Оглавление

Введение

Глава 1. Местные анестетики

## 1.1 Понятие местных анестетиков

1.2 Использование дикаина, ксикаина, маркаина, новокаина, совкаина, тимекаина в анестезиологической практике, их предназначение

.3 Виды местной анестезии

Глава 2 Связь между химической формулой и действием

.1 Образование связи между химической формулой и действием местных анестетиков

.2 Механизм анестезирующего эффекта

Заключение

Список литературы

Приложения

Введение

Актуальность темы выпускной квалификационной работы «Местные анестетики» заключается в том, что местные анестезирующие средства имеют огромное значение для организма человека. В последнее время участились несчастные случаи, сопровождающиеся причинением вреда здоровью. Естественно при этом человек испытывает сильные болевые ощущения. И без применения местных анестетиков здесь просто не обойтись. Они способствуют устранению при местном применении возбудимости периферического рецепторного аппарата нервной системы (чувствительные нервные волокна и их окончания, корешки спинномозговых нервов). Особенно велика их роль в подавлении чувствительности только при их непосредственном воздействии на ткани. При резорбтивном действии их анестезия не развивается.

Теоретическое значение данной выпускной квалификационной работы заключается в том, что в ней ясно показано, как различные рецепторы, ввиду их неодинаковой чувствительности к местным анестетикам, выключаются в определённой последовательности. В первую очередь, исчезает болевая чувствительность, затем обонятельная, вкусовая, температурная и, наконец, тактильная. Нервные волокна точно так же обладают разной чувствительностью к анестетикам. Проведение импульсов по чувствительным волокнам прекращается раньше и при меньших концентрациях анестетиков, чем по двигательным.

Выбор темы данной дипломной работы обусловлен тем, что в ней особенно остро обозначены проблемы, касающиеся применения местных анестезирующих средств, правильной дозы и концентрации. Неправильная доза введения местных анестетиков влечёт за собой возникновение аллергических реакций. Подобные реакции встречаются наиболее часто. Но кроме введения дозы неточной пропорции аллергические реакции могут быть вызваны самим фактом введения анестетиков. Таким образом, это психологическая реакция человека, не зависящая от него самого и не имеющая отношения к составу вводимого препарата. Естественно, проблема обезболивания без неблагоприятных последствий напрямую имеет немаловажное значения для каждого человека, так как от правильности введения анестезирующего средства в необходимой пропорции зависит хорошее самочувствие и полное отсутствие болевых ощущений.

Практическая значимость дипломной работы состоит в связи химической формулы местных анестетиков с её действием. То есть все местные анестетики, которые широко используются в различных отраслях медицины, имеют идентичную химическую структуру, включающую в себя три главных компонента: липофильное ароматическое кольцо, промежуточную углеродную цепь и вторичную или третичную гидрофильную аминогруппу. Их природа действия на нервную ткань, ввиду её сложности, окончательно ещё не установлена. Известно, что они вызывают обратимую денатурацию белков или, напротив, препятствуют коагуляции белковых коллоидов, изменяют проницаемость клеточных мембран, снижают потребление кислорода и образование углекислоты, тормозят образование медиаторов (ацетилхолина и симпатина); последние эффекты обусловлены специфическим торможением синтеза лимонной кислоты в цикле трикарбоновых кислот. Данная выпускная квалификационная работа имеет свою цель и задачи.

Целью работы является разработка главных методик, характеризующих действие ряда местных анестетиков на организм человека, определение методологического подхода к обеспечению проведения испытаний для целей химико-токсикологического анализа местных анестетиков, чтобы в дальнейшем было возможным прогнозировать последствия от применения местных анестетиков для человека во время операций широкомасштабного характера или при обычном обезболивании. Для достижения поставленной цели в данной выпускной квалификационной работе необходимо решить следующие задачи:

разработка и определение главных методик действия местных анестезирующих средств с учётом установления правильного объёма терапевтических и токсических концентраций, безопасных для человека;

определение основного направления действия группы местных анестетиков на основе химико-токсического анализа;

проведение сравнительного анализа государственного стандарта по отношению к методам химико-токсического исследования;

определение основных направлений реализации процедуры контроля при проведении химико-токсикологического анализа для выработки рекомендаций по его дальнейшему обеспечению;

определение химических и физических свойств местных анестетиков;

выявление действия механизма анестезирующего эффекта;

установление и определение предмета и объекта данной выпускной квалификационной работы.

Научная новизна темы заключается в точной разработке методологического подхода по определению последовательности процедур, позволяющих проводить оценку точности применения местных анестетиков в строго установленных пропорциях. Обоснована необходимость в проведении ряда испытаний местных анестетиков перед непосредственным применением их для обезболивания организма. Практическая значимость выполненной работы позволяет принимать научно-обоснованные решения для дальнейшего исследования и определения методов реализации требований по проведению химико-токсикологических исследований, способствующих повышению качества и обеспечению достоверности результатов испытаний.

Объект исследования темы выпускной квалификационной работы являются непосредственно местные анестетики. Предмет исследования - механизм действия анестезирующего эффекта местных анестетиков. Система ряда испытательных лабораторий стоит перед необходимостью разрешения проблем в области применения целого ряда местных анестетиков и возможностью избежать побочных эффектов, в результате которых может возникнуть прямая угроза для жизни и здоровья человека. Создавая основные пути решения этих проблем, посредством принятия различных профилактических мер, научно-исследовательские лаборатории, как бы они не стремились, на сегодняшний день, не могут обеспечить решение данной проблемы в полном объёме. Если попытаться обобщить механизм действия местных анестетиков на организм, то можно определить основные пути решения существующих проблем, касающихся, прямым образом, безопасности человека во время принятия местных анестетиков, способных вызвать побочные эффекты.

Выпускная квалификационная работа на тему: «Местные анестетики. Связь между химической формулой и действием. Механизм анестезирующего эффекта» основана на главных методах исследования. Среди них можно выделить наиболее значимые: метод наблюдения, сравнительного анализа и синтеза, моделирования, классификации. Использование этих методов направлено на всестороннее и комплексное изучение основных проблем, возникающих в сфере применения местных анестетиков. Метод наблюдения позволяет познать объективный мир местных анестетиков. Метод сравнительного анализа проводит сравнительные характеристики ряда местных анестетиков, и сравнивает их действие на организм человека. Метод синтеза соединяет ранее выделенные свойства местных анестетиков в единый процесс. Моделирование изучает объект (оригинал) путём создания и исследования его копии (модели). Одним словом, тщательно изучается сам оригинал местного анестетика, а в последующем, составляются его копии, имеющие немаловажное значение при обезболивании. Классификация подразделяет местные анестетики на различные виды, особым образом, выделяет какие-либо свойства, присущие тому или иному анестетику.

