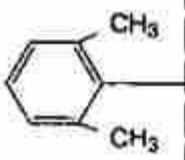
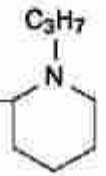
Ропивакаин

Ключевые свойства МА:

- **Мощность** определяется способностью растворяться в жирах (чем выше жирорастворимость, тем мощнее препарат) и константой диссоциации (pK). МА с большей жирорастворимостью быстрее диффундируют через нейрональные оболочки и клеточные мембраны, что позволяет использовать их в меньших дозах
- **Скорость развития эффекта** определяется 1. концентрацией раствора (чем она выше, тем быстрее эффект) 2. диффузионной способностью МА 3. константой диссоциации (чем ближе pK к pH внутренней среды организма, тем быстрее эффект. pK определяет пропорцию молекул МА, которые находятся в базисной, жирорастворимой форме при данной pH . МА с низкой pK характеризуются более быстрым началом действия.
- **Длительность эффекта МА** – зависит от жирорастворимости, способности связываться с рецепторными протеинами Na^+ -каналов, константы диссоциации, характера локального кровотока. Способность связываться с протеинами плазмы коррелирует со способностью связываться с протеинами рецепторов Na^+ -каналов, определяя продолжительность блокады этих каналов.
- **Токсичность локальная и системная** – определяется жирорастворимостью и способностью связываться с протеинами плазмы (кислым α -гликопротеином), связанные МА не оказывают системного токсического эффекта.

Химическая структура МА.

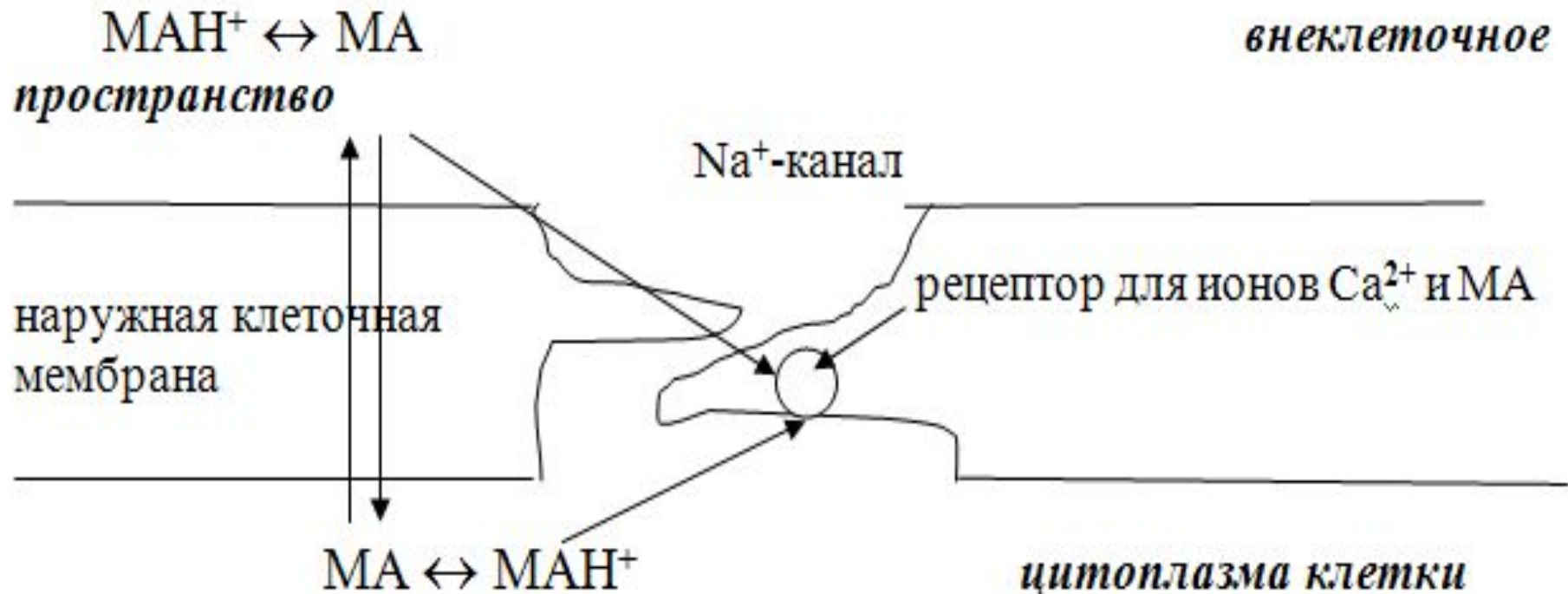
Международное и торговое название	Структура			Мощность и жирорастворимость	pK _a	Длительность действия и степень связывания с белками	Показания к применению	Максимальная доза (мг/кг)
	Кольцо	Цепь	Аминогруппа					
Эфиры Хлорпрокаин (незакаин) ³		$\text{COOCH}_2\text{CH}_2$	$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	+	9,0	+	Эпидуральная, каудальная, инфильтрационная анестезия, блокада периферического нерва	12
Кокаин				++	8,7	++	Анестезия орошением	3
Прокаин		$\text{COOCH}_2\text{CH}_2$	$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	+	8,9	+	Спинальная, инфильтрационная анестезия, блокада периферического нерва	12
Тетракаин (понттокаин)		COOC_2CH_2	$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	++++	8,2	+++	Спинальная анестезия, анестезия орошением	3

Международное и торговое название	Структура			Мощность и жирорастворимость	pK _a	Длительность действия и степень связывания с белками	Показания к применению	Максимальная доза (мг/кг)
	Кольцо	Цепь	Аминогруппа					
Амиды Бупивакаин (маркаин)		NHCO		++++	8,1	++++	Эпидуральная, каудальная, спинномозговая, инфильтрационная анестезия, блокада периферического нерва	3
Дибукаин (нуперкаин)		CONHCH ₂		++++	8,8	++++	Спинномозговая анестезия, анестезия орошением	1
Этидокаин (дуранест)		NHCOCH C ₂ H ₅		++++	7,7	++++	Эпидуральная, каудальная, инфильтрационная анестезия, блокада периферического нерва	4
Лидокаин (ксилокаин)		NHCOCH ₂		++	7,8	++	Эпидуральная, каудальная, спинномозговая, инфильтрационная анестезия, блокада периферического нерва, анестезия орошением	4,5 ¹ 7 ²
Мепивакаин (карбокаин)		NHCO		++	7,6	++	Эпидуральная, каудальная, инфильтрационная анестезия, блокада периферического нерва	4,5 ¹ 7 ²
Прилокаин (цитанест)		NHCOCH CH ₃		++	7,8	++	Эпидуральная, каудальная, инфильтрационная анестезия, блокада периферического нерва	8
Ропивакаин		NHCO		++++	8,1	++++	Эпидуральная, каудальная, спинномозговая, инфильтрационная анестезия, блокада периферического нерва	3

