

«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра Анестезиологии и реаниматологии ИПО

РЕФЕРАТ

Тема: «Механизмы действия и виды анестетиков».

Выполнил: ординатор 2 года кафедры
анестезиологии и реаниматологии ИПО
Третьяков Константин Владиславович

Красноярск 2020

Анестетики разделяют на:

1. Местные
2. Общие:
 - а) ингаляционные - летучие жидкости и газы
 - б) неингаляционные (внутривенные)

Таблица 1

Потенциальные мишени анестетиков				
		Место	Эффект	Мишень
Белки		Амфифильные сайты связывания	Конформационные перестройки, связывание лиганда	Ионные каналы, рецепторы, сигнальные белки
Потенциал действия		Нервная система	Небольшое уменьшение амплитуды	Na ⁺ каналы, K ⁺ каналы
		Сердечно-сосудистая система	Уменьшение амплитуды, продолжительности	Ca ²⁺ каналы
Синаптическая передача	Возбуждающая	Пресинаптическое окончание	Усиление высвобождения медиаторов	?
		Постсинаптические рецепторы	Усиление эффектов медиаторов	Глициновые, ГАМК-А рецепторы
	Тормозящая	Пресинаптическое окончание	Уменьшение высвобождения медиаторов	Na ⁺ каналы, K _{op} каналы
		Постсинаптические рецепторы	Ослабление эффектов медиаторов	NMDA рецепторы, никотиновые рецепторы ацетилхолина
Нейронные сети		Нейронные цепи	Изменение долговременной потенциации/депрессии	Синаптическая пластичность
		Нейронная интеграция	Изменение ритмичности, согласованности	HCN каналы, K _{op} каналы, рецепторы ГАМК и т.д.
ЦНС		Неокортекс, гиппокамп, миндалина	Успокоение, амнезия	Медленные 1-медленные 4, δ-, α-, θ-, γ-ритмы, кросс-частотное сопряжение
		Таламус, ствол мозга (ретикулярная формация)	Бессознательное состояние	Потоковая энтропия γ-диапазона? Кросс-частотное сопряжение? Возможности кортикальной интеграции?
		Спинной мозг	Неподвижность	Таламическая деафферентация? Болевые рефлексы
Сердечно-сосудистая система		Миокард	Отрицательный инотропный	Сопряжение возбуждения и сокращения
		Проводящая система	Нарушение ритма	Потенциал действия
		Сосуды	Расширение сосудов	Прямая и непрямая регуляция тонуса сосудов

1. Местные анестетики

Местные анестетики обратимо снижают возбудимость чувствительных нервных окончаний и блокируют проведение афферентных импульсов в нервных стволах в зоне непосредственного применения, используются для устранения боли.

Первый препарат этой группы — кокаин, был выделен в 1860 г. Альбертом Ньюманом из листьев южноамериканского кустарника *Erythroxylon coca*. Ньюман, как многие химики прошлого, попробовал новое вещество на вкус и отметил онемение языка. Профессор Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга Василий Константинович Анреп в 1879г. подтвердил способность кокаина вызывать анестезию. В экспериментах на лягушках он обнаружил, что кокаин влияет «парализующим образом» на окончания чувствительных нервов. В. К. Анреп исследовал действие кокаина на себе: инъекция кокаина в дозе 1 — 5 мг под кожу сопровождалась полной анестезией — укол булавкой, прижигание тлеющей спичкой не вызывали боли. Аналогичный эффект наблюдался при закапывании раствора кокаина в глаз и нанесении его на слизистую оболочку языка.

Местные анестетики классифицируют на сложные эфиры (анестезин, дикаин, новокаин) и замещенные амиды (лидокаин, тримекаин, бупивакаин). Местные анестетики — сложные эфиры подвергаются гидролизу псевдохолинэстеразой крови и действуют в течение 30 — 60 мин. Их эффект пролонгируют антихолинэстеразные средства (прозерин). Продукт

гидролиза — п-амино-бензойная кислота ослабляет бактериостатическое влияние сульфаниламидов. Замещенные амиды кислот инактивируются монооксигеназной системой печени в течение 2 — 3 ч. Бупивакин вызывает местную анестезию продолжительностью 3 — 6 ч, после ее прекращения длительно сохраняется анальгетический эффект.