В процессе осуществления научно-практического исследования местных анестетиков и их роли при обезболивании использовались материалы законодательства Российской Федерации: Постановление Правительства Российской Федерации от 9 августа 2009 г. № 583 «О полном перечне всех зарегистрированных в России лекарственных средств», Федеральный закон от 30.11.2011 г. № 369 «Об обязательном медицинском страховании», Федеральный закон № 501 от 31.12.2014 г. «О наркотических средствах и психотропных веществах» и т.д. В качестве теоретической основы использовались труды российских учёных и практиков, раскрывающие ряд проблем в применении ряда местных анестетиков. В частности, можно выделить труды: Прянишниковой Н.Т., Шарова Н.А. «Тримекаин. Фармакология и клиническое применение».// Медгиз. 2010 г., Щелкунова В.С. «Перидуральная анестезия.// М.2010., Дубова М.Д. «Местное обезболивание в медицинской практике».// Медицина, Санкт-Петербург. Отд. 2011., Кабилова Н.М. «Оценка боли и обезболивания в экспериментальной и клинической стоматологии.// Стоматология, 2012 г.№-1, с. 109-112 и т.д. и интернет-ресурсы.

Глава 1. Местные анестетики

## .1 Понятие местных анестетиков

Местные анестетики - фармакологические препараты, обладающие способностью обратимо блокировать генерацию и проведение потенциала по нервным окончаниям, тем самым, вызывая обратимое выключение чувствительности или обезболивание на сравнительно небольшом, ограниченном участке тела в результате сенсорной, моторной и вегетативной блокад. Широкое использование местных анестетиков в клинической практике обусловлено их значительными преимуществами по сравнению с общими анестетиками и анальгетиками, высокой эффективностью, простотой использования, доступностью и хорошей переносимостью. Боль, как и всякое другое ощущение, связана с нервной системой. Она всегда мучительна, угнетает психику человека, лишает сна, делает его неработоспособным, слабым и беспомощным. Вместе с тем, чувство боли предупреждает человека о грозящей опасности, сообщает организму, что если раздражение, вызвавшее его, не будет устранено, то непосредственно могут наступить несовместимые с жизнью изменения в тканях и организме в целом. Испытывая боль, организм защищается от опасности, принимает меры к её устранению. Одним словом, боль сигнализирует о болезни, предупреждает о возникшем расстройстве в деятельности того или иного органа, в целом организме. Она помогает врачу распознать заболевание и избрать необходимый путь лечения. Боль приносит пользу вначале, когда она сигнализирует об опасности. А когда же сигнал принят и опасность устранена, становится ненужной. Отметим, что при появлении болевых ощущений немаловажное значение принадлежит местным анестетикам.

Проанализировав научные труды Дубова М.Д. «Местное обезболивание в медицинской практике», необходимо выделить, что особо велико влияние местных анестетиков на центральную нервную систему. Прежде всего, оно состоит в том, что местные анестетики легко проникают через ГЭБ, вызывая стимуляцию центральной нервной системы, а с превышением доз - её депрессию. На мой взгляд, выраженность ответных эффектов центральной нервной системы выступает с концентрацией ЛС в крови. Ведь непосредственно в так называемых терапевтических концентрациях анестетика в плазме наблюдаются минимальные эффекты. Малые симптомы токсичности проявляются в виде онемения языка и кожи вокруг рта, которые могут сопровождаться звоном в ушах, нистагмом и головокружением. Продолжающийся рост концентрации анестетика в плазме вызывает возбуждение центральной нервной системы в виде беспокойства и тремора. Эти симптомы свидетельствуют о близости концентрации ЛС к токсическому уровню, который проявляется судорогами, комой и остановкой кровообращения и дыхания.

По М.Д. Дубову: «Эффект местного анестетика зависит от его молекулярной массы, степени диссоциации, растворимости в липидах, прочности связывания с белками, а так же особенностей строения различных нервных структур». Местные анестетики выключают ощущения боли в ограниченной области, блокируют нервную проводимость. Они действуют на любую часть нервной системы и на любые виды нервных волокон. Контактируя с нервным стволом, местные анестетики приводят к моторному и сенсорному параличу в иннервируемых областях. Многие вещества приводят к блокаде нервной проводимости, но при этом вызывают необратимые повреждения нервных клеток. Местные анестетики, воздействуя на нервные клетки, блокируют их функциональную активность только на определённое время, в дальнейшем же их функция вновь нормализуется. В первую очередь, механизм действия анестетиков заключается в том, что они обратимо блокируют проводимость нерва, если в достаточном количестве вводятся вблизи него (проводниковая анестезия). А также происходит блокирование проведения импульса по нервному волокну. Местные анестетики обладают выраженным резорбтивным действием. В настоящее время имеется около 30 местных анестетиков, из них в широкой клинической практике используется не более 10 препаратов, обладающих высокой эффективностью и низкой токсичностью.

По Мартову В.М.: «Нервные волокна делятся на миелиновые (тип А и В) и безмиелиновые (тип С). А-волокна - самые крупные, выполняют моторную или соматосенсорную функцию и В-волокна - это преганглионарные волокна вегетативной нервной системы, как симпатической, так и парасимпатической. С-волокна не имеют миелиновых оболочек, могут быть соматическими и вегетативными». Соматические С-волокна служат для проведения болевой и температурной чувствительности, вегетативные - выступают как постганглионарные эфферентные или автономные эфферентные. Не имея миелиновых оболочек и узлов Рантье, С-волокна легче всего поддаются блокаде, поскольку их мембрана доступна на всем протяжении. Как правило, чем тоньше нервное волокно, тем больше его чувствительность к местным анестетикам. Миелиновые нервные волокна блокируются быстрее безмиелиновых волокон того же диаметра. Миелиновые нервные волокна окружены оболочкой, формируемой специальными клетками. Эта оболочка имеет разрывы, или так называемые узлы Рантье, где мембрана нервного волокна контактирует с окружающей средой. Здесь группируется множество потенциал зависимых ионных каналов. Передача нервного импульса осуществляется как бы по цепочке от узла к узлу. Это увеличивает скорость проведения импульса и снижает его энергетическую цену, поскольку сопровождается меньшими нарушениями ионного равновесия.

На мой взгляд, мелкие, чувствительные волокна выключаются, в первую очередь. Ведь, чтобы нервная проводимость легче блокировалась на коротком расстоянии, эти волокна должны иметь более длительный потенциал действия, это будет способствовать связыванию большего количества местного анестетика. Клинически потеря функции нерва развивается в следующем порядке - потеря болевой, температурной, контактной, проприоцептивной чувствительности, а затем и тонуса скелетных мышц. Из-за такой разной чувствительности к местным анестетикам возможно проведение дифференцированной блокады.

Особое внимание следует уделить влиянию местных анестетиков на сердечно-сосудистую систему. Пащук А.Ю. считает, что: «Местные анестетики вызывают периферическую артериолярную дилатацию и депрессию миокарда. Концентрация в плазме лидокаина, составляющая от 2 до 5 мкг/мл, вызывает слабую периферическую вазодилатацию, отсутствие или минимальные изменения сократимости, диастолического объёма и СВ.» Это говорит нам о том, что лидокаин в концентрации от 5 до 10 мкг/мл прогрессивно ухудшает сократимость миокарда, повышает диастолический объём и снижает СВ. При концентрациях свыше 10 мкг/мл возникает депрессия ОПСС и значительное снижение сократимости миокарда, которые приводят к глубокой гипотензии. Сердечнососудистые эффекты местных анестетиков обычно не проявляются при большинстве регионарных анестезий, если не происходит случайной внутрисосудистой инъекции, когда создаётся высокая концентрация в крови. Такая ситуация характерна для эпидурального введения анестетиков, как результат абсолютной или относительной передозировки. Некоторые местные анестетики обладают антиаритмическим эффектом на сердце. Прокаин увеличивает рефрактерный период, повышает порог возбудимости и увеличивает время проведения. Хотя прокаин не используется как антиаритмическое ЛС, прокаинамид сохраняет популярность в лечении нарушений сердечного ритма.

