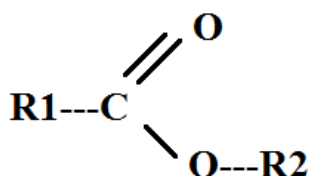


Базисная фармакология местных анестетиков.

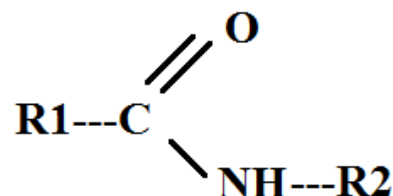
По химической структуре местные анестетики можно разделить на:

Сложные эфиры



(Прокаин, бензокаин)

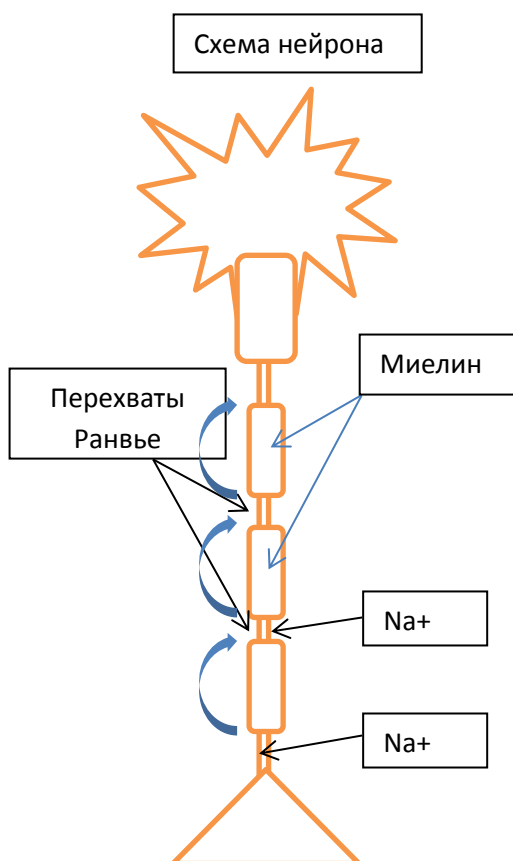
Замещенные амиды.



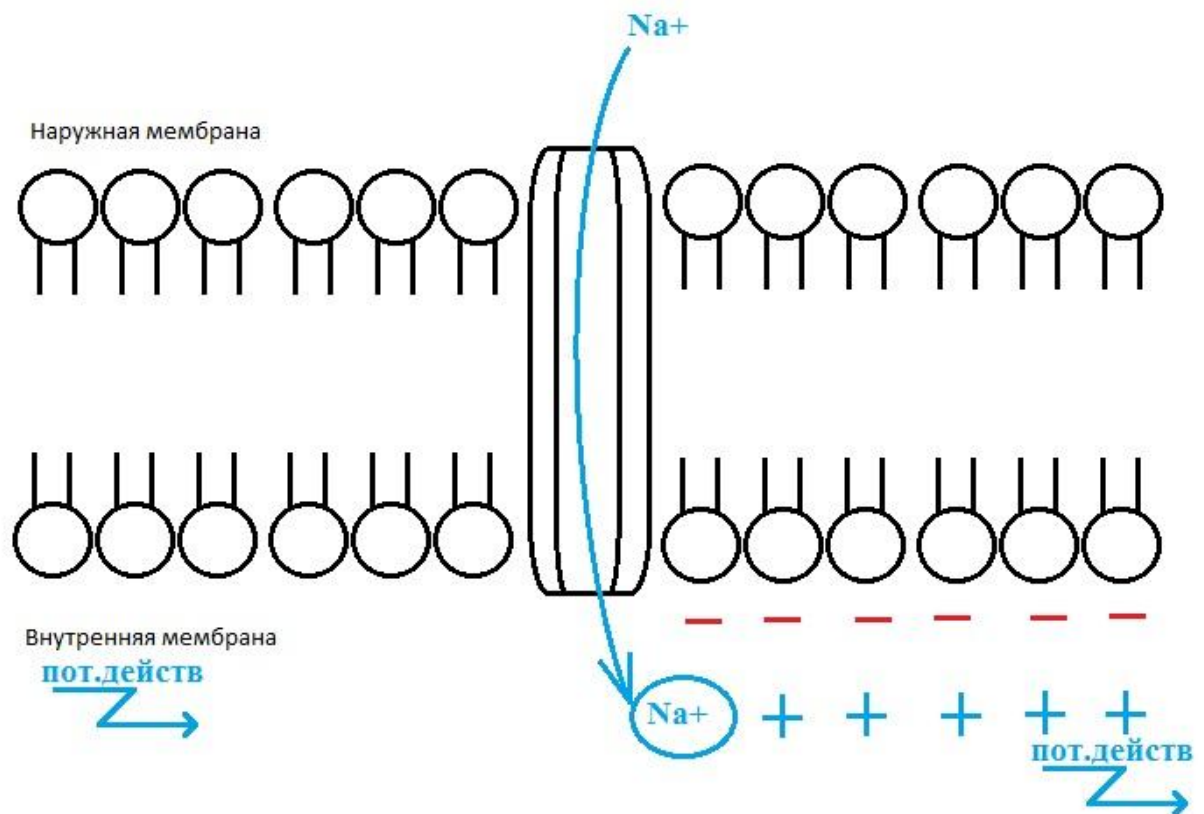
(лидокаин,
Пртикаин, Ропивокаин,
Бутивокаин)