С точки зрения практического применения анестетики подразделяют на следующие группы:

1. Средства, применяемые для поверхностной (терминальной) анестезии: Кокаин, Дикаин, Анестезин, Пиромекаин
2. Средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии: Новокаин, Бупивакаин
3. Средства, применяемые для всех видов анестезии: Лидокаин, Тримекаин

Механизм действия

Местные анестетики представляют собой третичные азотистые основания. Они состоят из гидрофильной и липофильной частей, соединенных эфирной или амидной связями. Механизм действия определяет липофильная часть, имеющая ароматическую структуру. Для нанесения на слизистые оболочки и кожу и парентерального введения применяют водные растворы хлористоводородных солей местных анестетиков. В слабощелочной среде тканей ($pH=7,4$) соли гидролизуются с освобождением оснований. Основания местных анестетиков растворяются в липидах мембран нервных окончаний и стволов, проникают к внутренней поверхности мембраны, где превращаются в ионизированную катионную форму.

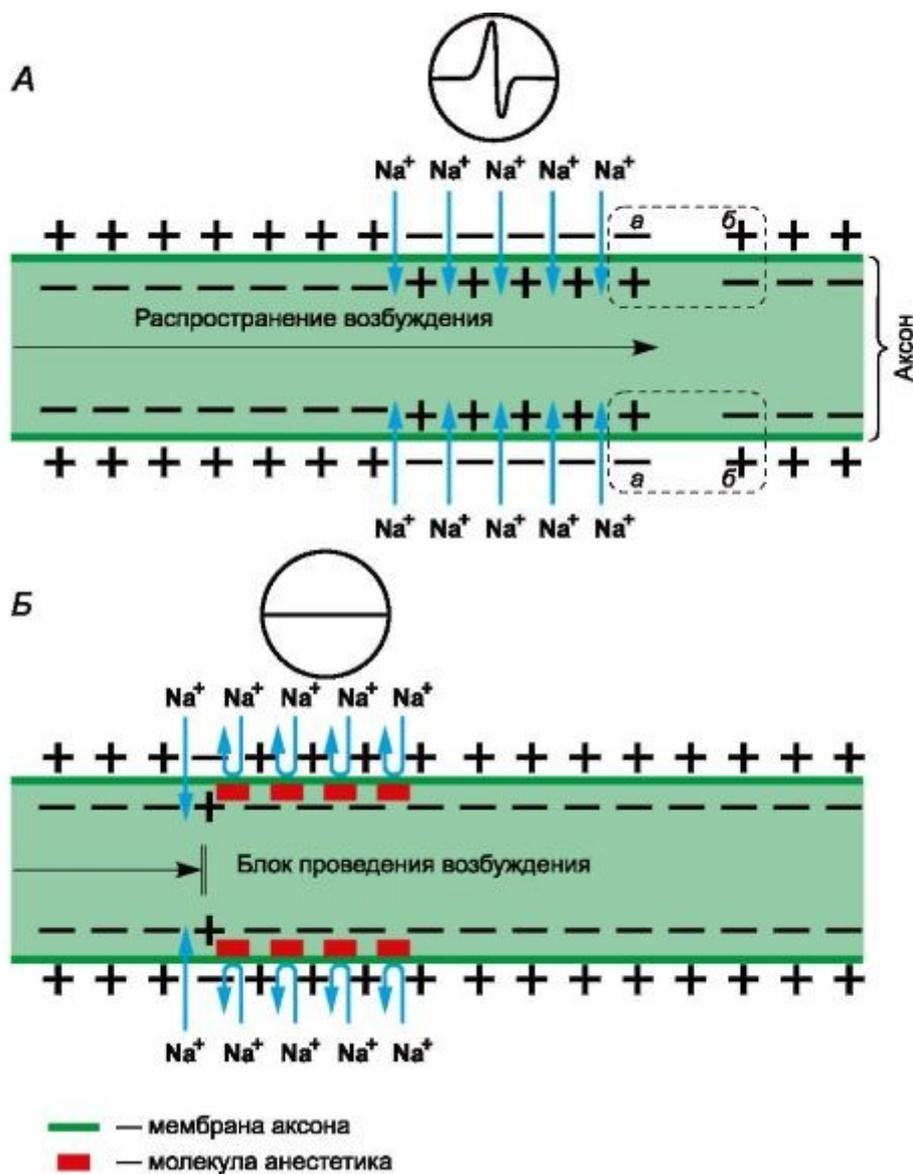


Рисунок 1

| Механизм действия местных анестетиков

Рецепторы для местных анестетиков локализованы в S6-сегменте IV домена внутриклеточной части натриевых каналов. Связываясь с рецепторами, катионы местных анестетиков пролонгируют инактивированное состояние натриевых каналов, что задерживает развитие следующего потенциала действия. Местные анестетики не взаимодействуют с закрытыми каналами в период потенциала покоя. Таким образом, в зоне нанесения местных анестетиков не развиваются потенциалы действия, что сопровождается блоком проведения нервных импульсов. Избирательное влияние местных анестетиков на чувствительные афферентные нервы обусловлено генерацией в них длительных (более 5 мс) потенциалов действия с высокой частотой.