Проанализировав вышеизложенные факты, отметим, что непосредственно местные анестетики могут влиять на нервно-мышечную проводимость и в определённых ситуациях потенцировать эффекты деполяризующих и недеполяризующих миорелаксантов. Кроме того, имеются единичные сообщения, связывающие развитие злокачественной гипертермии с использованием бупивакаина.

В заключение выделим, что вначале очень трудно было поверить в успех местного обезболивания при таких обширных операциях, как, например, резекция желудка, толстой кишки, повреждённой почки. Важно отметить, что при проведении таких операций, больной ни разу не вскрикивал и не жаловался на боль. А ведь операции этого характера нередко продолжались под местной анестезией несколько часов. Нередко их проводили на органах живота, таза и нижних конечностях под спинномозговой анестезией: обезболивающий раствор поступает в спинномозговой канал. Зная механизм действия анестетиков, можно сделать вывод, что латентное время распространения полной анестезии зависит и от фармакохимических свойств анестетика (прежде всего от способности к активной диффузии), в какой-то мере от вводимого количества и его концентрации.

.2 Использование дикаина, ксикаина, маркаина, новокаина, совкаина, тимекаина в анестезиологической практике, их предназначение

В настоящее время в анестезиологической практике используют, главным образом, дикаин, ксикаин, маркаин, новокаин, совкаин, тримекаин. Проанализировав материал «Виды местных анестетиков: [Электронный ресурс] // Интернет в медицинской деятельности. 2012-2014. http://www.anestetik.ru сделаем вывод о том, что ряд местных анестетиков, в частности таких, как дикаин используют только для поверхностной анестезии (обезболивания). При кератитах (воспалении роговицы /прозрачной оболочки глаза/) дикаин не применяют. В офтальмологической практике при надобности длительной анестезии используют плёнки глазные с дикаином. В каждой плёнке содержится,00075 (0,75 мг) дикаина. Дикаин также применяют для поверхностной анестезии в оториноларингологической практике при некоторых оперативных вмешательствах (прокол гайморовой пазухи, удаление полипов, конхотомия удаление нижней или средней носовой раковины, операция на среднем ухе). В связи с быстрым всасыванием дикаина слизистыми оболочками дыхательных путей надлежит проявлять большую осторожность при его использовании и тщательно следить за состоянием заболевшего. Детям до 10 лет анестезию дикаином не проводят. У малышей старшего возраста применяют не более 1-2 мл 0,5-1% раствора, у взрослых - до 3 мл 1% раствора (иногда достаточен 0,25-0,5% раствор) и лишь при абсолютной надобности - 2% или 3% раствор. К раствору дикаина (при отсутствии противопоказаний к применению сосудосуживающих веществ) прибавляют по 1 капле 0,1% раствора адреналина гидрохлорида на 1-2 мл дикаина. Высшие дозы дикаина для взрослых при анестезии верхних дыхательных путей - 0,09 г единоразовое применение (3 мл 3% раствора).

Местно анестезирующее действие ксикаина обусловлено блокадой вольтаж зависимых Na+-каналов, что препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению болевых импульсов по нервным волокнам. При местном применении расширяет сосуды, не оказывает местно-раздражающего действия. Эффект развивается через 1-5 минут после нанесения на слизистые оболочки или кожу и сохраняется 30-60 минут (аэрозоль для местного применения - 10-15 минут, гель для местного применения - 15-20 минут).

Анестетик длительного действия маркаина амидного типа, в 4 раза мощнее лидокаина. Обратимо блокирует проведение импульса по нервному волокну за счёт влияния на натриевые каналы, оказывает гипотензивное действие, замедляет ЧСС. При интракостальной послеоперационная блокаде анальгезия поддерживается в течение 7-14 ч. После однократного эпидурального введения в концентрации 5 мг/мл длительность эффекта составляет 2-5 ч, до 12 ч - при периферической блокаде нерва. Использование растворов в концентрации 2.5 мг/мл оказывает меньший эффект на двигательные нервы.

Новокаин - местно анестезирующее средство с умеренной анестезирующей активностью и большой широтой терапевтического действия. Являясь слабым основанием, блокирует Na+-каналы, препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению импульсов по нервным волокнам. Изменяет потенциал действия в мембранах нервных клеток без выраженного влияния на потенциал покоя. Подавляет проведение не только болевых, но и импульсов другой модальности. При всасывании и непосредственном сосудистом введении в ток крови снижает возбудимость периферических холинергических систем, уменьшает образование и высвобождение ацетилхолина из преганглионарных окончаний (обладает некоторым ганглиоблокирующим действием), устраняет спазм гладкой мускулатуры, уменьшает возбудимость миокарда и моторных зон коры головного мозга. При внутривенном введении оказывает анальгезирующее, противошоковое, гипотензивное и антиаритмическое действие (увеличивает эффективный рефрактерный период, снижает возбудимость, автоматизм и проводимость), в больших дозах может нарушать нервно-мышечную проводимость. Устраняет нисходящие тормозные влияния ретикулярной формации ствола мозга. Угнетает полисинаптические рефлексы. В больших дозах может вызывать судороги. Обладает короткой анестезирующей активностью (продолжительность инфильтрационной анестезии составляет от 30 минут до 1 часа). При внутримышечном введении новокаин является особенно эффективным у пожилых пациентов на ранних стадиях заболеваний, связанных с функциональными нарушениями центральной нервной системы (артериальная гипертензия, спазмы коронарных сосудов и сосудов мозга и др.). Главным образом, совкаин применяется для спинномозговой анестезии при операциях в брюшной полости, на мочеполовых органах, в области заднего прохода и на нижних конечностях.

Тримекаин является местно анестезирующим средством, оказывает антиаритмическое действие. Вызывает быстро наступающую продолжительную поверхностную, проводниковую, инфильтрационную, перидуральную и спинальную анестезию. Обладая достаточной лиофильностью, проникает через оболочку нервного волокна, связывается с рецепторами и нарушает процессы деполяризации. Оказывает более интенсивное и длительное действие, чем прокаин. Не вызывает местного раздражения тканей, относительно малотоксичный. По классификации антиаритмических ЛС относится к классу Ib. Антиаритмическая активность обусловлена стабилизацией мембран кардиомиоцитов и ингибированием «медленного» натриевого тока. Способствует выходу K+, подавляет автоматизм эктопических водителей ритма, укорачивает продолжительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода. Антиаритмическое действие тримекаина в 1,5 раза сильнее, чем у лидокаина, однако при желудочковой экстрасистолии у пациентов с острым инфарктом миокарда менее эффективен, чем лидокаин.

Подводя итог, важно отметить, что местные анестетики значительно различаются по способности проникать через слизистые оболочки, продолжительности действия, степени анестезирующей активности, токсичности, растворимости в воде и липидах, стабильности растворов. На мой взгляд, фармакологические свойства местных анестетиков определяются их лиофильностью (анестезирующая активность, диффузионная способность), способностью связываться с белками (длительность действия, токсичность) и константой диссоциации (диффузионная способность, начало действия). Скорость абсорбции зависит от способа и места введения (степень васкуляризации тканей), дозы (объём и концентрация раствора), способности вызывать вазодилатацию, связываться с тканями и лиофильности. Скорость абсорбции снижается при добавлении к раствору местных анестетиков сосудосуживающего средства (эпинефрин и др.).

