

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Кафедра анестезиологии и реаниматологии ИПО

Фармакология местных анестетиков
реферат

Выполнила: Заборцева М. М.
Ординатор 1 года

Красноярск, 2018

Местные анестетики - это средства, вызывающие местную потерю чувствительности тканей, блокируя проведение импульсов в нервных волокнах. В первую очередь они устраняют чувство боли. Большинство местных анестетиков являются слабыми основаниями и при $pH=7,4$ находятся в основном в ионизированной (протонной) форме. Местные анестетики проникают в нервы вне ионизированной (липофильной) форме, но внутри аксона могут превращаться в ионизированные молекулы. Проникая в аксон, они блокируют Na^+ -каналы, препятствуя генерации потенциала действия.

К местным анестетикам чувствительны все нервные волокна, хотя, как правило, мелкие нервные волокна более чувствительны, чем крупные. Благодаря этому происходит последовательное выключение различных видов чувствительности тканей: в первую очередь выключается болевая чувствительность, затем температурная, в последнюю очередь - тактильная. При использовании местных анестетиков в высоких дозах блокируются и двигательные нервные волокна. Местные анестетики различаются по силе и продолжительности действия, токсичности, способности всасываться через слизистые оболочки.

Наряду с местноанестезирующим действием препараты этой группы могут оказывать целый ряд резорбтивных эффектов. Так, например, местные анестетики обладают кардиодепрессивным действием, оказывают существенное влияние на ЦНС. Синтетические вещества вызывают седативный эффект, хотя иногда могут возникать волнение и беспокойство, возможно, из-за угнетения центральных тормозных синапсов. В высоких дозах местные анестетики могут вызывать диплопию и другие нарушения зрения, в токсических дозах - судороги и кому; результатом их тормозного воздействия на уровне продолговатого мозга является угнетение дыхания и сердечной деятельности. Кокаин оказывает преимущественно стимулирующее влияние на ЦНС, но при использовании препарата в высоких дозах возбуждение ЦНС сменяется её угнетением. При отравлении кокаином смерть наступает от угнетения дыхательного центра. Одним из наиболее широко используемых местных анестетиков является **лидокаин (лигнокаин)**. Препарат эффективен при всех видах местной анестезии, действие его развивается быстро и продолжается около 90 минут. Сходным с лидокаином действием обладает **прилокаин**, но он является менее активным и менее токсичным, так как более интенсивно метаболизируется в организме. Препаратом длительного действия является **бупивакаин**. Его эффект проявляется в среднем через 30 минут после введения и продолжается до 8 часов. Бупивакаин часто используют для

эпидуральной анестезии для обезболивания родов. **Анестезин (бензокаин)** плохо растворим в воде, поэтому используется только для поверхностной анестезии невоспаленных тканей (например, слизистой ротовой полости и глотки). Более токсичные препараты, **дикаин (аметокаин)** и **кокаин**, имеют ограниченное применение. Кокаин первоначально

использовался для поверхностной анестезии, когда желательным было его сосудосуживающее действие (например, на слизистой носа). Глазные капли с **дикаином** используют в офтальмологии для анестезии роговицы, однако и в этом случае предпочтение отдается менее токсичным местным анестетикам **оксibuпрокаину** и **проксиметакаину**, так как они оказывают меньшее раздражающее действие.

При использовании местных анестетиков возможно появление аллергических реакций, которые наиболее часто отмечаются в ответ на введение новокаина (прокаина) и других эфиров парааминобензойной кислоты.

В мембранах нервных волокон имеются специфические Na^+ -каналы, которые состоят из α -субъединицы (большого гликопротеина) и двух меньших β -субъединиц (гликопротеинов). α -субъединица имеет четыре идентичных домена, каждый из которых состоит из шести покрытых мембранами α -спиралей (S1-S6). 24 цилиндрические спирали, располагаясь радиально внутри мемб^{раны}, формируют центральный канал. Функция β -субъединиц не изучена. Как именно функционируют Na^+ -каналы, неизвестно, но их проводимость (g_{Na^+}) выражается следующим образом: $g_{\text{Na}^+} = g_{\text{Na}^+} m^3 h$, где g_{Na^+} - максимально возможная проводимость, а m и h - константы проводимости, которые зависят от величины потенциала мемб^{раны}. Во время потенциала покоя большинство h -ворот открыто, а m -ворота закрыты (канал закрыт). Медленная деполяризация вызывает открытие m -ворот (канал открыт), но быстрая деполяризация во время генерации потенциала действия вновь приводит к закрытию Na^+ -канала (инактивация канала). h -ворота представлены четырьмя позитивно заряженными S4 спиралями, которые закрывают канал, продвигаясь к наружной части мемб^{раны}, в ответ на ее деполяризацию. h -ворота (в период инактивации) могут перекрестно связывать S3 и S5 спирали; эти процессы протекают во внутренних устьях канала.