В первую очередь местные анестетики блокируют безмиелиновые С и миелиновые Аδ и Аβ волокна (афферентные пути, проводящие болевые и температурные раздражения; вегетативные нервы). На волокна, окруженные миелиновой оболочкой, местные анестетики действуют в области перехватов Ранвье. Толстые миелиновые волокна (афферентные пути, проводящие тактильные раздражения; двигательные нервы) слабее реагируют на местные анестетики. Кроме того, устойчивость двигательных нервов к анестезии обусловлена низкочастотными короткими (менее 5 мс) потенциалами действия.

В очаге воспаления в условиях ацидоза нарушаются диссоциация хлористоводородных солей местных анестетиков и образование их свободных липидорастворимых оснований, поэтому обезболивающее влияние утрачивается. Например, местная анестезия может оказаться неэффективной при удалении зуба в случае тяжелого периодонтита.

2. Общие анестетики

2.1. Ингаляционные анестетики

2.1.1 Летучие жидкости

Теории механизма действия общих анестетиков

Эффекты ингаляционных анестетиков не могут быть объяснены одним молекулярным механизмом. Скорее всего многокомпонентное действие каждого анестетика реализуется через множество мишеней. Тем не менее, эти эффекты сходятся на ограниченном числе изменений, лежащих в основе физиологических эффектов. На данный момент существуют липидная и белковая теории анестезии, но ни одна из них пока не описывает последовательность событий, происходящих от взаимодействия молекулы анестетика и ее мишеней до физиологических эффектов.