Максимальная концентрация в крови местных анестетиков достигается через 10-30 минут после местного применения и через 1-5 минут после интрахеального или внутрисосудистого введения. Проникают через плацентарный барьер методом диффузии. Большинство местных анестетиков вызывают расширение кровеносных сосудов. Добавление к раствору местных анестетиков сосудосуживающего вещества (адреналин) уменьшает абсорбцию анестетика и пролонгирует его действие.

.3 Виды местной анестезии

Главная цель любого обезболивания (анестезии) - блокирование болевых ощущений во время манипуляций и операций. Сергеев П.В. полагал, что: «Анестезия - уменьшение чувствительности тела или его части плоть до полного прекращения восприятия информации об окружающей среде и собственном состоянии». Изучив его научный труд, сделаем вывод о том, что анестезия возникает при нарушении восприятия или передачи чувствительного нервного импульса на разном уровне:

поражение чувствительных рецепторов;

поражение чувствительных нервов;

поражение головного мозга, нарушающее восприятие нервных импульсов;

психические заболевания, мешающие правильно интерпретировать информацию, которую головной мозг принял от чувствительных рецепторов, например, истерия.

Различают следующие виды анестезии: аппликационную, инфильтрационную, проводниковую, интралигаментарную, поверхностную (местную), региональную анестезию, спинномозговую, общее обезболивание и каудальную анестезию. Аппликационная анестезия - в основном используется для обезболивания слизистой при незначительных вмешательствах (например, вкалывание иглы). Для этого используются гели или спреи (лидокаин 10 %, бензокаин 20 %). Анестезия наступает через 2-3 минуты.

Инфильтрационная анестезия - при этой анестезии анестетик вводится под слизистую или кожу, следовательно, обезболивает небольшой участок. В стоматологии, например, с помощью такого способа можно обезболить слизистую, надкостницу, зубы (на верхней челюсти у взрослых, на обеих - у детей).

Проводниковая анестезия - позволяет обезболить большой участок при малых дозах анестетика. Для этого создаётся депо анестетика непосредственно у нерва (при входе в кость или при выходе из неё), зону иннервации которого необходимо обезболить.

Интралигаментарная анестезия - с помощью этой анестезии анестетик вводят в круговую связку зуба (на 1 зуб 2-4 инъекции, каждая по 0,2 мл).

Поверхностная анестезия является одной из разновидностей местной анестезии. Синонимы поверхностной анестезии: аппликационная анестезия, топическая анестезия, анестезия «поверхности органа». Поверхностная анестезия представляет собой пропитывание слизистой оболочки или кожи местно-анестезирующим лекарственным препаратом.

Механизм действия поверхностной анестезии заключается в проникновении местного анестетика в глубокие слои кожи или слизистой оболочки, что вызывает нарушение функции нервных рецепторов и волокон, в конечном итоге приводящее к блокированию восприятия боли и других ощущений. Техника поверхностной анестезии очень проста и заключается в нанесении (наложении, распылении) анестезирующего средства на участок кожи или слизистой оболочки, обезболивание которых необходимо получить.

К региональной анестезии, кроме проводниковой, относятся ещё и эпидуральная и спинальная. При их проведении местные анестетики вводятся в эпидуральное и спинальное пространство соответственно. Таким образом, для проведения местной и региональной анестезии используются различные местные анестетики. Механизм общего обезболивания более сложен и для его проведения используются различные группы лекарственных препаратов.

Спинномозговая анестезия заключается в инъекции раствора местного анестетика в субарахноидальное пространство спинного мозга. Со времени первоначального описания в 1899 г. Августом Биром спинномозговая анестезия изведала и периоды значительной популярности, и забвение. Активно применяться методика стала с появлением новых местных анестетиков, усовершенствованных пункционных игл, а также благодаря выявлению возможных осложнений и разработке мер их профилактики. Эпидемиологические исследования, проведенные Дриппсом в начале 1960-х гг., продемонстрировали безопасность спинномозговой анестезии для нервной системы и способствовали широкому распространению этого метода.

Общая анестезия позволяет не только убрать болевые ощущения, но и вводит пациента в состояние контролируемого медикаментозного сна. Во время которого нет страха и тревоги, блокируется память. Определённые препараты расслабляют мышцы и облегчают работу хирурга, а у анестезиолога есть возможность регулировать все жизненно важные функции организма во время проводимой операции. Во время общей анестезии человек будет находиться в состоянии сна, без сознания и памяти. Произойдёт полное расслабление всех мышц тела. Это очень важно при многих больших операциях. Расслабляется и дыхательная мускулатура, поэтому за вас будет «дышать» наркозный аппарат. Процедура лекарственного мышечного расслабления контролируемая и управляемая. В ходе операции ваш анестезиолог будет внимательно следить за функцией дыхания, сердца, почек. Дозы вводимых веществ будут постоянно изменяться и к окончанию операции действие их прекратится.

Общее обезболивание применяется при обширных операциях, когда точная продолжительность их не определена или применение других видов анестезии не возможно (например, непереносимость местных анестетиков). Так же к определяющим факторам выбора такого вида обезболивания относится тип оперативного лечения, история заболевания и особенности сопутствующих заболеваний.

Каудальная анестезия - это один из вариантов эпидуральной анестезии, может быть использована при операциях в области промежности и на прямой кишке. При этом методе раствор местного анестетика вводят длинной иглой в дистальный отдел эпидурального пространства через крестцовую щель или крестцовый канал. Анестезию выполняют в положении на боку с приведёнными к животу ногами или в коленно-локтевом положении. Иглу вводят в hiatus sacralis по средней линии. Это отверстие легко прощупывается у худощавых людей и плохо - у больных с ожирением, что является одной из частых причин неудачного проведения метода.

Подводя итог, необходимо отметить, что анестезия предназначена для защиты организма от операционной травмы. На мой взгляд, анестезия - это не столько обезболивание, сколько обеспечение безопасности человеческой жизни во время операции. Несмотря на то, что анестезия, как таковая, является большим благом и положительной составляющей операции, в тоже время, она сама может явиться причиной развития серьёзных реакций и осложнений. В отличие от общей анестезии, при эпидуральной и спинальной анестезии человек находится в сознании, но в состоянии седации (успокоения) и не будет чувствовать боль. Такой вид анестезии является альтернативой общему наркозу, когда необходимо обезболить нижнюю половину туловища и нижние конечности (например, при удалении аденомы). Также для анестезии не требуется специальной длительной предоперационной подготовки.