Потенциал

действия

Если достаточное число Na^+ -каналов открыто, то количество входящих в аксон Na^+ превышает количество выходящих K^+ , что в дальнейшем

приводит к деполяризации мемб^раны. Это способствует еще большему открытию Na^+ -каналов, в результате чего происходит дальнейшая деполяризация мемб^раны, что приводит к открытию еще большего числа Na^+ -каналов и так далее. Быстрый поток Na^+ внутрь клетки вызывает деполяризацию мемб^раны до равновесного Na^+ -потенциала (около +67 mV). Затем инактивация Na^+ -каналов и продолжающийся ток K^+ при водит к реполяризации мемб^раны. В дальнейшем натриевый насос восстанавливает потерянные K^+ и удаляет избыточные Na^+ .

Механизм действия местных анестетиков

Местные анестетики проникают внутрь аксона в форме липофильных оснований. Внутри нервного волокна местные анестетики переходят в ионизированную (протоновую) форму и вызывают блок Na^+ -каналов в результате соединения с рецептором. Таким образом, четвертичные (полностью ионизированные) местные анестетики действуют внутри нервного волокна, а неионизированные соединения (например, анестезин) растворяются в мембране, блокируя Na^+ -каналы полностью или частично. Как ионизированные, так и неионизированные молекулы местных анестетиков блокируют Na^+ -каналы, предупреждая открытие h-ворот (т.е. вызывая инактивацию каналов). В итоге инактивируется так много Na^+ -каналов, что число открытых Na^+ -каналов падает ниже определенного минимума, необходимого для достижения критического уровня деполяризации, в результате потенциал действия не генерируется и возникает нервный блок. Отмечено, что нервный блок усиливается пропорционально усилению нервной стимуляции. Это связано с тем, что большая часть молекул местных анестетиков (в их ионизированной форме) входит в Na^+ -каналы при их открытии, вызывая инактивацию большего числа этих каналов.

Химическая структура местных анестетиков

Местные анестетики состоят из липофильной (часто ароматическое кольцо) и гидрофильной частей (обычно вторичный или третичный амин), соединенных эфирной или амидной связью: По химической структуре местные анестетики подразделяются на замещенные анилиды (амиды) и сложные эфиры.

Эффекты местных анестетиков

Действие местных анестетиков может быть:
1) *местным* - включает блокаду нервных волокон, а также прямое действие

на гладкую мускулатуру сосудов;
2) *региональным* - заключается в потере чувствительности тканей (болевой, температурной, осязательной и др.) и изменении тонуса сосудов, находящихся в зоне действия блокированного нерва;
3) *общим (резорбтивным)* - возникает вследствие всасывания вещества в кровь или его внутривенного введения.
Местные анестетики могут оказывать влияние на сердце. В высоких дозах местные анестетики могут оказывать кардиотоксическое действие. Влияние разных местных анестетиков на гладкую мускулатуру сосудов различно. Кокаин суживает сосуды, так как оказывает симпатомиметическое действие, угнетая обратный нейрональный захват норадреналина, тогда как новокаин расширяет сосуды. Большинство амидов в малых концентрациях сосуды суживают, а в более высоких - расширяют. Препараты этой группы (прилокаин, лигнокаин и бупивакаин) в терапевтических дозах на месте применения обычно суживают сосуды, тогда как их региональными эффектами является вазодилатация, возникающая вследствие блокады симпатических нервов.
Продолжительность действия.

Сила и продолжительность действия местных анестетиков в основном зависит от степени их липофильности, так как липофильные соединения легко проникают в клетку. Увеличению продолжительности анестезирующего эффекта также способствует сужение сосудов, так как при этом замедляется всасывание анестетиков в кровь. Сужение сосудов достигается путём добавления к растворам местных анестетиков сосудосуживающих средств - таких, как адреналин, норадреналин или фелипрессин (вазоактивный пептид). Сосудосуживающие средства нельзя использовать для усиления действия местных анестетиков при обезболивании пальцев рук и ног, так как они могут вызвать продолжительную ишемию тканей и развитие гангрены. Замещённые анилиды подвергаются дезалкилированию в печени, а эфиры парааминобензойной кислоты гидролизуются псевдохолинэстеразой плазмы крови. Скорость метаболизма местных анестетиков практически не влияет на продолжительность их действия в тканях.

Основные виды местной анестезии
Поверхностная анестезия - анестетик наносят на раневую поверхность или слизистые оболочки.

Инфильтрационная анестезия - раствором анестетика последовательно пропитывают кожу и более глубокие ткани. Для этого вида анестезии

местные анестетики обычно используют в сочетании с сосудосуживающими веществами.

Проводниковая анестезия - анестетик вводят по ходу нерва. Существуют различные разновидности этого вида анестезии - от внутрипульпарной до эпидуральной (анестетик вводят в пространство над твердой оболочкой спинного мозга) и спинномозговой (анестетик вводят субарахноидально). Спинномозговую анестезию технически выполнить значительно легче, чем эпидуральную, но зато после эпидуральной анестезии отсутствует такое осложнение спинномозговой анестезии, как [головная боль](#).

Внутривенная региональная анестезия - Анестетик вводится внутривенно в обескровленную ветвь сосуда. Наложённый на конечность жгут не позволяет лекарству поступить в системный кровоток.

Список литературы:

1. Иванов В.С., Прянишникова Н. Т., Демина Л. М. О механизме действия местных анестетиков// Регионарная анестезия и аналгезия.— М., 1987.— С. 9— 14.
2. Кузин М.И., Харнас С. Ш. Местное обезболивание.— М.: Медицина, 1982.