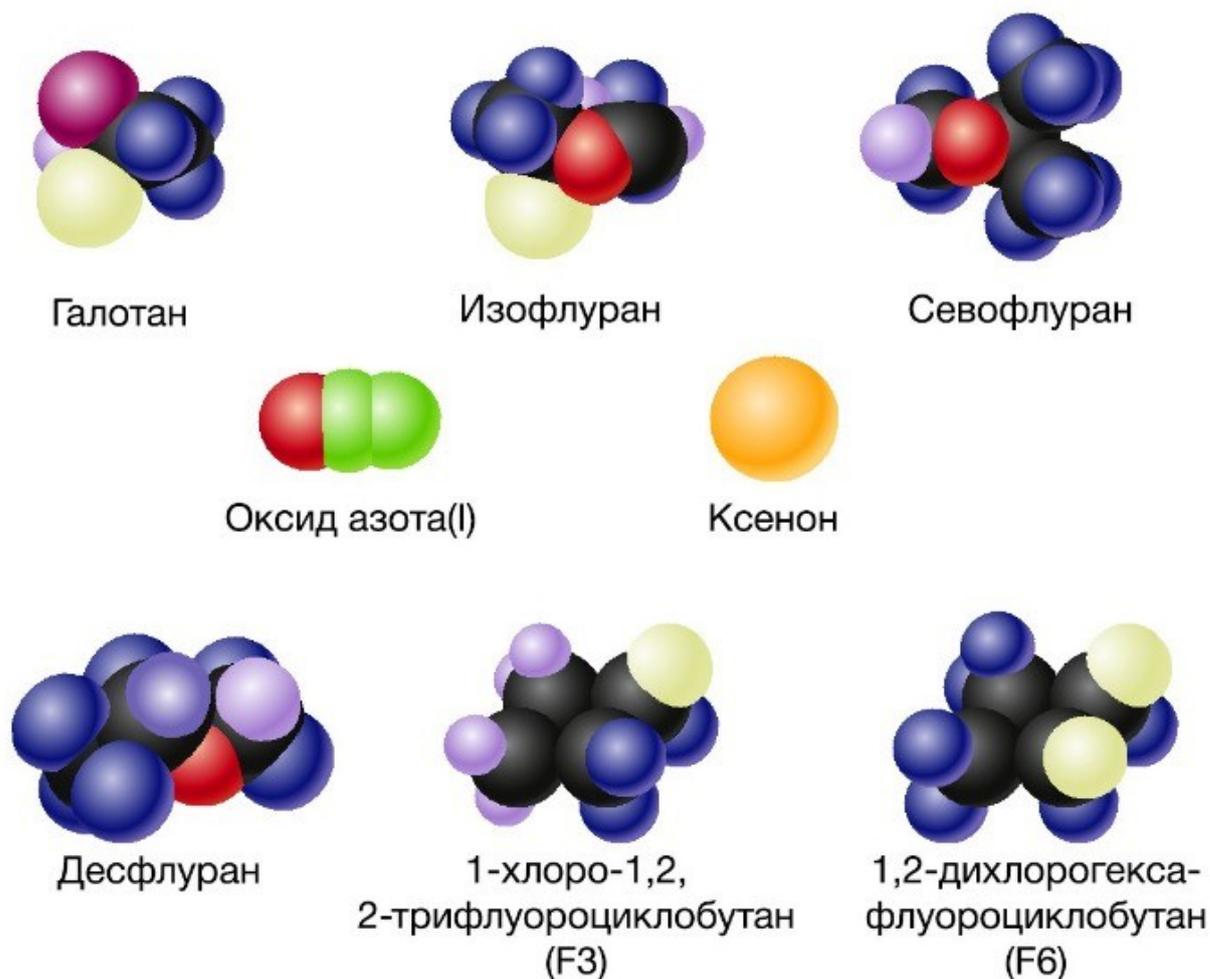


Рисунок 2 | Ингаляционные анестетики

Активность ингаляционных анестетиков оценивают по минимальной альвеолярной концентрации (МАК). Доза, создающая 1 МАК, предотвращает у половины пациентов движения в ответ на хирургическое вмешательство. Сила общих анестетиков коррелирует с их растворимостью в жирах, что говорит о важности взаимодействия с гидрофильными мишенями. В частности, обнаружение связи между силой анестетика и его липофильностью (правило Мейер-Овертона) дало начало липидной теории механизма действия анестетиков. Липидная теория анестезии утверждает, что анестетики растворяются в двойном липидном слое биологических мембран и вызывают анестезию, достигая критической концентрации в мембране. Наиболее усложненные версии липидной теории требуют, чтобы молекулы анестетиков вызывали пертурбацию (изменение свойств) мембраны.