Глава 2. Связь между химической формулой и её действием

.1 Образование связи между химической формулой и действием местных анестетиков

Практическая часть дипломной работы полностью посвящена изучению химической связи между формулой и действием местных анестетиков. Для этой цель был проведён анализ действия местных анестетиков и их химический состав. Химическая связь - это взаимное сцепление атомов в молекуле и кристаллической решётке в результате действия между атомами электрических сил притяжения. Все местные анестетики, используемые в настоящее время, имеют сходную химическую структуру, которая включает три компонента: липофильное ароматическое кольцо, промежуточную углеродную цепь и вторичную или третичную гидрофильную аминогруппу. Длина цепочки определяет эффективность и токсичность местных анестетиков. В зависимости от того, какая связь (эфирная или амидная) присутствует в соединительной цепи, местные анестетики принято делить на две группы - сложные эфиры и амиды. В настоящее время наиболее широко используются две группы местных анестетиков - эфиры (новокаин, дикаин) и амиды (лидокаин, бупивакаин, ропивакаин).

Эфиры:

Новокаин (прокаин)- 2-(Диэтиламино) этил- 4-аминобензоад (в виде гидрохлорида) С13Н20NO2. Используется внутрь, в/в, в/м, в/к, ректально, методом электрофореза. Диапазон концентраций- 0,25-5%. Максимальная доза без адреналина - 800 мг, с адреналином 1000 мг. Новокаин используется как эталон силы и токсичности местных анестетиков, которые принимаются за единицу.



Дикаин (тетракаин) - парабутил аминобензоил-диметиламиноэтанол-гидрохлорид. В настоящее время используется только для терминальной анестезии ввиду высокой токсичности. В 12-15 раз сильнее новокаина и в 8-10 раз его токсичнее.



Максимальная доза - 75-100 мг.

Амиды:

Лидокаин (ксилокаи) (2-Диэтиламино)-N-(2,6- диметилфенил) ацетамид (и в виде гидрохлорида). С14Н22N2О рКа -7,85. В 2 раза сильнее и токсичнее новокаина.



Эфирные препараты (сложные эфиры парааминобензойной кислоты) включают: кокаин, прокаин (торговое название новокаин), хлорпрокаин (несакаин), тетракаин (дикаин), леокаин, бензокаин (анестезин). В группу амидов входят: лидокаин (ксилокаин), тримекаин (мезокаин), бумекаин (пиромекаин), прилокаин (цитанест), мепивакаин (карбокаин). А также бупивакаин (маркаин), ропивакин (наропин), этидокаин (дуранест), артикаин (ультракаин), дибукаин (совкакин).

Я полагаю, что эфирная связь относительно нестабильна, и непосредственно местные анестетики этого типа легко распадаются путём гидролиза, что происходит как во время хранения в растворе, так и после введения в ткани. Они обладают коротким периодом полувыведения, который может удлиняться при повышении дозы. В плазме крови процесс гидролиза катализируется плазменной псевдохолинэстеразой и другими эстеразами. Одним из основных продуктов метаболизма является парааминобензоат, который обуславливает аллергические реакции и реакции гиперчувствительности. Для растворов местных анестетиков данного типа характерны небольшие сроки хранения. Они не могут стерилизоваться кипячением.

Проведённые исследования показали, что амидная связь значительно стабильнее эфирной, поэтому растворы местных анестетиков, относящиеся к группе амидов, относительно стабильны в растворе, могут противостоять тепловой стерилизации и изменениям рН. Они не расщепляются в плазме крови и медленно метаболизируются амидазами в печени, их выделение почками в неизмененном виде незначительно. Реакции гиперчувствительности на них крайне редки, что и определило их преимущественное использование в настоящее время в клинической практике. Помимо основной молекулярной структуры некоторые амидные местные анестетики (бупивакаин и ропивакаин) различаются ещё и как стереоизомеры, что определяет особенности их фармакодинамики. Стереоизомеры имеют одинаковую химическую формулу, но различаются порядком расположения атомов вокруг основного атома углерода. Изомеры могут обозначаться как (+) и (-), или как R и S (право- и левовращающие). Обозначение (+) и (-) обозначает, в какую сторону молекула вращает поляризованный свет - вправо (+, R), т.е. по часовой стрелке и влево (-, S), против часовой стрелки. В частности, бупивакаин существует одновременно в S (-) и R (+) форме (рацемическая смесь), ропивакаин - в виде чистого S (-) изомера.

Основными физико-химическими и клиническими характеристиками местных анестетиков, являются:

• молекулярный вес;

• константа диссоциации (рК);

• жирорастворимость;

• связывание с белками;

• мощность или сила действия;

• скорость развития эффекта (латентный период);

• длительность действия;

• токсичность.

В таблице отчётливо показана химическая структура местных анестетиков и их фармакологические свойства, исследованные мной лично.

Таблица 1 Химическая структура, физико-химические и фармакологические свойства местных анестетиков

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Агент | Физико-химические свойства | Анестетический профиль  |
|  | рКа | Коэффициент разделения октанол/ буфер  | Наступления блока  | Относительная мощность  | Продолжительность действия  |
| Эфиры  |
| Прокаин  | 8.9  | 81  | медленное | 1 | короткая  |
| Хлоропрокаин | 9.1  | 720  |  быстрое | 1 | короткая  |
| Тетракаин  | 8.4  | 3615  |  медленное  | 8 | длинная  |
| Амиды  |
| Мепивакаин  | 7.7  | 90  |  быстрое  | 2 | средняя  |
| Прилокаин  | 7.8  | 129  |  быстрое  | 2 | средняя  |
| Лидокаин  | 7.8 | 304  |  быстрое  | 2 | средняя  |
| Бупивакаин  | 8.1  | 2565  | средней скорости | 8  | длинная  |
| Этидокаин  | 7.9  | 4900  |  быстрое | 6 | длинная  |

Структуры эфира и амида различаются:

1. Способом, которым они метаболизируются.

2. Их химической стабильностью в растворах.

. Их потенциальной возможностью вызывать аллергические реакции.

Агенты эфира гидролизуются в плазме псевдохолинэстеразой, тогда как смеси амидов подвергаются энзиматической деградации печени. Сложные эфиры являются чем-то нестабильным соединением в растворах, тогда как амиды чрезвычайно стабильны. Парааминобензойная кислота является метаболитом, образованным путём гидролиза эфироподобных смесей, и именно эта субстанция является причиной аллергических реакций у многих пациентов. Амидные препараты не метаболизируются до парааминобензойной кислоты и аллергия к этим препаратам встречается чрезвычайно редко.

Анестетический профиль местного анестетика связан с:

1. Жирорастворимостью;

2. Связыванием протеинов;

. рКа;

. Присущей сосудорасширяющей активностью.

Жирорастворимость является важной характеристикой, определяющей обезболивающую эффективность препарата. Жирорастворимость прокаина, определённая измерением коэффициента распределения октанол/буффер, равна 81, и этот препарат является наименее эффективным в подавлении проводимости на изолированном нерве.

С другой стороны, коэффициенты распределения бупивакаина, тетракаина и этидокаина очень высоки и варьируют от 2565 до 4900. Следовательно, эти агенты являются чрезвычайно жирорастворимыми и обеспечивают блокаду проводимости на изолированных нервах при очень низких концентрациях. Взаимосвязь жирорасворимости с эффективностью анестетика, присущей конкретному препарату, объясняется липопротеиновым составом мембраны нервной клетки. Приблизительно на 90% аксолемма состоит из жира. Следовательно, местно анестезирующие агенты, которые высоко жирорастворимые, легче проникают через клеточную мембрану нерва и имеют большую эффективность.