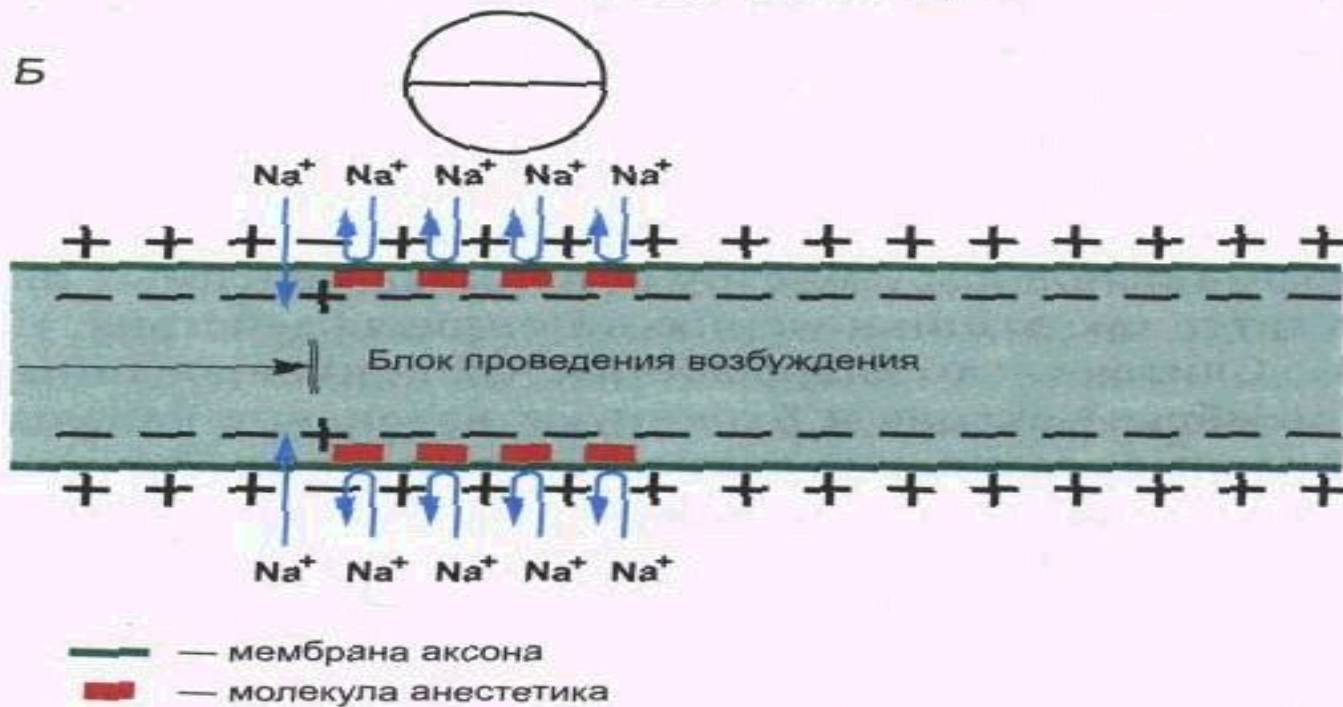
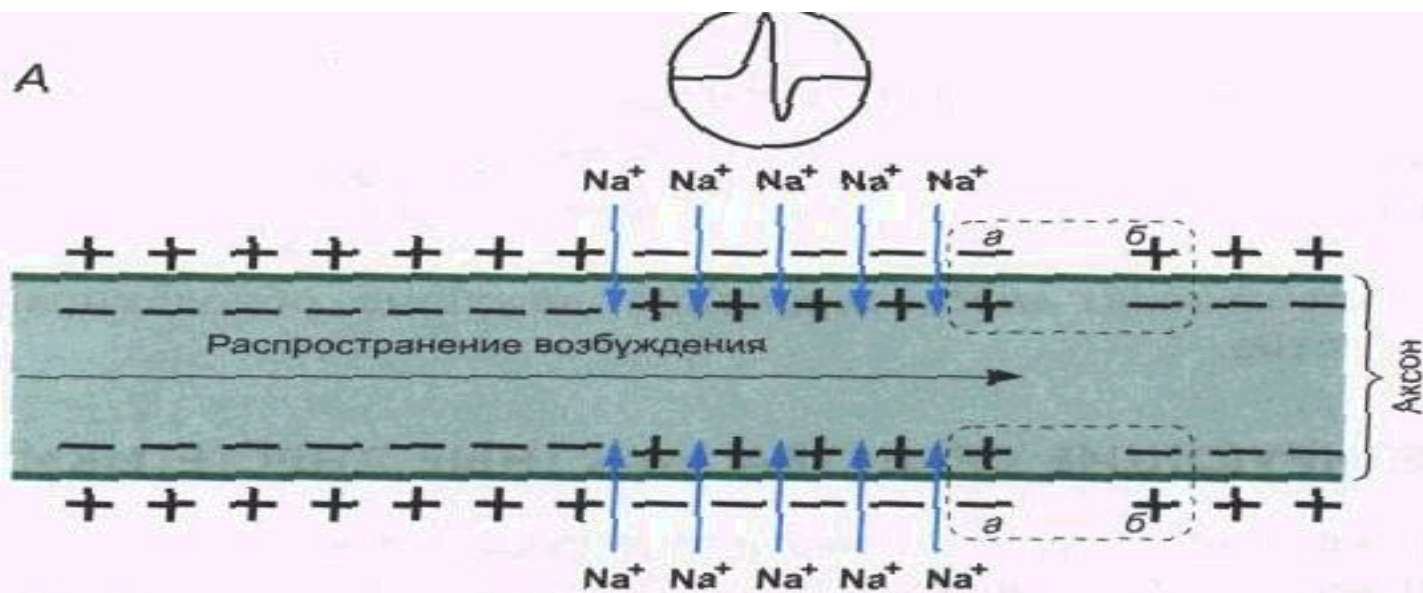
- МА** - третичные амины, малорастворимы в воде,
- **используются в виде растворимых солей - гидрохлоридов**, которые сами неактивны,
 - в слабощелочной среде тканей происходит их гидролиз с образованием липофильных слабых оснований, которые проходят через биологические мембраны и действуют на чувствительные нервные окончания.
 - **Смещение РН тканей в кислую сторону при воспалении понижает активность МА**, т.к. образование оснований замедляется.
 - Нежелательный гидролиз МА может произойти при стерилизации в стеклянной посуде (т.к. выделяется слабая щелочь) и это приводит к их инактивации.

Механизм действия МА

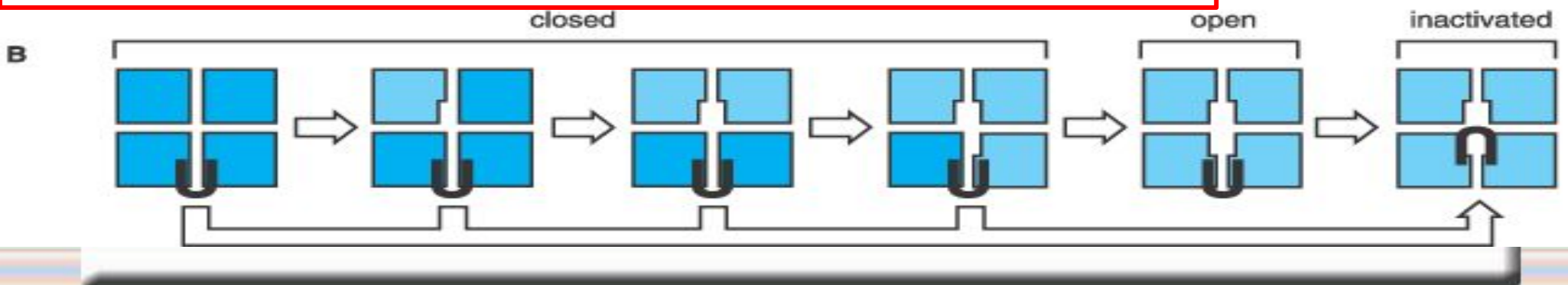
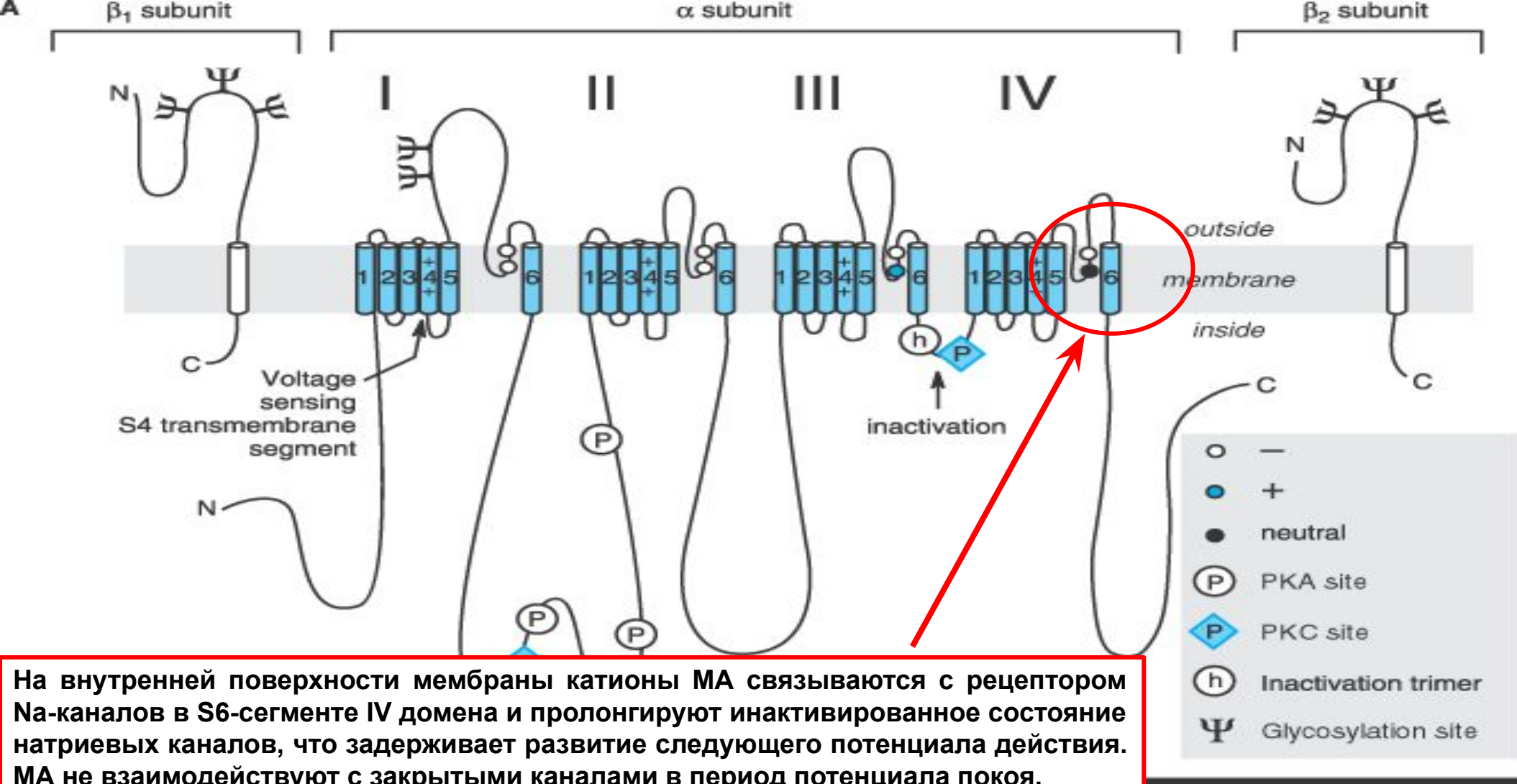
- МА - основания адсорбируются на мембране, взаимодействуют с H^+ переходят в активную форму,
- проникают к внутренней поверхности мембраны, связываются с рецептором Na -каналов пролонгируют их инактивированное состояние, потенциал действия не развивается;
- блокируют деполяризацию и нарушает проведение НИ.