Основной мишенью местных анестетиков является нервное волокно.

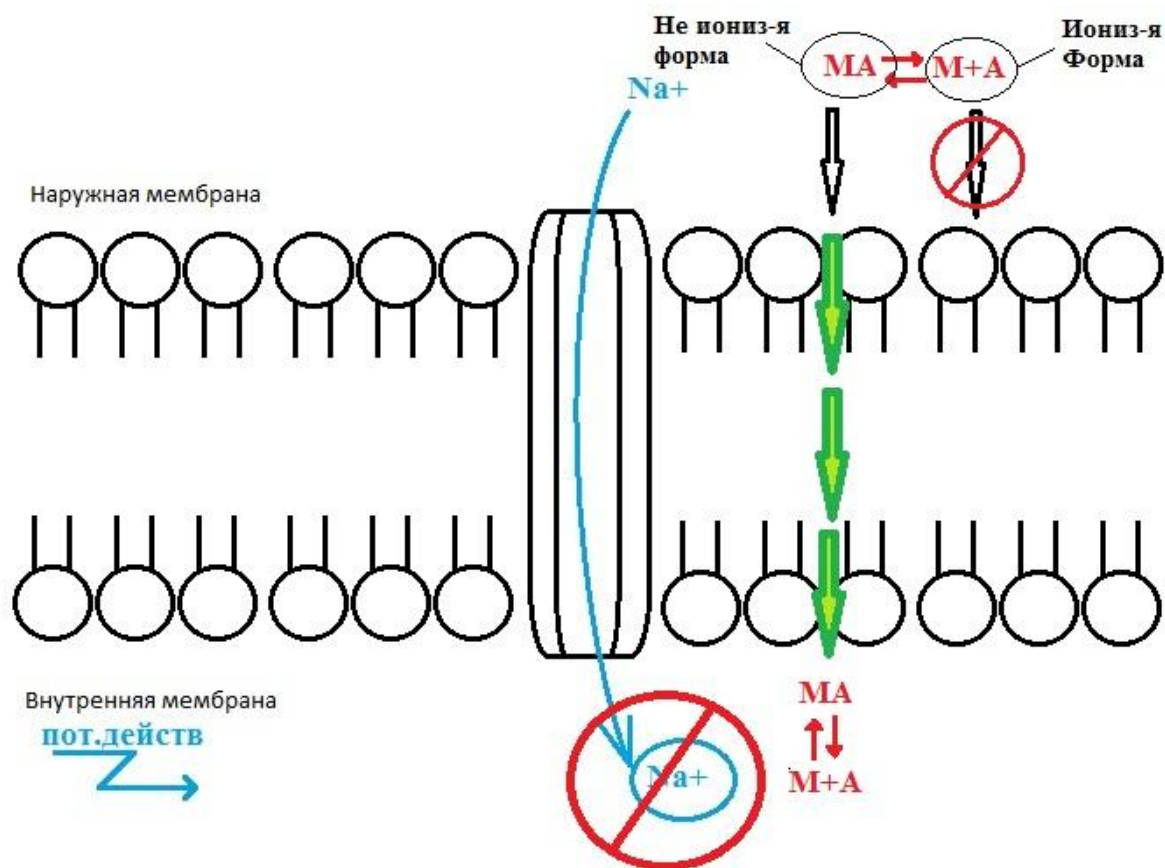
Структурная единица нервного волокна – нейрон.