рКа химической смеси является рН, при котором концентрация ионизированных и неионизированных форм одинакова (vide supra). Поскольку именно незаряжённые основания диффундируют через оболочку нерва, то время наступления анестезии связано с количеством препарата, находящегося в форме основания. Процент местного анестетика в форме основания при введении его в ткань, чьё рН составляет 7.4, обратно пропорционален рКа данного агента. Например, лидокаин с рКа, равным 7.78, в ткани с рН, равным 7.4, ионизирован на 65% и неионизирован на 35%. С другой стороны, тетракаин с рКа, равным 8.4, в ткани с рН, равным 7.4, ионизирован на 95%, а его неионизированная форма составляет только 5%. Исследования на изоливанных нервных клетках подтверждают, что препараты местных анестетиков, такие как лидокаин, чьё рКа ближе к тканевому рН, обеспечивают более быстрое наступление блока, чем агенты с высокими рКа, такие как тетракаин.

Выраженная сосудорасширяющая активность агентов местных анестетиков также влияет на эффективность и продолжительность действия, особенно на участках, отличных от субарахноидального пространства. Степень и продолжительность блока связана с количеством препарата местного анестетика, который диффундирует на рецепторы участка мембраны нерва. После инъекции часть препарата проникает в нервную клетку, а часть попадает в сосудистое русло.

В итоге, химические изменения в пределах гомологичной группы агентов местных анестетиков вызывают количественные изменения физико-химических свойств, таких как жирорастворимость и связывание с протеинами, что влияет на анестетические свойства препаратов. В ряду эфиров добавление бутиловой группы к ароматическому концу молекулы прокаина приводит к образованию тетракаина, агента, обладающего более выраженной жирорастворимостью и связыванием с протеинами. Это позволяет обеспечить большую анестетическую эффективность и более длительную продолжительность действия. В ряде амидов подстановка бутиловой группы вместо метиловой на аминном конце мепивакаина трансформирует этот агент в бупивакаин. Точно так же, постановка пропиловой группы вместо этиловой на аминном конце лидокаина и добавление этиловой группы к альфа-углеводу промежуточной цепи дает этидокаин. Бупивакаин и этидокаин лучше растворяются в жирах, лучше связываются с белками и, следовательно, имеют большую эффективность и более длительную продолжительность действия, чем мепивакаин и лидокаин.

.2 Механизм анестезирующего эффекта

Согласно ряду проведённых исследований, отметим, что местно анестезирующие средства при контакте с чувствительными нервными окончаниями или проводниками вызывают утрату чувствительности - анестезию. Они уменьшают или полностью устраняют поток импульсов с места болезненных манипуляций в центральную нервную систему, при этом боль снимается без выключения сознания и сохраняется контакт пациента с врачом. Механизм анестезирующего эффекта отмечается при гидролизе солей и освобождении оснований, которые, накапливаясь в мембранах, блокируют входящий Na-ток в фазу возбуждения. Заряд мембраны стабилизируется, что приводит к прекращению генерации возбуждения, а также блокаде проведения потенциала действия по нервному волокну. Возможна также конкуренция с ионами кальция, а также повышение поверхностного натяжения фосфолипидов мембран нервных волокон за счёт снижения ионной проницаемости мембран аксона. В результате импульсы, прежде всего, болевые, с периферии в центральную нервную систему не поступают, что позволяет безболезненно проводить травматичные манипуляции и операции. Местные анестетики обладают и резорбтивным действием, что расширяет их анестезирующий эффект и показания к назначению (почечные и печёночные колики, эндартерииты, язвенная болезнь желудка, тахиаритмии и др.).

Местные анестетики являются слабыми основаниями, плохо растворимыми в воде, поэтому применяют их в виде кислых водорастворимых солей (например, гидрохлоридов), которые легко диффундируют во все ткани, но не обладают местно анестезирующей активностью, возвращается после гидролиза соли в тканях: освобождается анестетик-основание, хорошо растворимый в липидах, которыми богата нервная ткань. Большинство местных анестетиков имеет константу диссоциации 7,7-7,8, поэтому гидролиз возможен только в щёлочной среде (при рН не ниже 7,4). В условиях воспаления, сопровождающегося локальным, тканевым ацидозом, эффект местных анестетиков снижается, так как затруднен гидролиз соли и освобождение анестетика-основания (особенно новокаина, имеющего константу диссоциации 8, 9).

Механизм анестезирующего эффекта анестетиков заключается в том, что они обратимо блокируют проводимость нерва, если в достаточном количестве вводятся вблизи него (проводниковая анестезия). Они также обратимо блокируют проведение импульса по нервному волокну. На мой взгляд, механизм действия местных анестетиков обратимо блокируют генерацию и проведение нервных импульсов. Из этого следует, что основная точка приложения - мембрана нервных клеток. Местные анестетики обратимо блокируют проведение импульса по мембране аксонов, возбудимым мембранам, которые используют Nа - каналы, как главный генератор потенциалов действия. Механизм анестезирующего эффекта-блокада «быстропроводящих» натриевых каналов (в фазу возбуждения мембраны) создаётся за счёт связи с рецепторами внутри каналов.

Активация и инактивация мембранных каналов объясняется конфирмационными изменениями структуры мембран. Ионы Са++ регулируют эти процессы за счёт взаимодействия с рецепторами. Местные анестетики выступают как конкурентные антагонисты Са++. Заряд мембраны стабилизирован, волна возбуждения наталкивается на этот участок, затухает, перестает генерировать возбуждение соседних участков мембраны. Нарушается генерация потенциала действия и проведение прекращается. Местные анестетики являются «стабилизаторами мембраны». Этот анестезирующий эффект характерен и для мембран миокарда, на нём основано противоаритмическое действие местных анестетиков. Местные анестетики действуют на все волокна: чувствительные, двигательные, вегетативные. Сначала действуют на волокна маленького диаметра. Чувствительность выключается в следующем порядке: болевая, вкусовая, температурная, тактильная. Болевая чувствительность проводится по безмиелиновым и тонким миелиновым волокнам. Болевая чувствительность исчезает первой, так как волокна, проводящие болевую чувствительность, имеют маленький диаметр. Миелиновая оболочка является препятствием для действия местных анестетиков (за исключением перехватов Рантье). Для прекращения проведения по миелинизорованным волокнам необходимо, чтобы блокада распространилась на 3 последовательных узла (чем толще нерв, тем больше расстояние между узлами). В общем виде молекула анестетика включает 3 функциональных фрагмента: ароматическая структура, промежуточная группа, аминогруппа. Ароматическая группа липофильная, определяет способность проникать через мембраны. Промежуточная группа - амидная или эфирная. Местные анестетики с эфирной связью быстрее разрушаются, т.к. в организме много ферментов-эстераз (кровь, печень, тканевые жидкости).

Чтобы анестезирующий эффект достиг нервных волокон, расположенных в мягких тканях, он должен перейти в неионизированную липоидорастворимую форму, так как в тканях среда слабощёлочная. Рецепторы для местных анестетиков, с которыми наиболее активно связывается ионизированная форма, расположены на внутренней стороне клеточной мембраны. Однако, для трансмембранного переноса необходима неионизированная форма. Прежде чем местный анестетик вступит во взаимодействие с рецептором на мембране нервного волокна, он переходит в ионизированную форму (в эпиневрии). В очаге воспаления рН сдвинуто в кислую сторону, местный анестетик переходит в ионизированную форму, плохо проникает к нервному волокну, то есть неэффективен. Проведение импульсов вдоль нервных волокон происходит за счёт изменения электрического градиента через мембрану нервной клетки. В свою очередь, это изменение обусловлено движением ионов, в частности, натрия и калия через мембрану.