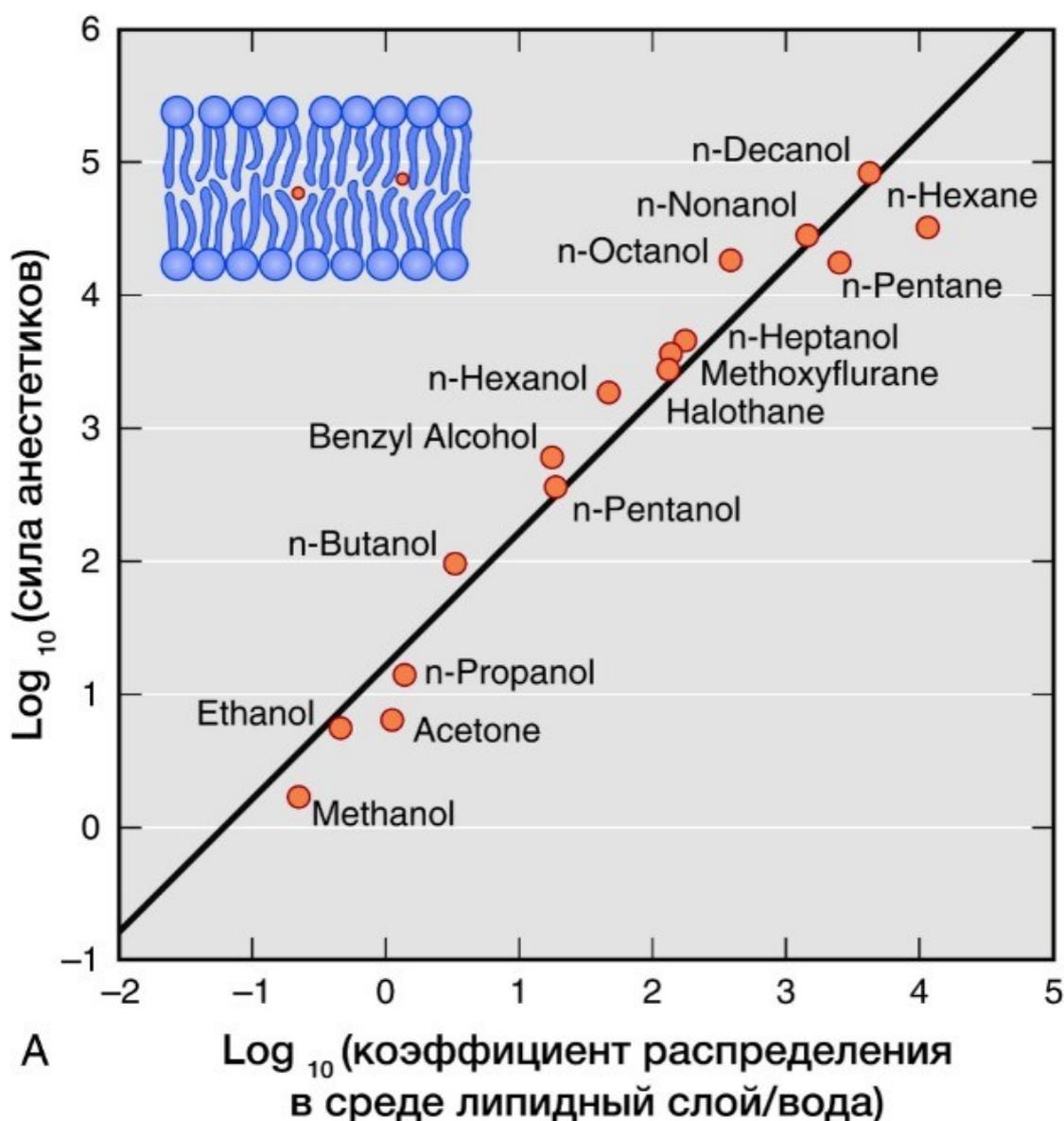


Рисунок 3 | Правило Мейер-Овертона

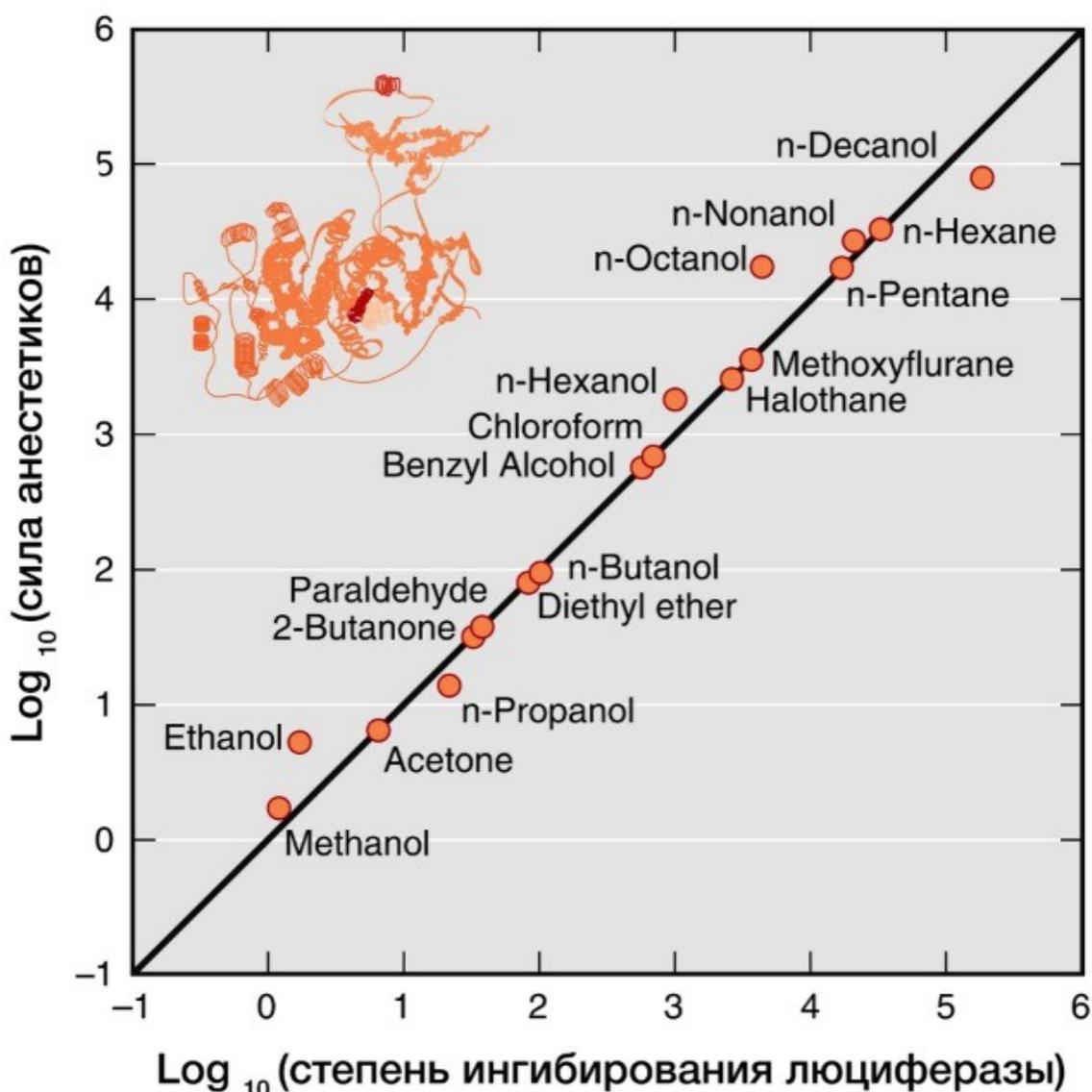


Рисунок 4 | В 20 веке было показано, что сила общих анестетиков коррелируют с их способностью ингибировать активность растворимого фермента люциферазы, который физиологически не является мишенью анестетиков, но служит в качестве безлипидной модели белковой молекулы для связывания анестетика.

Современные факты позволяют утверждать, что белки в большей степени, чем липиды, являются молекулярными мишенями для действия анестетиков. Взаимодействие анестетиков с гидрофобными участками белков также объясняет правило Мейер-Овертона. Прямое взаимодействие молекул анестетиков с белками позволяет объяснить исключения из этого правила, так как любые участки связи с белком определяются как размером и формой молекулы, так и растворимостью. Многочисленные физические методы (рентгенодифракция, ЯМР-спектроскопия) подтверждают, что общие анестетики действуют путем непосредственного связывания с амфифильными полостями белковых молекул, а размер связанного участка объясняет эффект «обрубания» свойства (более длинные спирты теряют свойства анестетика).

Механизм действия

Таким образом, общие анестетики изменяют физико-химические свойства липидов мембран нейронов и нарушают взаимодействие липидов с белками ионных каналов. При этом уменьшается транспорт в нейроны ионов натрия, сохраняется выход менее гидратированных ионов калия, в 1,5 раза возрастает проницаемость хлорных каналов, управляемых ГАМК-А рецепторами. Итогом этих эффектов становится гиперполяризация с усилением процессов торможения. Общие анестетики подавляют вход в нейроны ионов кальция, блокируя Н-холинорецепторы и NMDA-рецепторы глутаминовой кислоты; снижают подвижность Ca^{2+} в мембране, поэтому