Механизм действия МА



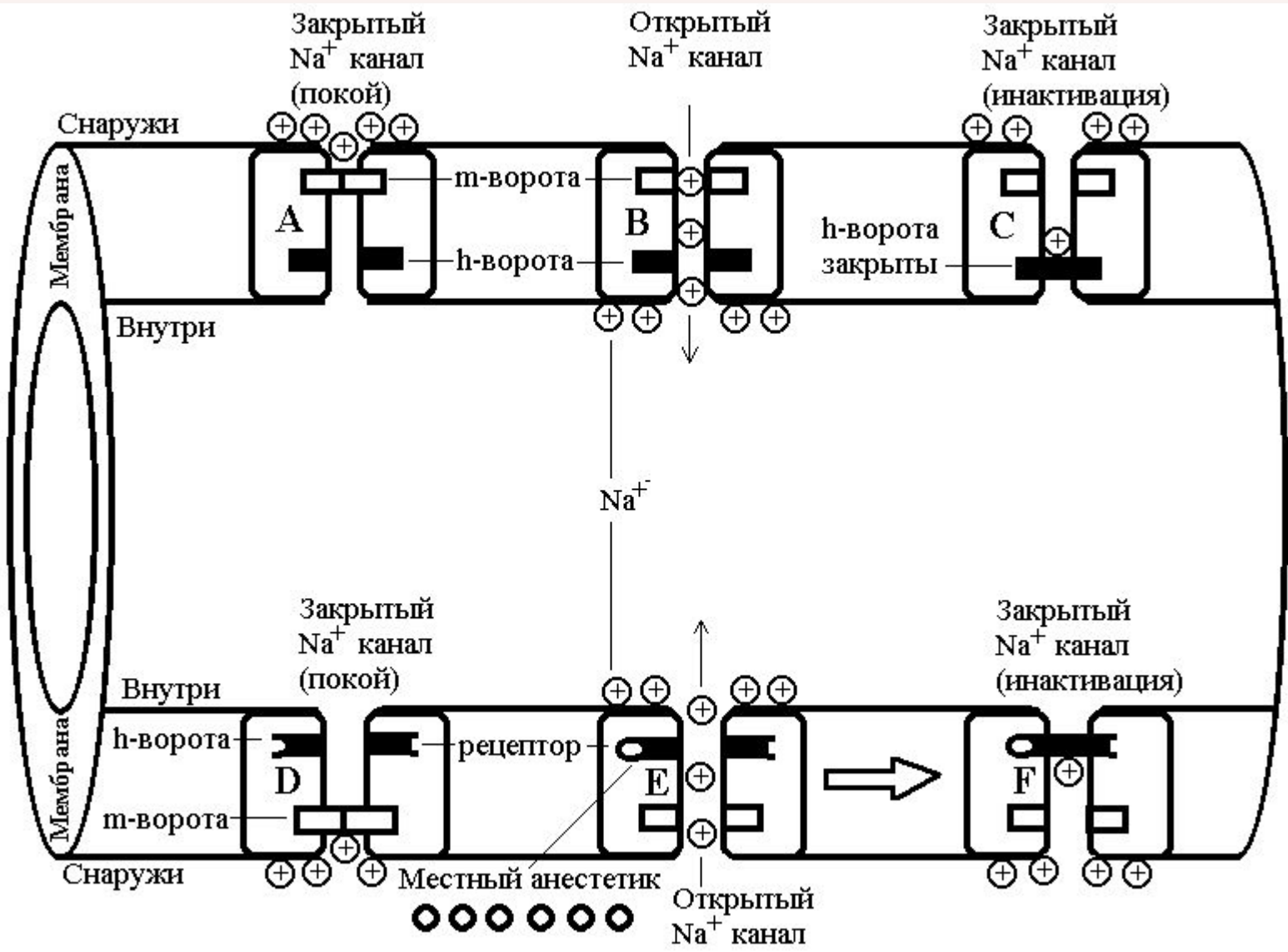
Влияние анестетиков на проведения возбуждения по нервному волокну.

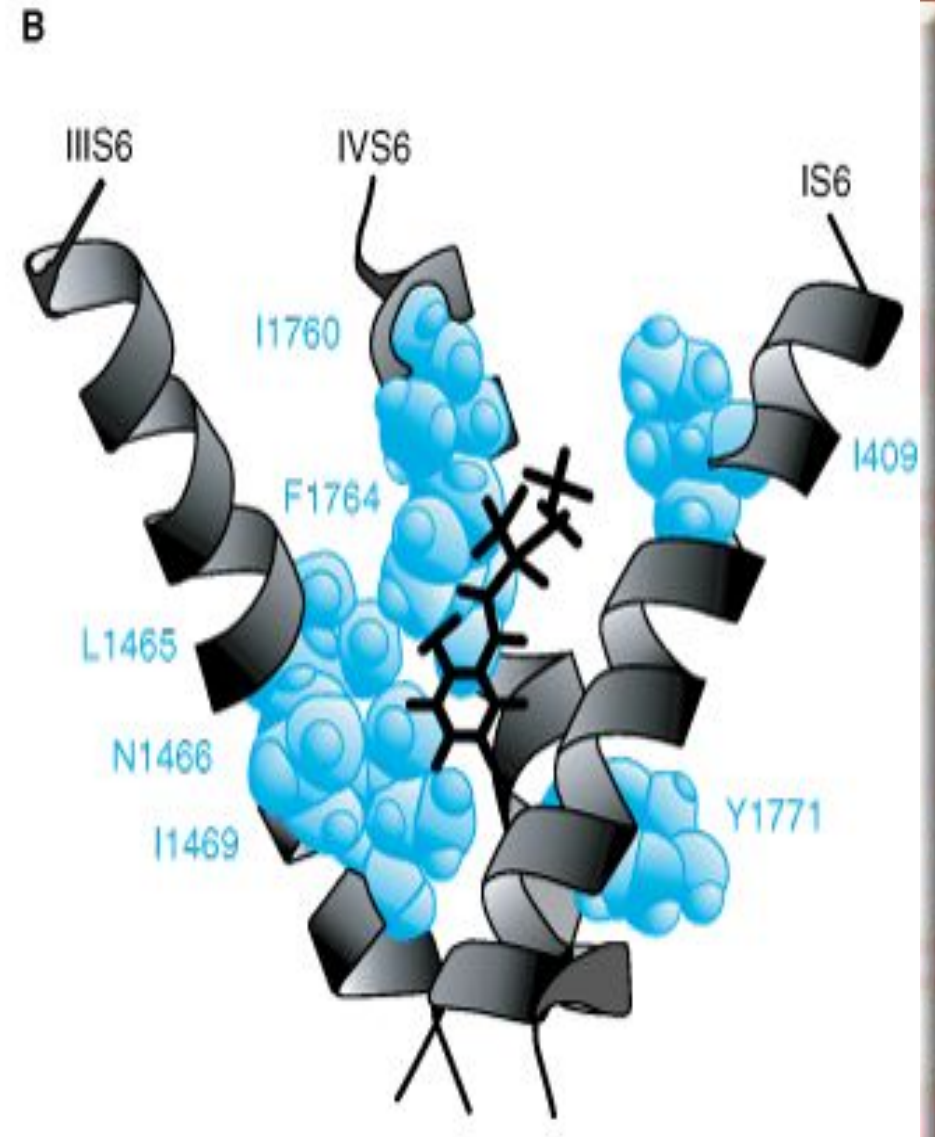
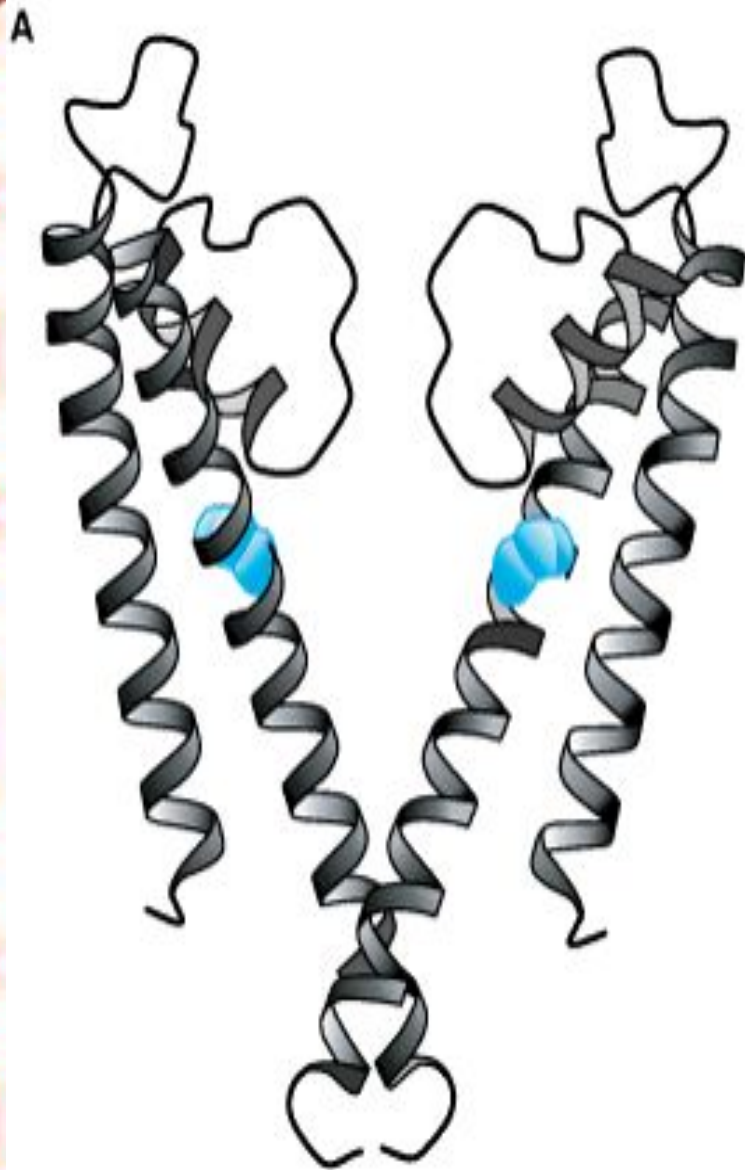