Процесс возбуждения нервного волокна связан с движением токов через мембрану нейрона. Миелиновая оболочка не пропускает ионы, и ход ионов происходит только в тех участках, где миелин прерывается (перехваты Ранвье). Нервный импульс проходит скачкообразно по перехватам Ранвье, что значительно ускоряет процесс деполяризации нейрона и способствует увеличению скорости прохождения импульса.



Через мембрану проходит движение ионов, которые начинают процесс возбуждения. К таким ионам относятся ионы натрия (Na^+), проходящие через специальный натриевый канал. В состоянии покоя мембрана имеет отрицательный заряд, когда происходит инициация потенциала действия, то открываются вольтаж-зависимые натриевые каналы и Na^+ входят внутрь клетки. Поскольку ионы натрия заряжены положительно, то они передают свой заряд на внутреннюю мембрану клетки и это определяет движение потенциала действия по всему нервному волокну.



Местные анестетики могут находиться в двух состояниях- ионизированное и неионизированное. В состоянии ионизации местный анестетик не может проникнуть через фосфолипидный бислой, так как не имеет свойства липофильности (не способен растворяться в жирах). В неионизированном состоянии местный анестетик спокойно диффундирует через фосфолипидный бислой и проникает внутрь нейрона. Внутри нейрона местный анестетик диссоциирует до ионизированного состояния и выйти обратно за пределы мембраны не может. В таком состоянии внутри нейрона местные анестетики блокируют вольтаж-зависимые натриевые каналы и препятствуют проникновению ионов натрия внутрь клетки, предупреждая развитие возбуждения.

Свойства местных анестетиков:

- 1) **Липофильность** = Мощность.
- 2) **Химическая структура** = Путь метаболизма

Сложные эфиры
метаболизируются в
крови под действием
эстераз .

Замещенные амиды
метаболизируются в
печени под действием
цитохрома Р.450

- 3) **Константа диссоциации** – величина , показывающая какая часть молекул вещества находится в цельном состоянии, а какая диссоциирована на ионы. Определяется по формуле:

$$pK = \frac{[M] * [A]}{[MA]}$$

$\uparrow pK \text{ --- } \downarrow MA$
 $\downarrow pK \text{ --- } \uparrow MA$

Величина константы диссоциации обратно пропорциональна скорости наступления эффекта.

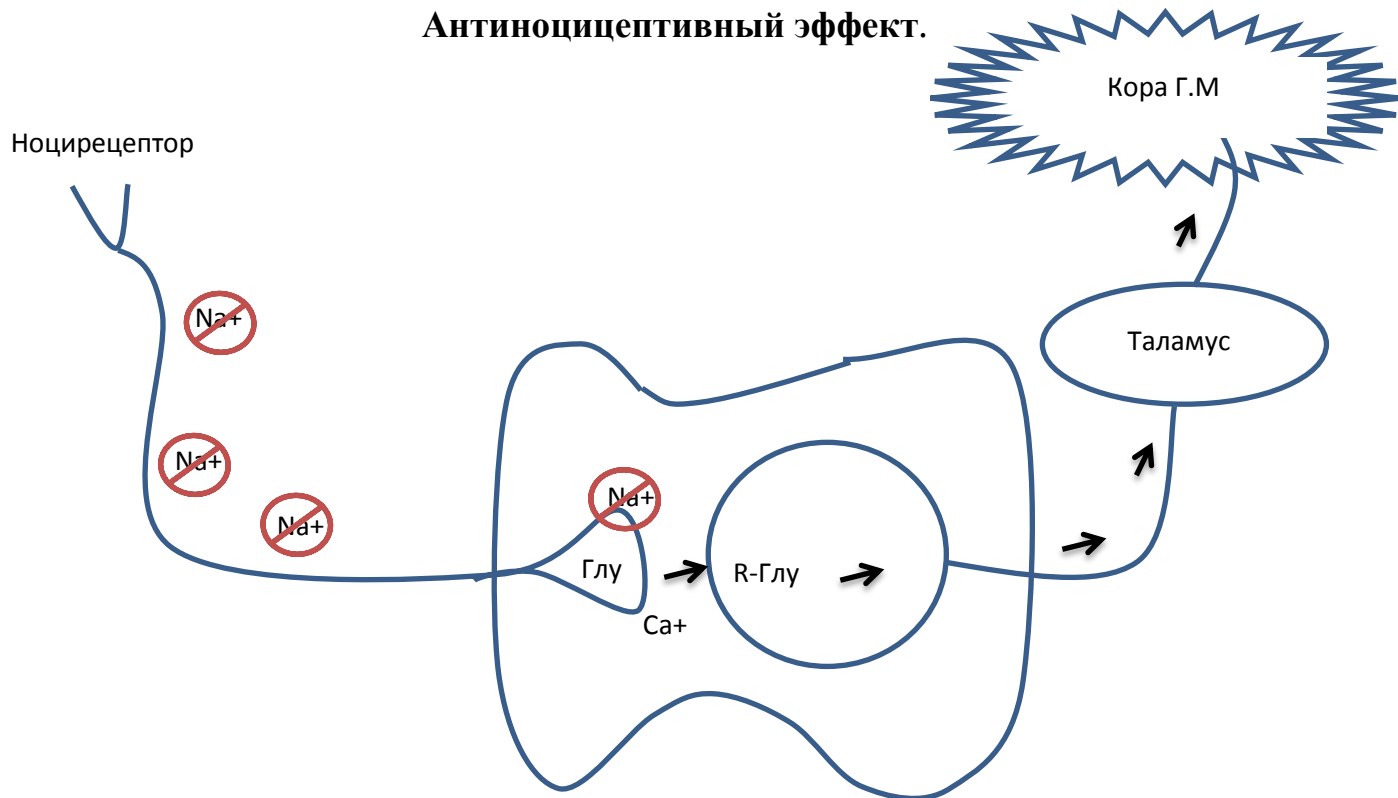
Чем ниже pK , тем выше скорость наступления эффекта