препятствуют кальций-зависимому выделению возбуждающих нейромедиаторов. Наиболее чувствительны к действию общих анестетиков полисинаптические системы ЦНС — кора больших полушарий (10^{13} – 10^{14} синапсов), таламус, ретикулярная формация, спинной мозг. К наркозу устойчивы дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга.

Летучие ингаляционные анестетики:

- постсинаптически усиливают тормозящую передачу путем потенцирования лиганд-управляемых ионных каналов, активируемых ГАМК и глицином;
- экстрасинаптически путем усиления ГАМК-рецепторов и ионных токов утечки;
- пресинаптически за счет повышения базального высвобождения ГАМК.

Ингаляционные анестетики подавляют возбуждающую синаптическую передачу путем снижения высвобождения глутамата и постсинаптически путем ингибирования ионотропных глутаматных рецепторов. Парализующий эффект местных анестетиков включает действие на спинной мозг, в то время как седация/наркоз и амнезия включают супраспинальные механизмы памяти, сна и сознания.

2.1.2. Газовый наркоз

В анестезиологии широко применяют ингаляционный газовый анестетик азота закись (N_2O). В конце 1980-х гг. в зарубежную анестезиологическую практику вошел инертный газ ксенон.

Азота закись представляет собой бесцветный газ характерного запаха, хранится в металлических баллонах под давлением 50 атм в жидком состоянии, не горит, но поддерживает горение. Ее смеси с анестетиками группы летучих жидкостей в определенных концентрациях взрывоопасны. В субнаркологических концентрациях (20 — 30 %) азота закись вызывает эйфорию (веселящий газ) и сильную анальгезию. В концентрации 20 % обеспечивает обезболивание в такой же степени, как 15 мг морфина. Закись азота на ГАМК-А рецепторы не влияет. Используется только в комбинациях, так как МАК составляет 104 %.