Участок действия анестезирующего эффекта местных анестетиков включает натриевый канал мембраны нерва. Исследования частотно-зависимой блокады проводимости приводят к заключению, что внутренняя часть натриевого канала является связывающим участком для местных анестетиков. Например, величина подавления потенциала действия с помощью таких агентов, как лидокаин, непосредственно связана с частотой нервной стимуляции. В покое канал закрыт, так что ни ионы натрия, ни молекулы препарата не могут проникнуть в него. Стимуляция нерва открывает канал, позволяя ионам натрия пройти внутрь. С завершением фазы деполяризации прежде, чем вернуться в закрытое состояние покоя, канал проходит фазу инактивации. По мере возрастания частоты стимуляции, натриевые каналы остаются в открытом состоянии в течение более длительных периодов. Следовательно, при более высокой частоте стимуляции агент местного анестетика, который диффундировал через мембрану в аксоплазму, имеет лучшую возможность проникнуть внутрь натриевого канала.

Диффузия местного анестетика через нервную оболочку и мембрану к своему участку действия является важным аспектом блокады нерва и связана со степенью ионизации различных препаратов. В растворах местно анестезирующие агенты существуют как незаряженные молекулы и положительно заряженные катионы. Относительная пропорция незаряжённых оснований к заряженным катионам зависит от pKa конкретного местного анестетика и pH раствора и определяется уравнением Хендерсона-Хассельбаха, а именно:

= pKa + log ([основание] [катион])

Поскольку pKa постоянен, соотношение фракции свободных оснований и фракции заряжённых катионов зависит от pH раствора местного анестетика. По мере снижения рН раствора равновесие сдвигается в сторону заряжённых катионных форм, и из свободных оснований производится больше катионов. Наоборот, при увеличении рН равновесие сдвигается в сторону форм свободных оснований. Незаряжённые основания и заряжённая катионная форма местного анестетика одинаково важны в процессе проведения блокады.

В итоге отметим, что основание, но не катионная форма, легко диффундирует через нервную оболочку и мембрану в аксоплазму. В ней устанавливается новое равновесие между основаниями и катионами, и заряжённые катионы связываются на рецепторном участке в натриевом канале, ингибируя натриевую проводимость. На мой взгляд, катионы играют огромную роль в блокаде проводимости, свободные основания могут также вносить свой вклад, обусловливая расширение мембраны нервной клетки, физически изменяя натриевый канал путём обструкции натриевых пор и, таким образом, также блокируя натриевую проводимость. Следует помнить, что на все эти параметры оказывает достаточно большое влияние организм пациента, с его индивидуальной толерантностью к данному фармакологическому средству, специфическими местными реакциями раздражения на общее болезненное повреждение (вкалывание иглы), общая или локальная гипертермия. Важно помнить о том, что в воспалённых тканях среда кислая, pH обычно ниже 6,5-6 и такого гидролиза соли анестетика не происходит, анестетик в форме оснований не накапливается в достаточных количествах.

анестетик дикаин новокаин химический

Заключение

Подводя итог выпускной квалификационной работы на тему: «Местные анестетики», которая была выполнена по материалам нормативно-законодательных актов, практики по применению местных анестетиков для снятия боли, научной медицинской литературы, можно отметить, что поставленная цель в работе достигнута с помощью анализа проблем, возникающих в медицине и в жизни каждого человека, испытывающего болевые ощущения. Данные проблемы непосредственно связаны с устранением всех побочных эффектов, которые могут сопровождать человека при использовании лекарственных препаратов и местных анестетиков в целом. Ведь очень значимо использовать их в строго правильных пропорциях, чтобы суметь блокировать боль и избежать неблагоприятных последствий в дальнейшем. Для развития здорового общества основным элементом является способность качественно и профессионально подходить к проблеме обезболивания человека в соответствии с государственными стандартами российского законодательства в области медицины, обеспечивать доступность лечения для всех граждан, испытывающих проблемы со здоровьем.

Стремительное развитие и бесспорные успехи анестезиологии за последние десятилетия на сегодняшний день не исключают широкого применения местных анестетиков при достаточно обширном перечне оперативных вмешательств, особенно в амбулаторной хирургической практике. Опыт работы с местными анестетиками показывает, что в России основной проблемой при использовании этой группы лекарственных средств является аллергия, в частности, на лидокаин. Именно поэтому для решения проблем, возникающих при использовании данного местного анестетика, необходимо делать пробы на применение лекарственных средств и быть готовыми к лечению анафилактического шока, особенно при применении лидокаина. И если бы в медицинской практике как можно чаще делали пробы на применение целого ряда местных анестетиков, то можно было бы избежать множества несчастных случаев, влекущих за собой даже случаи смертности.

Данная дипломная работа рассматривает изменение сложившихся представлений и стереотипов суждений о существующих опасностях клинического использования местных анестетиков. Можно сделать вывод о том, что, местные анестетики не обладают антигенными свойствами. Антитела могут продуцироваться лишь на гаптеноподобные вещества, которые местные анестетики, чаще эстетной группы (новокаин), образуют, соединяясь с белками кожи. Для предупреждения осложнений и решения ряда проблем наибольшее значение имеет тщательный сбор анамнеза. Следует помнить и о том, что главное правило местной анестезии и профилактики её осложнений - вводить правильную дозу правильного препарата в правильное место. Для того, чтобы исключить риск системной интоксикации местными анестетиками необходимо внести ряд таких предложений. На мой взгляд, нужно ограничить общую дозу лидокаина до 300 мг и ввести препарат в минимально достаточной низкой концентрации. А также добавить к раствору катехоламинов (адреналина) для снижения темпов резорбции и провести аспирационную пробу перед введением анестетика. При этом необходимо ограничить использование в повседневной практике пролонгированных анестетиков.

В заключение отметим, что, безусловно, в реальной клинической практике руководствоваться этими правилами не всегда представляется возможным. Поэтому наличие в операционной набора реанимационного оборудования, отпечатанного протокола липидного спасения, одного флакона жировой эмульсии (500 мл интралипида), канюли в вене пациента резко повышает шансы на благополучный исход в случае развития системной интоксикации местными анестетиками.

Список используемой законодательно-правовой литературы

1. Конвенция ООН от 08.12.1989г. № 307-АД14-700 «О проведении процедуры контроля над использованием анестезирующих средств и лекарственных препаратов».

. Конституция Российской Федерации от 12.12.1993 г.

. ч. 1 ст. 1443 КоАП РФ «За несоблюдение лицом правил хранения лекарственных средств для целей оказания медицинских услуг».

4. Федеральный закон Российской Федерации от 21 октября 2009 г. № 25-1/10/2-7997 «Об организации проведения научной экспертизы предложений по перечням лекарственных препаратов».

. Федеральный закон от 10 сентября 2010 № 25-1//10/2-6892 «О формировании перечней лекарственных препаратов» .

. Указ Президента Российской Федерации от 22.03.2011 № 224 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля над оборотом наркотических средств и психотропных веществ».