Structure and function of voltage-gated Na

A. A two-dimensional representation of the α (center), β (left), and β (right) subunits of the voltage-gated Na⁺ channel from mammalian brain. The polypeptide chains are represented by continuous lines with length approximately proportional to the actual

АКСОН НЕРВНОГО ВОЛОКНА





The local anesthetic receptor site.

Местные анестетики

- Блокируют безмиелиновые С и миелиновые А δ , А β волокна (афф.пути, проводящие болевые и температурные раздражения, вегетативные нервы), обусловлено длительными (>5мс) ПД с высокой частотой.
- на миелиновые волокна МА действуют только в перехватах Ранвье (прерывание миелинового слоя).
- толстые миелиновые волокна (афф. нервы, проводящие тактильные раздражения; двигательные нервы) слабо реагируют на МА, обусловлено низкочастотными короткими (< 5 мс) ПД.
- выключают поверхностную температурную, тактильную, суставную чувствительность.
Восстановление идет в обратном порядке.

Классификация МА

с точки зрения практического применения:

1. МА для терминальной анестезии – липофильные ЛС
Бензокаин (анестезин), тетракаина гидрохлорид (дикаин),
лидокаин (ксикаин),
бупивакаин, мепивакаин, пиромекаин

2. МА для инфильтрационной анестезии -
прокаина гидрохлорид (новокаин), лидокаин (ксикаин),
артикаин (ультракаин), бупивакаина гидрохлорид
(маркаин), тримекаин, бензофуорокаин

3. МА для проводниковой анестезии
прокаина гидрохлорид, лидокаин (ксикаин), бупивакаин,
артикаин, ропивакаин, тримекаин.

4. МА для спинальной и эпидуральной анестезии -
лидокаин, бупивакаин (маркаин спинал), артикаин,
ропивакаин, тримекаин.

5. МА для всех видов анестезии - лидокаин.

Показания к применению.

Местное обезболивание = местная анестезия (МА)

Виды местной анестезии

Терминальная или поверхностная анестезия на коже, слизистых оболочках или раневых поверхностях с использованием растворов, кремов, гелей с МА.

МА действуют на чувствительные нервные окончания 1 нейрона, развивается анальгезия участка поверхности тела, на который наносится МА.

Возможно создание высоких концентраций в крови.

Применяют для МА

- полости рта, пищевода;
- роговицы глаза;
- носовых ходов; дыхательных путей;
- уретры; прямой кишки.

Препараты для терминальной анестезии

Лекарственное средство	Лекарственная форма	Максимальная доза, (мг)	Длительность действия (минуты)
Бензокаин (анестезин)	таблетки - 0,3	разовая - 500 суточная - 1500	180-240
Тетракаина Гидрохлорид (дикаин)	Офтальмология: 0,5%раствор, 0,5% мазь, пленки глазные, отоларингология: 0,5-1% - 2-3 мл	разовая - 90	несколько часов
Лидокаин	2-4% растворы	до 140	15-30

Показания для поверхностной анестезии в стоматологии

- обеспечение при проведении инъекционного обезболивания психологического комфорта пациента и лечащего врача (уменьшение страха боли, обморочных состояний);
- малотравматичные вмешательства (удаление молочных или постоянных подвижных зубов, вскрытие подслизистых абсцессов, болезненные манипуляции у края десны, удаление зубного камня, припасовка коронок и мостовидных протезов).
- для снижения рвотного рефлекса во время снятия слепков и для временного облегчения боли при некоторых заболеваниях слизистой оболочки полости рта (гингивит, стоматит).



Форма выпуска аппликационных местных анестетиков в виде аэрозоля.

Инфильтрационная МА

- осуществляется путем послойного пропитывания тканей;
- используют малотоксичные МА в низких концентрациях (0,5%), приготовленные на гипотоническом растворе натрия хлорида (меньше 0,6%) с добавлением сосудосуживающих средств;
- Инъекцию делают под слизистую оболочку в переходную складку преддверия полости рта, где имеется подслизистый слой, под надкостницу, внутрикостно, интралигаментарно.
- Эффект развивается быстро.

Используется
при проведении кратковременных операций.



Инфильтрационная анестезия
на верхней челюсти слева
(22 зуб)

Внутрисвязочная (интралигаментарная) анестезия - введение анестезирующего раствора в периодонт под давлением с помощью инъектора.

- 1) минимальный латентный период: МА наступает на 1-й мин. с момента инъекции и держится до 20-й минуты;
- 2) простая техника анестезии;
- 3) проведение анестезии безболезненно;
- 4) отсутствует онемение мягких тканей во время и после инъекции.

Интрасептальная - разновидность внутрикостной анестезии и состоит во введении МА в костную перегородку между лунками соседних зубов.



Препараты для инфильтрационной МА

Лекарственное средство	Концентрация растворов, (%)	Максимальная доза, (мг)	Длительность действия (минуты)
Прокаина гидрохлорид	0,25-0,5	1000	15-30
Лидокаин	0,5-1	200-400	30-60
Бупивакаина гидрохлорид	0,25	150 (2мг/кг)	120-180
Артикаин	1	400-600	около 60
Бензофуорокаин	1	1000	

Проводниковая анестезия (стволовая, анестезия нервных сплетений)

нарушается проведение НИ

- по чувствительным и двигательным нервам,
- вызывает анестезию кожи и тканей,
- расслабление скелетных мышц - уменьшает высвобождение АХ из окончаний соматических нервов. Обезболивание при блокаде нервного ствола более длительное.

В педиатрической практике проводниковую анестезию сочетают с поверхностным наркозом. Это обеспечивает полное устранение боли, выключение сознания и рефлексов из операционного поля, вегетативную блокаду.

Применяют

- в стоматологии,
- хирургии для проведения вагосимпатической, межреберной, паранефральной **блокады**.