Инертный газ ксенон считают лучшей альтернативой азота закиси, так как он обладает более выраженным наркотическим действием, индифферентностью и экологической безопасностью. Способность ксенона вызвать наркоз была открыта в связи с практикой глубоководных погружений и развитием гипербарической физиологии. Ксенон бесцветен, не горит и не обладает запахом, при соприкосновении со слизистой оболочкой рта создает на языке ощущение горьковатого металлического вкуса. Отличается низкой вязкостью и высокой растворимостью в липидах, выводится легкими в неизменном виде. Разработана технология ксенонсберегающей анестезии с включением минимального

потока и системы рециклинга для повторного многократного использования газа. Такая технология успешно решает важную в практическом отношении проблему дефицита и дороговизны ксенона. В механизме наркозного эффекта ксенона имеют значение блокада циторецепторов возбуждающих нейромедиаторов — Н-холинорецепторов, NMDA-рецепторов глутаминовой кислоты, а также активация рецепторов тормозящего нейромедиатора глицина. При взаимодействии с циторецепторами ксенон выступает как протонсвязывающий кластер и образует комплексы с катионами HCO^+ , NH_2^+ , HNCH^+ . Ксенон проявляет свойства антиоксиданта и иммуностимулятора, снижает выделение гидрокортизона и адреналина из надпочечников.

2.2. Неингаляционные (внутривенные) наркозные средства подразделяют на три группы:

Препараты короткого действия (3 — 5 мин)

- пропанидин (эпонтол, сомбревин)
- пропофол (диприван, рекофол)

Препараты средней продолжительности действия (20 — 30 мин)

- кетамин (калипсол, кеталар, кетанест)
- мидазолам (дормикум, флормидал)
- гексенал (гексобарбитал-натрий)
- тиопентал-натрий (пентотал)

Препараты длительного действия (0,5 — 2 ч)