- 4) **Способность связываться с белками**, которая влияет на длительность действия и системную токсичность. Длительность действия и системная токсичность прямо пропорциональны способности связываться с белками.

Основные эффекты местных анестетиков:

- 1) Местный анестезирующий.
- 2) Антиноцицептивный эффект.
- 3) Антиаритмический эффект.
- 4) Антиагрегантный эффект.
- 5) Противовоспалительный эффект.
- 6) Антибактериальный эффект.
- 7) Нейропротективный эффект

Антиноцицептивный эффект.

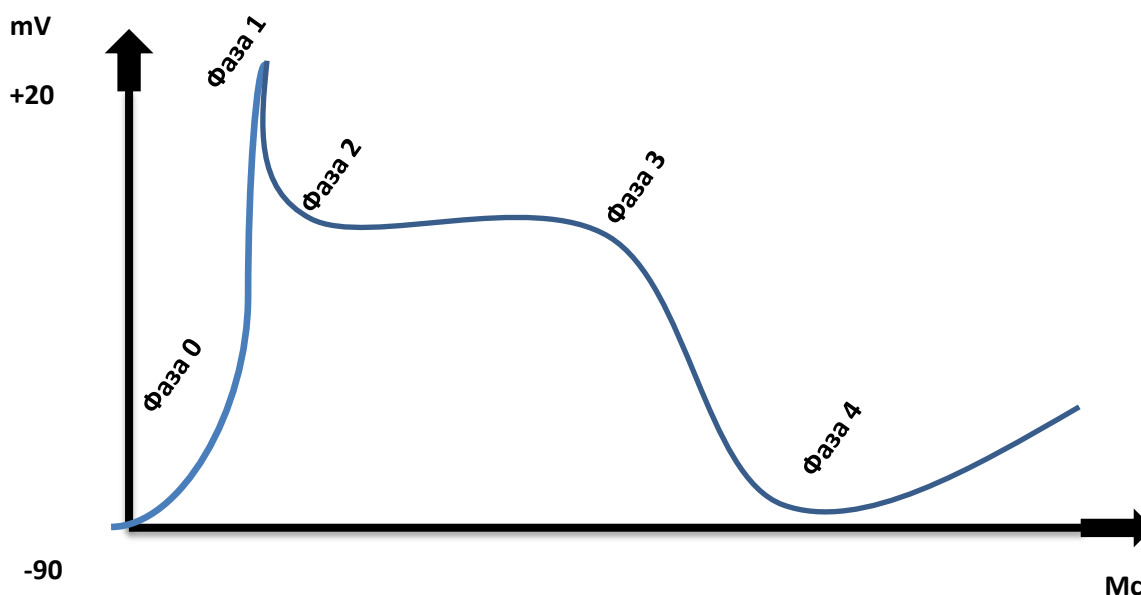


Ноцирецептор реагирует на раздражение (повреждение). Нервное волокно возбуждается (происходит деполяризация со входом Na^+ в нервное волокно). Импульс начинает распространяться по нервному волокну, достигая спинного мозга. Нервное волокно оканчивается синапсом. Синапс содержит медиаторы боли (Глутамат), которые освобождаются и воздействуют на специфические рецепторы (глутаматные рецепторы).