Препараты для проводниковой анестезии

Лекарственное средство	Концентрация растворов, (%)	Максимальная доза, (мг)	Длительность действия (минуты)
Прокаина гидрохлорид	1-2	500 (без эpineфрина) 1000(с эpineфрином)	30
Лидокаин	1-2 (нервные стволы) 1-2 (сплетения)	100-300	зависит от вида анестезии
Бупивакаина гидрохлорид	0,25-0,35 (с эpineфрином) не более 2мг/кг (без эpineфрина)	не более 140 (без эpineфрина)	зависит от вида анестезии
Артикаин	1-2	400-600	зависит от вида анестезии

Спинномозговая – введение МА в **субарахноидальное** пространство между 2-3 - 3-4 поясничными позвонками (ниже СМ), нарушая проведение НИ к органам малого таза, промежности и нижним конечностям. Одновременно возникает региональная миорелаксация, не требующая искусственной вентиляции легких.

МА развивается через 2-10 мин, обеспечивает большую глубину моторного блока, чем при **эпидуральном введении** (нарушение проведения НИ по задним корешкам СМ).

Используют **лидокаин, бупивакаин (маркаин спинал), артикаин.**

Осложнения:

1. остановка дыхания - паралич межреберных мышц и угнетение ДЦ.
2. гипотензия - в результате блокады проведения НИ по симпатическим волокнам, иннервирующим сосуды. При спинномозговой анестезии возможен паралич симпатических центров спинного мозга с усилением функций пищеварительного тракта.
3. снижение венозного возврата приводит к развитию брадикардии.

Используют при проведении хирургических операций:

- на нижних конечностях;
- на органах малого таза и нижнего отдела брюшной полости.

Лекарственное
средство

Концентрация
растворов, (%)

Максимальная
доза, (мг)

Длительность
действия (минуты)

Лидокаин

2-5 (гипертонический
раствор)

15-100

60-90

Резорбтивное действие МА

ЦНС - снижение возбудимости нейронов (кроме кокаина).

На **ГМ** действие двухфазное:

1 фаза – возбуждение за счет угнетения в первую очередь тормозных нейронов (беспокойство, тремор, клонико-тонические судороги).

2 фаза – торможение (сонливость, потеря сознания, угнетение ДЦ).

NB!!! В высоких дозах сразу вызывают торможение.

NB!!! При резорбтивном действии дикаина может наступить угнетение ДЦ без предварительного возбуждения ЦНС.

NB!!! Кокаин возбуждает ЦНС, усиливает действие Д, НА, С, нарушая их нейрональный захват.

- **МА** блокирует **вегетативные ганглии** и **нервно-мышечную передачу** в результате нарушения деполяризации пресинаптической мембраны и освобождения АХ.

ССС

- **Лидокаин** – оказывает противоаритмическое действие при желудочковой тахикардии (IV класс), не уменьшает проводимость, вызывает умеренную гипотензию.

Бупивакаин - блокирует Na⁺-каналы, нарушает вход Na⁺ в клетки миокарда во время систолы, вызывает развитие СН, желудочковую тахикардию.

Ропивакаин не обладает кардиотоксичностью.

- **Бронхи, матка, ЖКТ** - снижение тонуса гладкой мускулатуры

Системные эффекты МА

Антиноцицептивный

- Блокада нейрональных Na^+ -и K^+ -каналов
- Блокада пресинаптических мускариновых и допаминовых рецепторов

Антиаритмический

- Блокада Na^+ -каналов проводящей системы сердца

Антитромботический

- Торможение агрегации тромбоцитов за счет ограничения входа Ca^{2+} в клетку или мобилизации Ca^{2+} из клеточных депо

Противовоспалительный

- Уменьшение аккумуляции нейтрофилов в тканях-мишенях,
- снижение концентрации ФНО и интерлейкинов, свободных радикалов,
- увеличение локального синтеза простаглицлина

Антибактериальный

- бактериостатическое (при увеличении концентрации – бактерицидное) действие за счет повреждения мембран бактериальных клеток

Нейропротекция

- снижение ее амплитуды и замедление гипоксической деполяризации (подавление высвобождения глутамата) . Устранение гипоперфузии коры ГМ и посттравматического моторного дефицита (за счет удаления свободных кислородных радикалов) Снижение потребности мозга в кислороде и глюкозе

Нежелательные побочные эффекты

(связанные с резорбтивным действием)

- 1. Сонливость, двигательная заторможенность.**
- 2. Снижение АД, головокружение (ганглиоблокирующий эффект=>снижение тонуса гладкой мышц сосудов.**
- 3. При генетически обусловленном снижении активности бутирилхолинэстеразы нарушается метаболизм МА-сложных эфиров, даже при правильном использовании МА =>коллапс.**
- 4. Аллергические реакции (дерматит, астматические приступы), при применении МА-сложных эфиров и при повышенной чувствительности к сульфитам у пациентов с бронхиальной астмой**

(частота - около 5%, Стабилизаторы - дисульфит натрия или калия используются совместно с катехаламинами и предохраняют их от окисления)

Противопоказания:

- **Аллергические реакции на МА.** Чаще наблюдаются к новокаину и другим МА эфирной группы. Возможно перекрестное реагирование на несколько МА.
- **Недостаточность систем метаболизма и выведения.**
Эфирные МА инактивируются в кровяном русле псевдохолинэстеразой, амидные МА - в печени:
 - противопоказание для амидных МА – **заболевания печени,**
 - эфирных – **дефицит псевдохолинэстеразы плазмы,**
 - для всех МА – **заболевания почек.**
- **возрастные ограничения** - противопоказано использование артикаина у детей до 4 лет.
- **тахикардии,**
- **закрытоугольная глаукома,**
- **бронхиальная астма (при повышенной чувствительности к сульфитам).**

Системное токсическое действие МА

Симптомы: ЦНС

- сонливость или эйфория, тошнота,
- онемение языка, мелькание «мушек» перед глазами
- головокружение, шум в ушах, головная боль,
- Тонико-клонические судороги,
- потеря сознания,
- нарушения дыхания,

ССС

- артериальная гипотензия вплоть до коллапса,
- АВ-блокада,
- желудочковые аритмии, в том числе фибрилляция желудочков, остановка сердца (чаще высоко эффективные МА - бупивакаина гидрохлорид):

Факторы риска развития токсического действия МА:

- беременность,
- нарушение газового состава крови - гипоксемия, гиперкапния,
- нарушение кислотно-щелочного равновесия - ацидоз,
- гиповолемия,
- гипопротейнемия,
- анемия, нарушение функции печени,
- нарушение функции почек.

Профилактика токсического действия МА:

- использование малотоксичных препаратов,
- обязательное применение рекомендуемых доз МА,
- медленное введение препаратов (не быстрее 10 мл/мин),
- оценка действия после введения первой пробной дозы МА, содержащей эпинефрин,
- в течение всей процедуры необходимо поддерживать вербальный контакт с пациентом, для выявления первых признаков токсического действия,

NB!!! Местную анестезию нельзя проводить без специального оборудования и медикаментов для быстрого купирования токсических проявлений или проведения реанимационных мероприятий.

Кокаин

- первый местный анестетик, алкалоид *Erythroxylon Coca*.
- как ЛС не применяется в связи с высокой токсичностью, даже при местном применении может всасываться и вызвать отравление.
- при поверхностной анестезии превосходит новокаин по силе в 10 раз, по токсичности в 3-5 раз, время действия -1 ч
- является адреномиметиком непрямого действия (нарушает обратный нейрональный захват НА, Д, С), повышает АД, вызывает тахикардию, усиливает действие адреналина и других адреномиметиков
- влияние на глаз: поверхностная анестезия, сужение сосудов склеры в результате ВГД понижается (чаще), расширение зрачка – ВГД повышается (реже), слущивание эпителия и изъязвление роговицы.

Кокаин (с 1960 года запрещен к применению в Европе как опасное средство с высоким наркогенным потенциалом!)

- При резорбтивном действии - стимуляция ЦНС, связана с увеличением содержания НА, С, Д, затем их депо истощается.
- Вызывает эйфорию, беспокойство, снижает усталость, подавляет чувство голода, появляется чувство уверенности и комфорта, бессонница, возрастает бдительность к аварийным ситуациям, двигательная и половая активность, возможны галлюцинации, стимулирует ДЦ, СДЦ, рвотный центр, рефлексы повышены, судороги.
- **Эйфория** – лежит в основе зависимости (в два раза чаще у мужчин), чаще возникает психическая зависимость – кокаинизм, нет выраженных симптомов лишения, но возникает чувство глубокой депрессии (раздражительность, нарушения сна и аппетита, дрожь, психоз с галлюцинациями).
- Кокаин вдыхают через нос (51%), курят (36%), иногда вводят парэнтерально, жуют листья коки.
- Наркоманы опасны в состоянии кокаинового опьянения и абстиненции (подозрительны, агрессивны) .