- натрия оксибутират

A BRIEF SUMMARY OF INTRAVENOUS ANAESTHETICS

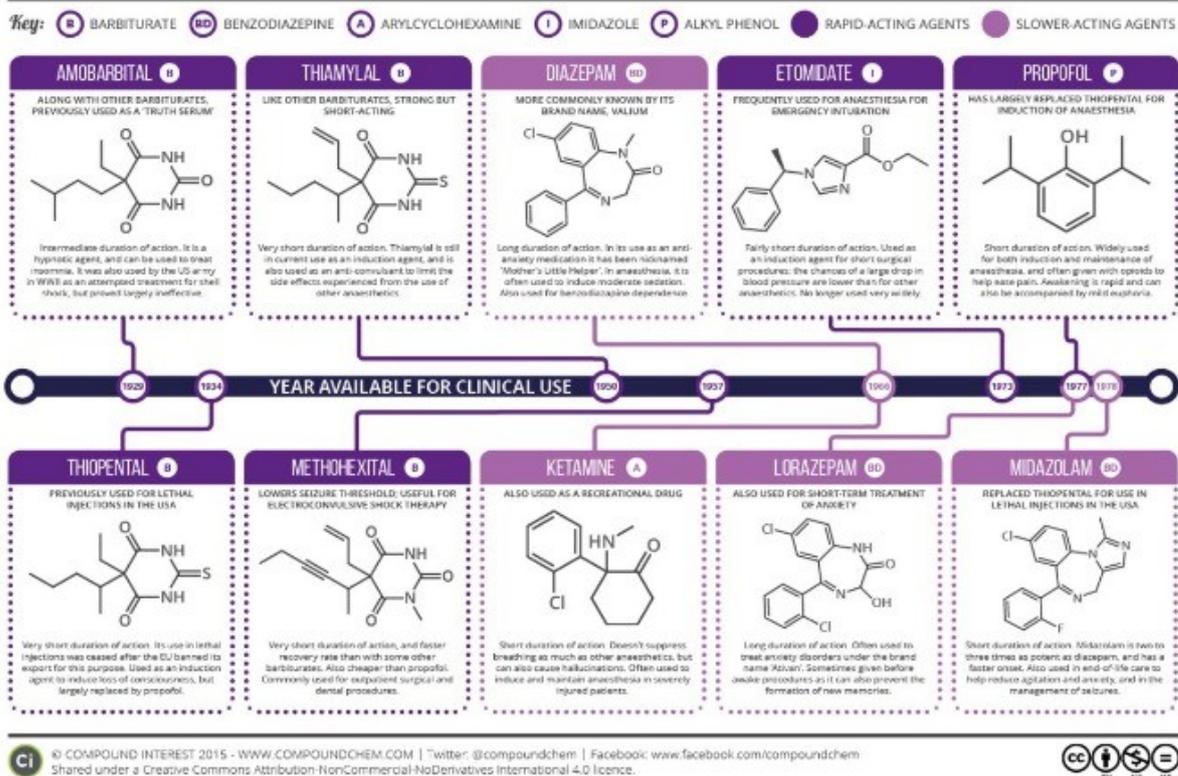


Рисунок 5 | Общие анестетики для внутривенного введения

Механизм действия

Наиболее широко используемым внутривенным анестетиком является пропофол. Его механизм действия связан с увеличением хлорной проводимости ГАМК рецепторов.

Метогекситал по скорости наступления и выхода из наркоза близок к пропофолу.

Барбитураты использовались для анестезии до введения в практику пропофола. Тиопентал вызывает быстрое наступление и быстрый выход из наркоза при разовом введении, но он быстро накапливается при повторном или пролонгированном введении и таким образом замедляет выход из анестезии. Барбитураты являются лигандами барбитуратных рецепторов. В малых дозах они аллостерически усиливают действие ГАМК на ГАМК A-рецепторы. При этом удлиняется открытое состояние хлорных каналов, возрастает вход в нейроны анионов хлора, развиваются гиперполяризация и торможение. В больших дозах барбитураты прямо повышают хлорную проницаемость мембран нейронов. Кроме того, они тормозят высвобождение возбуждающих медиаторов ЦНС — ацетилхолина и глутаминовой кислоты, блокируют AMPA-рецепторы (квисквалатные рецепторы) глутаминовой кислоты. Барбитураты обладают церебропротективными свойствами и могут быть использованы с такой целью.

Бензодиазепины используются в основном как анксиолитики и для седации с сохранением сознания. Все бензодиазепиновые рецепторы аллостерически усиливают кооперацию ГАМК с ГАМК A-рецепторами, что сопровождается повышением хлорной проводимости нейронов, развитием гиперполяризации и торможения. Реакция с бензодиазепиновыми

рецепторами происходит только в присутствии ГАМК. Ремимазолам - самый молодой бензодиазепин, имеет очень короткое время действия из-за быстрой нейтрализации эстеразами плазмы.

Кетамин химически является производным фенциклидина. Синаптические механизмы действия кетамина многообразны. Он является неконкурентным антагонистом возбуждающих медиаторов головного мозга глутаминовой и аспарагиновой кислот в отношении NMDA-рецепторов. Эти рецепторы активируют натриевые, калиевые и кальциевые каналы мембран нейронов. При блокаде рецепторов нарушается деполяризация. Кроме того, кетамин стимулирует освобождение энкефалинов и β -эндорфина; тормозит нейрональный захват серотонина и норадреналина. Последний эффект проявляется тахикардией, ростом АД и внутричерепного давления. Кетамин расширяет бронхи. При выходе из кетаминowego наркоза возможны бред, галлюцинации, двигательное возбуждение (эти нежелательные явления предупреждают введением дроперидола или транквилизаторов). Важным терапевтическим эффектом кетамина является нейропротективный. Как известно, в первые минуты гипоксии мозга происходит выброс возбуждающих медиаторов — глутаминовой и аспарагиновой кислот. Последующая активация NMDA-рецепторов, увеличивая во внутриклеточной среде концентрацию ионов натрия и кальция и осмотическое давление, вызывает набухание и гибель нейронов. Кетамин как антагонист NMDA-рецепторов устраняет перегрузку нейронов ионами и связанный с этим неврологический дефицит.

Самым новым внутривенным анестетиком является дексмететомидин. Это высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов с седативными, симпатолитическими, снотворными и анальгетическими эффектами. Его основное действие - в качестве агониста на α_2 рецепторы в голубом пятне.

Источники:

1. Теории механизма действия
- https://en.wikipedia.org/wiki/Theories_of_general_anaesthetic_action и <http://www.esus.ru/php/content.php?id=744>
2. Венгеровский А.И., Лекции по фармакологии для врачей и провизоров 2007
3. Харкевич, Фармакология изд. 10
4. Miller's anesthesia / [edited by] Ronald D. Miller ; associate editors, Neal H. Cohen, Lars I. Eriksson, Lee A. Fleisher, Jeanine P. Wiener-Kronish, William L. Young. — Eighth edition. 2015