Выделение вещества из синапса происходит под действием Ca^+ , который входит в синапс и заставляет выделиться медиатор из везикулы в синаптическую щель. Но открытие кальциевых каналов происходит тогда и только тогда, когда мембрана, являясь потенциалзависимой, наберёт определённый заряд, для чего ей необходимы Na^+ . Этим обуславливается не только местный анальгизирующий эффект, но и антиноцицептивный.

Антиаритмический эффект.

При системном действии определяется блокадой Na^+ каналов сердца



- 1) До фазы 0 мембраны находятся в состоянии покоя.
- 2) Во время фазы 0 происходит открытие натриевых каналов и Na^+ лавинообразно входят внутрь клетки. Это обуславливает быструю резкую деполяризацию.

(фаза проводимости и возбудимости)

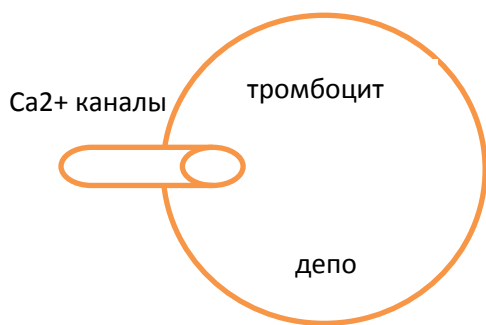
- 3) Во время фазы 1 происходит реполяризация мембраны с выходом K^+ .
- 4) Во время фазы 2 происходит вход Ca^{2+} в клетку (фаза плато).
- 5) Во время фазы 3 происходит реполяризация с выходом K^+ из клетки.
- 6) 4 фаза диастолической деполяризации во время которой происходит вход Na^+ в клетку.

(фаза автоматизма).

Местные анестетики связаны с фазой 0 и фазой 4, так как блокируют вход Na^+ в клетки. И эти фазы растягиваются во времени. То есть местные анестетики снижают **проводимость** и **автоматизм** сердечной мышцы.

Антиагрегантный эффект.

Связан со способностью местных анестетиков снижать агрегацию тромбоцитов.



Агрегация тромбоцитов определяется накоплением ионов кальция Ca^{2+} (из депо, извне через каналы). Местные анестетики могут блокировать проникновение кальция в клетку из каналов и выход его из депо, снижая агрегацию.

Противовоспалительный эффект.

Определяется несколькими механизмами:

- 1) Снижают накопление в тканях нейтрофилов и моноцитов
- 2) Снижают концентрацию ИЛ и ФНО
- 3) Увеличивают синтез простагландинов.

Антибактериальный эффект.

Связан с прямым повреждением мембраны микробной клетки. В зависимости от концентрации оказывает бактерицидное или бактериостатическое действие.

Нейропротективный эффект

Связан с несколькими компонентами:

- 1) Снижением синтеза глутамата, который запускает процесс апоптоза клеток при гипоксии
- 2) Способствует удалению свободных радикалов, которые так же повреждают клетки мембран нейронов
- 3) Снижает потребность головного мозга в кислороде и глюкозе

Сравнительная характеристика местных анестетиков:

ПРЕПАРАТ	ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА	СИЛА	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ
ПРОКАИН	СЛОЖНЫЙ ЭФИР	1	КОРОТКАЯ
ЛИДОКИН	АМИД	4	СРЕДНЯЯ
АРТИКАИН	АМИД	5	СРЕДНЯЯ
БУПИВОКАИН	АМИД	16	ДЛИТЕЛЬНАЯ

Побочные эффекты

- 1) Аллергические реакции. (выше у сложных эфиров, т.к при их метаболизме образуется парааминобензойная кислота, которая сама по себе является аллергеном)
- 2) Системная токсичность (нейро и кардио)