Интоксикация кокаином.

Токсическая доза - 500 мг, летальная 1-2 г, хронические кокаинисты способны употреблять до 10 г без последствий, но привыкание быстро исчезает. Нет безопасных доз!

1 фаза – боли за грудиной, головная боль, тошнота, рвота, бледность или цианоз, эйфория, возбуждение, делирий, гипергидроз, мидриаз, тахикардия, повышение АД, гиперрефлексия, нарушение дыхания.

2 фаза – угнетение сознания, дыхания, коллапс, гипорефлексия.

Осложнения: фатальные аритмии, инфаркт миокарда, почки, кишечника, кровоизлияния, отек легких, судороги, пневмоторакс, гангрена кишечника, рабдомиолиз.

Лечение.

- Удалить невсосавшийся яд - энтеросорбция. Стабилизация состояния, профилактика СС осложнений, ИВЛ, O₂.
- Для снижения возбуждения, судорог - диазепам, феназепам
- Для снижения АД – нитраты, БКК - медленно титруя дозу;
- для лечения аритмий - лидокаин;
- налоксон+глюкоза+тиамин; трициклический антидепрессант (АД) дезипрамин (снижает нейрональный захват НА, облегчает течение абстиненции, подавляет влечение); АД флуоксетин, блокатор нейронального захвата серотонина, агонист D-рецепторов дофамина бромокриптин, наркотический анальгетик бупренорфин (ослабляют влечение).

Дикаин

- сильнее кокаина в 10-20 раз, новокаина – 100 раз,
- токсичнее новокаина в 10-15 раз и кокаина в 5 раз, выдается только!!! в руки врача
- применяется только для терминальной анестезии,
- время действия - 1 час.
- Влияние на глаз: расширяет сосуды, назначают с адреналином; на зрачки, ВГД, роговицу не действует.
- Хорошо всасывается с неповрежденных слизистых, может наступить отравление.

Анестезин

- плохо растворяется в воде, легко в спирте, маслах.
 - применяют: наружно (мази, пасты, присыпки), ректально (свечи при геморрое, трещинах пр. кишки) внутрь – порошок, таблетки (ЯБЖ, боли в желудке, привычной рвоте, спазмах желудка).
- Комбинированные препараты с анестезином:
Таблетки БЕЛЛАСТЕЗИН (+ экстракт красавки),
ПАВЕСТЕЗИН (+ папаверин),
суппозитории АНЕСТЕЗОЛ (+ дерматол, ментол, цинка окись),
аэрозоль АМПРОВИЗОЛЬ (+ эргокальциферол, прополис).

Новокаин (прокаина гидрохлорид)–

- **наименее активный и наименее токсичный,**
- **действует 30 мин – 1 ч;**
- **расширяет сосуды,** применяют с адреналином
- **при резорбтивном действии угнетает ЦНС,**
- **оказывает болеутоляющее, противоаритмическое, ганглиоблокирующее, гипотензивное и спазмолитическое действия**
- **снижает передачу НИ в нервно-мышечном синапсе,**
- **угнетают висцеральные и полисинаптические спинальные рефлексы,**
- **антиаллергическое и противозудное действия.**

При повышенной чувствительности – головокружение, понижение АД, коллапс, шок, аллергические реакции.

Применение:

- **для проводниковой анестезии в виде 0,25-0,5% раствора,**
- **для инфильтрационной анестезии в виде 1-2% раствора ;**
- **для проведения блокады (фантомные боли),**
- **внутри при язвенной болезни желудка,**
- **местно для лечения нейродермита,**
- **внутривенно при мерцательной аритмии (редко).**

В настоящее время Н. уступает место современным препаратам.

- является наименее эффективным, частота успеха МА с использованием Н. составляет около 50% для зубов с интактной пульпой, а при ее воспалении эффект снижается еще на 20%.
- имеет наибольшие вазодилатирующие свойства и требует высоких концентраций вазоконстриктора (стандартная концентрация адреналина при использовании его совместно с Н. - 1:50000 - очень высока и чревата развитием осложнений).
- обладает наибольшей аллергенностью (отмечают 9,1% пациентов).
- Преимущество Н. перед другими МА - низкая токсичность, поэтому продолжает использоваться в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, когда необходимо обезболивание большого объема тканей в области операционного вмешательства, которые, к тому же, имеют гораздо больший порог болевой чувствительности по сравнению с пульпой зубов.
- В терапевтической стоматологии в настоящее время новокаин используется редко.

Лидокаин (ксилокаин, лигнокаин)

- применяют для всех видов анестезии,
- действует сильнее и продолжительнее (2-4 часа), чем новокаин (частота успешности обезболивания - 90-95% при инфильтрационной анестезии и 70-90% при проводниковой) и в 2 раза токсичнее его.
- Обладает эффективным противоаритмическим действием, не угнетает сократимость миокарда.
- Меньше Н. влияет на тонус сосудов и АД, для уменьшения вазодилатирующего действия используется с адреналином (1:50000) и норадреналином (1:25000). При использовании лидокаина без вазоконстриктора - длительность анестезии не превышает 10-15 минут.
- не раздражает ткани,
- не влияет на зрачок, ВГД, не раздражает глаз.
- менее аллергичен (1-2%), уступает по этому показателю современным МА

Артикаин (ультракаин)

- Наиболее эффективный современный МА, короткий латентный период, продолжительность действия 1-3 часа;
- обладает незначительным вазодилатирующим эффектом, поэтому используется с адреналином в разведениях 1:100000 и 1:200000.
- обладает высокой аффиностью к белкам плазмы крови (до 90-95%), в связи с чем отличается низкой системной токсичностью; не проникает через плацентарный барьер;
- вызывает аналгезию при воспалительных заболеваниях полости рта, часто применяют в стоматологической практике при операциях на слизистой оболочке, кости, пульпе, экстракции зуба, остеосинтезе, кистэктомии
- Имеет высокую диффузионную способность в мягких тканях и кости и скорейшее наступление анестезии после инъекции. Распространен на рынке карпулированных МА для стоматологии.
- Анестетик выбора для терапевтических, хирургических и ортопедических вмешательств.

Нежелательные эффекты - хорошо переносятся пациентами

- нарушение сознания, головная боль, тремор, судороги, нарушение зрения, преходящая слепота, диплопия.
- остановка дыхания
- снижение или повышение АД, бради- или тахиаритмия
- тошнота, рвота
- аллергические и местные реакции - отек и воспаление в месте введения, при внутрисосудистом введении - развитие ишемических зон, до тканевого некроза, не вводить внутривенно!
- **паралич лицевого нерва** при нарушении техники инъекции.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к артикаину, адреналину, сульфитам (у больных бронхиальной астмой);
- пароксизмальная тахикардия и другие тахиаритмии;
- закрытоугольная глаукома;
- одновременный прием неселективных бета-адреноблокаторов.

Особые указания

Нельзя проводить инъекцию в область воспаления.

- Можно использовать А. в период беременности и кормления (не выделяется в грудное молоко в значимых количествах).
- Применение соответствующего шприца (Юниджект К для инфльтрационной анестезии и Ультраджект К для интралигаментарной анестезии) обеспечивает максимальную защиту от возможной поломки стекла и мягкость функционирования. Поврежденные карпулы применять не следует. Частично использованные карпулы нельзя применять для лечения других пациентов (риск гепатита).

Помощь при передозировке

- кислород, искусственное дыхание ("рот в нос")
- аналептики центрального действия противопоказаны
- при судорогах - в/в введение барбитуратов короткого или ультракороткого действия.
- При тяжелых нарушениях кровообращения и шоке в/в ввести глюкокортикоиды (250-1000 мг метилпреднизолона).
- В случае угрожающего сосудистого коллапса и нарастающей брадикардии ввести в/в 25-100 мкг адреналина (0.25-1 мл раствора с концентрацией 100 мкг/мл). Введение проводят медленно, под контролем пульса и АД.

Бензофуурокаин (Benzofurocainum)

- Хорошо растворим в воде и плохо - в спирте.
- оказывает МА+центральное болеутоляющее действие.
- применяется **в стоматологии** для инфильтрационной анестезии при лечении пульпитов, периодонтитов, при вскрытии абсцессов, послеоперационных болях в виде 1 % раствора с добавлением адреналина.
- применяют при панкреатите, перитоните, печеночной и почечной коликах, остром плеврите, заболеваниях периферической нервной системы

Побочные эффекты

- жжение в месте инъекции, головокружение, слабость,
- при быстром в/в введении - тошнота, рвота, озноб.

Противопоказания: поражения печени и почек. нарушения мозгового кровообращения, АВ-блокада,

ВВ!!! Не смешивать в одном шприце с тиопентал-натрием и другими растворами, имеющими щелочную реакцию.