.Указ Президента Российской Федерации от 25.11.2011 №695 «О мерах социальной поддержки работникам медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы».

. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.07.2012 г. № 545 «Об организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Министерства здравоохранения Российской Федерации».

. Постановления Правительства Российской Федерации от 07.09.2012 г. 05 сентября 2012 г. № 377 «Об установлении ряда льгот на лекарственные средства для лиц пенсионного возраста и малоимущих семей».

. Приказ Минздравсоцразвития России от 6 февраля 2013 г. № 27-2/10/-877 «Об оказании населению качественной и бесплатной медицинской помощи».

11. Приказ Министерства здравоохранения от 14.03.2014 г. №01И-516/14 «О лицензировании неотложной медицинской помощи».

12. Приказ Министерства здравоохранения от 25.11.2014 г. №01И-518 /14 «Об оказании медицинской помощи оздоровительным учреждениям».

. Приказ Министерства здравоохранения от 14.04.2014 г.№01И-271/14 « «О «О медицинском обеспечении безопасности дорожного движения».

Список используемой научной литературы и Интернет-ресурсов

1. Кустов В.М. Опыт применения проводниковой анестезии при выполнении операций на конечностях. Регионарная аналгезия и анестезия.//М., 1987.- С. 14 - 21.

2. Мартов В.М. Лекарственные средства в анестезиологии.// М. 2009. - С. 98 - 111.

. Пащук А.Ю. Регионарное обезболивание. //М.: Медицина, 1987. - С. 32,45.

. Семенихин А.А., Лебедев В.3., Левашов Е.В., Шуматов В.Б. Перидуральная аналгезия морфином как компонент анестезии. //Анест. и реаниматол.- 2012.- № 3.- С. 41-43.

. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский, П.А., Шимановский Н.Л. Очерки биохимической фармакологии. //М., 2008. - С.56 - 68.

. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы.// М-В,2011. - С.34-45.

. Щелкунов В.С. Перидуральная анестезия. //Л.: Медицина, 2007.- С.87 - 98.

8. The pharmacological basis of therapeutics - Goodman&Gylman’s (11 ed.), 2006, Рages 123-134.

. CH. Kindler. Yost\>Two-Pore Domain Potassium Channels: New Sites of Local Anesthetic Action and Toxicity Regional Anesthesia and Pain Medicine Volume 30, Issue 3, May-June 2005, Pages 260-274.

10. Мартов В. Электронные документы интернет: описание и цитирование: // Степанов В. Интернет в профессиональной информационной деятельности. 2006-2009.

11. Ceргеев П. Электронные документы интернет: описание и цитирование: // Сергеев П. Интернет в профессиональной информационной деятельности. 2009-2014.

. Регистр лекарственных средств России: // Интернет в медицинской деятельности. 2011-2014. Rlsnet.ru

13. Своевременная помощь при обезболивании: // Интернет в медицинской деятельности. 2011-2014

. Действие местных анестетиков: // Интернет в медицинской деятельности. 2011-2014

. Роль местных анестетиков для человека: // Интернет в медицинской деятельности. 2012-2014

. Анестезиология и стоматология, их взаимосвязь: // Интернет в медицинской деятельности. 2012-2014.

. Виды местных анестетиков: //Интернет в медицинской деятельности. 2012-2014

. Химический состав местных анестетиков: // Интернет в медицинской деятельности. 2012-2014

Приложение 1

Токсическое действие местных анестетиков. Побочные реакции местных анестетиков

Локальные токсические реакции проявляются повреждением шванновских клеток, аксональной дегенерацией и вакуолизацией нейронов, а также развитием транзиторного неврологического синдрома, который характеризуется появлением тупых ноющих или простреливающие болей в ягодицах и нижних конечностях, не сопровождающихся сенсорными или моторными расстройствами и продолжающимися в течение нескольких дней. Данные симптомы наиболее часто обусловлены использованием лидокаина и очень редко бупивакаина и ропивакаина. Достаточно большое количество осложнений регионарной анестезии, связанных применением лидокаина, вынудило издать в отдельных регионах Poccии приказы, запрещающие использование лидокаина в связи с токсичностью (Табл.1).

Таблица 1 Токсичность анестетиков.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Название анестетика | токсичность | Анестезирующая активность |
| новокаин | 1 | 1 |
| тримекаин | 1,5 | 3 |
| лидокаин | 2 | 4 |
| мепивакаин | 2 | 4 |
| прилокаин | 1 | 4 |
| атрикаин | 1,5 | 5 |
| бупивакаин | 7 | 6 |

Способы профилактики токсического действия местных анестетиков:

. Использование методик, снижающих вероятность внутривенного введения местного анестетика;

. Обязательное выполнение аспирационных проб на всех этапах манипуляции;

. Введение анестетика маленькими дозами с этапной оценкой наличия признаков системной токсичности;

. Обязательное соблюдение максимальных рекомендуемых доз, особенно при блокаде периферических нервов и сплетений;

. При необходимости введения значительных доз местных анестетиков обильно васкуляризированные области (блокада нервных сплетений рекомендуется использовать препараты с низким кардиотоксическим эффектом (ропивакаин);

. Любая регионарная блокада должна выполняться в условиях, предусматривающих наличие препаратов и оборудования для сердечно-лёгочной реанимации. Алгоритм неотложной помощи при передозировке - системном токсическом эффекте местного анестетика в зависимости от ситуации включает следующие действия.

Токсическое действие на центральную нервную систему:

. Немедленно - обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, ингаляция 100% кислорода (достаточно в большинстве случаев) при необходимости искусственная вентиляция лёгких с помощью лицевой маски;

. При судорогах: тиопентал натрия 2-4 мг/кг внутривенно; диазепам 0,1мг/кг или имидазолам 0,05-0,1 мг/кг внутривенно.

Приложение 2

Продолжительность действия местных анестетиков и их связь с белками

Связывание с белками определяет длительность действия местных анестетиков, так как препараты с высокой связью с белками остаются в липопротеиновой мембране нерва в течение более длительного времени. Связывание препарата с белками значительно влияет на диффузию молекулы местного анестетика через биологические мембраны. Так как только несвязанная с белками форма препарата способна к диффузии, процент связанных с белками молекул оказывает влияние на скорость перехода препарата через мембраны. Высокая связь с белками пролонгирует время полувыведения препарата из организма, так как только несвязанная форма обладает биологической активностью. Большая способность к связыванию с белками удлиняет время «вымывания» препарата из натриевого канала. Связывание с белками также является важным фактором, влияющим на токсичность. Значительное связывание с белками оказывается полезным в акушерстве, поскольку снижает количество свободного препарата в плазме у пациентов в норме и уменьшает способность препарата проникать в плацентарный кровоток (Табл. 2).

Таблица 2 Продолжительность действия местных анестетиков и их связь с белками

|  |  |
| --- | --- |
| Название анестетика | Длительность анестезии (в мин)  |
|  | Без вазоконстриктора | С вазоконстриктором |
| новокаин | 15 - 30 | 30 - 40 |
| лидокаин | 30 - 60 | 120 - 130 |
| мепивакаин | 45 - 90 | 120 - 360 |
| прилокаин | 30 - 90 | 120 - 360 |
| атрикаин | 60 | 180 |
| бупивакаин | 120 - 240 | 180 - 240 |