Бупивакаин (маркаин) и Этидокаин (дуранест)

- **эффективные и длительнодействующие (до 4 часов)**
- Используются 0,5% растворы с адреналином в разведении 1:200000 и без вазоконстриктора в концентрации (1,5%) при продолжительных вмешательствах
- Недостаток - **токсичность**: вызывает желудочковые аритмии, фибрилляцию желудочков, остановку сердца
- **длительная парестезия мягких тканей** после проведения стоматологических манипуляций, создающая дискомфорт больному.

Прилокаин – на российском рынке не представлен

- на 30-50% **менее токсичен и менее активен**, чем лидокаин
- **Малоаллергичен**
- используют 4% раствор без вазоконстриктора, 3% раствор - с вазоконстриктором **фелипрессин** (октапрессин) в разведении 1:1850000, можно использовать при противопоказаниях к применению вазоконстрикторов-катехоламинов.
- Недостаток - **опасность метгемоглобинообразования, противопоказан при беременности, врожденной или идиопатической метгемоглобинемии.**

Мепивакаин

- по эффективности = лидокаин, длительность МА-20-40 мин,
- малоаллергичен.
- оказывает минимальное вазодилатирующее и даже имеет сосудосуживающее действие.
- используют 3% раствор **без вазоконстриктора**, препарат выбора при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, тиреотоксикозе, сахарном диабете, глаукоме при противопоказаниях к применению вазоконстриктора.

Взаимодействие МА с ЛС-вазоконстрикторами

- 1. Эпинефрин (адреналин) - стимулирует все подтипы АР**
В хирургии используют разведения 1:400000 или 1:200000. В стоматологии - 1:100000 – 1:80000
- 2. Фенилэфрин (мезатон) - стимулирует α_1 -АР. Противопоказан при гипертонической болезни и гипертиреозе. Используется в разведении 1:2500 (0,3-0,5 мл 1% раствора на 10 мл р-ра МА).**
- 3. Фелипрессин (Октапрессин)**
 - является аналогом гормона задней доли гипофиза вазопрессина.
 - Вызывает только веноконстрикцию, поэтому гемостатический эффект не выражен.
 - Вызывает сокращения миометрия - противопоказан при беременности,
 - Антидиуретический эффект - при ИБС и сердечной недостаточности следует вводить не более одной карпулы препарата, содержащего фелипрессин.

ВВ!!!Использование всех вышеуказанных вазоконстрикторов противопоказано у детей до 5 лет

Вазоконстрикторы вызывают сужение сосудов:

- уменьшается абсорбция МА, повышается их концентрация в месте введения и **повышается эффективность МА;**

- **увеличивается длительность действия МА для короткого и средней продолжительности действия на 50%.**

Продолжительность анестезии МА длительного действия вазоконстрикторы изменяют мало.

- **снижается системное действие МА** и количество нежелательных эффектов.

- стимуляция α_2 -АР нейронов СМ усиливает и удлиняет эффект МА при спинальной и эпидуральной МА.

- **увеличивается опасность развития ишемических некрозов окружающих тканей.**

Применение эпинефрина и других вазоконстрикторов противопоказано:

- при анестезии **концевых нервных** стволов, иннервирующих пальцы, стопы, нос, половой член, т.к. кровоток в этих областях может прекратиться, что приведет к некрозу тканей; при длительном капельном введении МА для пролонгированных блокад;
- у пациентов с сахарным диабетом, открытоугольной глаукомой, тиреотоксикозом, декомпенсированными формами сердечно-сосудистых заболеваний (ГБ III стадии, пароксизмальная тахикардия)
- одновременно с фторотаном,
- у лиц, принимающих диуретики, выводящие калий (петлевые, тиазидовые диуретики), четырехциклические антидепрессанты.

2. Наркотические анальгетики - стимулируют опиатные рецепторы и нарушают проведение болевого импульса в ЦНС и пролонгируя действие МА.

3. Антихолинэстеразные средства ингибируют бутирилхолинэстеразу, снижая скорость метаболизма МА, производных сложных эфиров. Длительность эффекта МА пролонгируется.

4. При применении МА на фоне использования β -блокаторов возрастает риск развития аритмии, сосудистого коллапса. β -Адреноблокаторы - снижают возбудимость, проводимость, автоматизм и сократимость миокарда, вызывают снижение активности РААС и снижение тонуса сосудов.

5. α -Адреноблокаторы - на их фоне не действуют α -Адреномиметики.

6. Введение нейролептиков с МА+адреномиметиками может привести к развитию выраженной артериальной гипотензии.

7. МА, производные пара-аминобензойной кислоты (новокаин) снижают антибактериальную активность сульфаниламидов, увеличивая концентрация ПАБК, особенно при местном применении на поверхности ран.

8. МА (производные сложных эфиров) пролонгируют миорелаксирующий эффект дитилина - его метаболизм происходит при участии бутирилхолинэстеразы крови.

9. Выраженность действия МА резко снижается в тканях с низкими значениями рН (в очаге воспаления) - происходит диссоциация молекул МА во внеклеточном пространстве, в клетку проникает незначительное количество МА

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция (всасывание) МА зависит от

- способа введения ЛС;
- места введения препарата;
- дозы МА;
- степени связывания МА с белками тканей в месте введения;
- физико-химических свойств препарата;
- Способности препарата оказывать сосудорасширяющее действие.

Распределение МА

- сложных эфиров, мало изучено, так как их $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет несколько минут.
- производных сложных амидов, разделяют на 2 фазы
1 фаза – быстрая - препараты накапливаются в обильно перфузируемых органах (мозг, печень, почки, сердце).
2 фаза - медленная - ЛС начинают поступать в ткани с меньшей скоростью кровообращения - скелетные мышцы, жировую ткань, где возможна кумуляция МА

- Большинство МА **быстро и нестойко связываются** с белками тканей в месте введения.

Новокаин практически не связывается с белками плазмы крови.

Большинство МА - сложных амидов связываются с кислым α 1-гликопротеидом плазмы крови.

- Основное количество МА подвергается **биотрансформации**, Производные **сложных эфиров**, в основном, гидролизуются в плазме крови при участии **бутирилхолинэстеразы**, и в меньшей степени - тканевыми эстеразами, в том числе печеночными, $T_{1/2}$ составляет минуты. Метаболиты выводятся почками.

Лидокаин и тетракаина гидрохлорид, а также их метаболиты могут накапливаться в желчи и выводиться в кишечник. Из кишечника соединения могут вновь всасываться, то есть происходит гепато-энтеральная циркуляция.

Биотрансформация производных сложных амидов осуществляется микросомальными **ферментами печени**.

ТЕТРОДОТОКСИН И САКСИТОКСИН

Эти вещества относят к самым сильным ядам. Минимальная летальная доза (ДЛ10) этих веществ для мышей составляет всего 8 мкг/кг.

Тетродотоксин содержится в органах рыбы фугу, коже некоторых видов саламандр и лягушек рода *Atelopus* из Коста-Рики.

Сакситоксин продуцируется водорослями, вызывающими красное окрашивание океана, накапливается в моллюсках и черепахах, использующих водоросли для питания.

Токсины в наномолярной концентрации блокируют наружные активационные ворота натриевых каналов в нейронах (рецепторы находятся в сегменте SS2 α -субъединицы всех 4 доменов). При отравлении смерть наступает от паралича дыхательных мышц и коллапса (нарушается проведение импульсов по вазомоторным нервам).

ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА - защищают нервные окончания, благодаря образованию защитной пленки альбуминатов на поверхности кожи и слизистых оболочках. При увеличении концентрации веществ интенсивность их образования увеличивается.

Классификация

ОРГАНИЧЕСКИЕ (растительного происхождения)

- Танин – галлодубильная кислота, получают из чернильных орешков (наростов) малоазиатского дуба, применяют в виде растворов и мазей
- Танальбин (белковый препарат танина)
- Водные извлечения из коры дуба, травы зверобоя, череды, корневище лапчатки, плоды хурмы, граната, ягоды черемухи, черноплодной рябины

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ

- Висмута нитрат основной (викаир, викалин)
- Свинца ацетат
- Препараты алюминия – квасцы, альмагель
- Цинка окись и сульфат
- Меди сульфат
- Серебра нитрат

Снижается плотность альбуминатов, глубина д-я, антимикробное действие усиливается

ЭФФЕКТЫ вяжущих средств

- уменьшают чувство боли
- отек ткани за счет сосудосуживающего эффекта
- понижают активность ферментов, оказывают противовоспалительное действие (относят к классу антифлогистиков местного действия)
- в высоких концентрациях они оказывают дубящее и прижигающее действие.

Показания к применению:

- гастриты, энтероколиты,
- отравление тяжелыми металлами, алкалоидами, назначают внутрь;
- ожоги, стоматит, гингивит - наружно

ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

крахмальная слизь и слизь семян льна

- образуют защитную пленку, не вызывают денатурацию белков.
- применяют для лечения воспалительных заболеваний ЖКТ.

АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА — тонкие порошкообразные инертные вещества с большой адсорбционной способностью, нерастворимые в воде и **не раздражающие ткани: тальк, крахмал, глина белая, гидроокись алюминия (альмагель), уголь активированный** удерживают на своей поверхности вещества, вызывающие раздражение.

Применяют

- для лечения отравлений,
- при метеоризме, поносе,
- аллергии,
- ЯБЖ, как антацидные средства

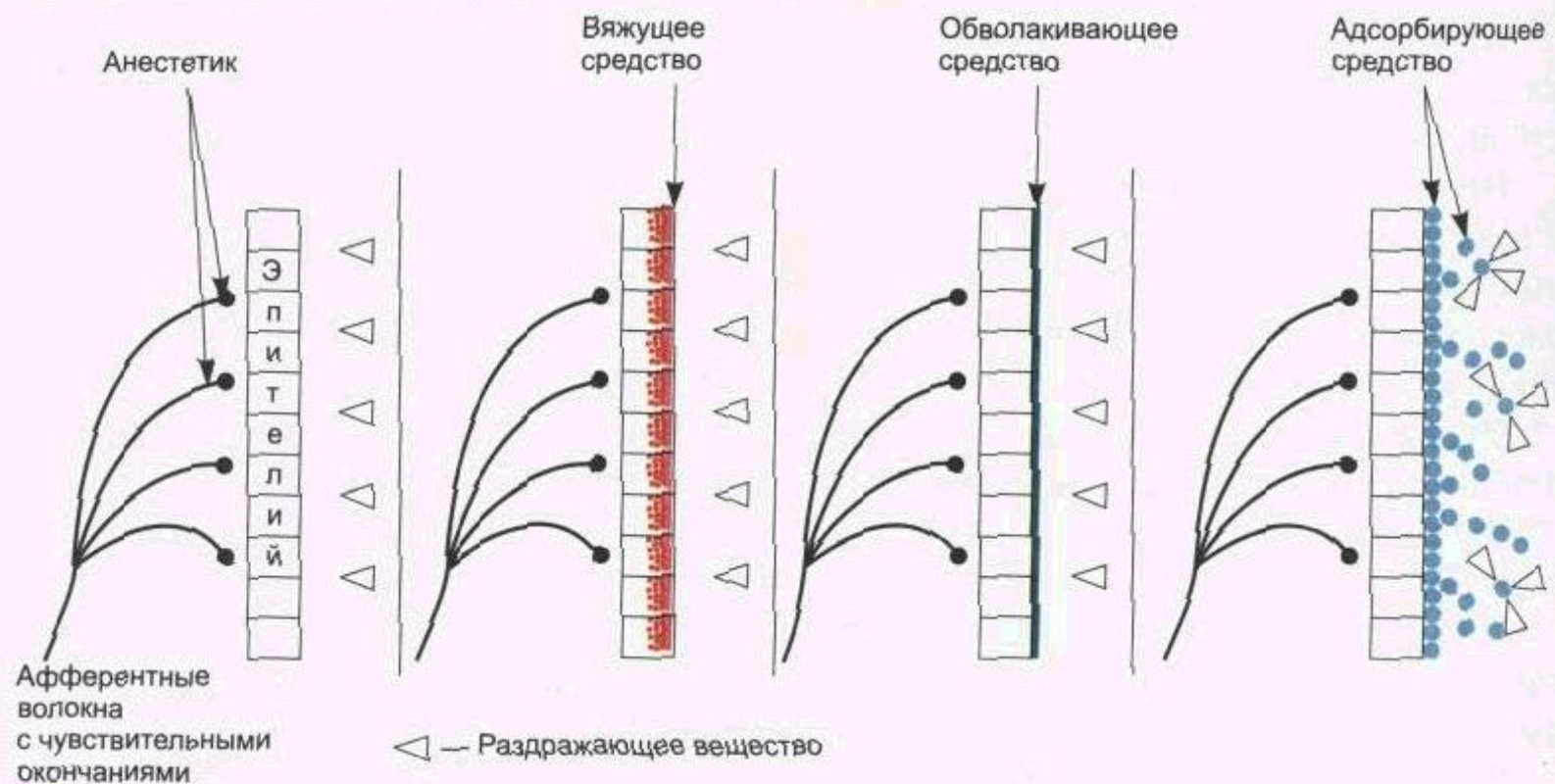


Рис. 1.2. Основная направленность действия веществ, препятствующих возбуждению окончаний чувствительных нервов.

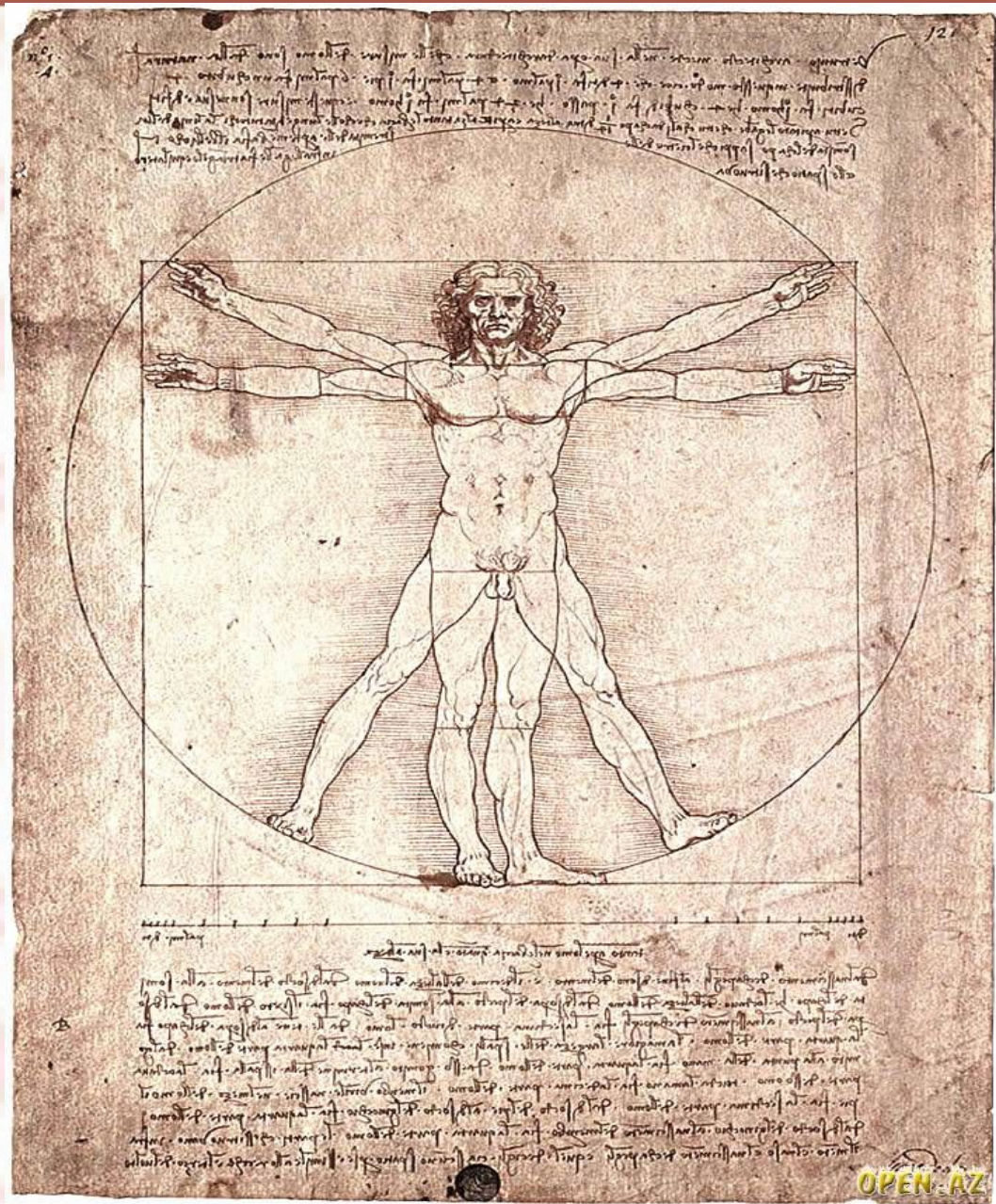
Леонардо да Винчи



Мона Лиза (Джоконда)



Мадонна в гроте



Витрувианский человек

OPEN-AZ



Open.Az

Благодарю за внимание!!!