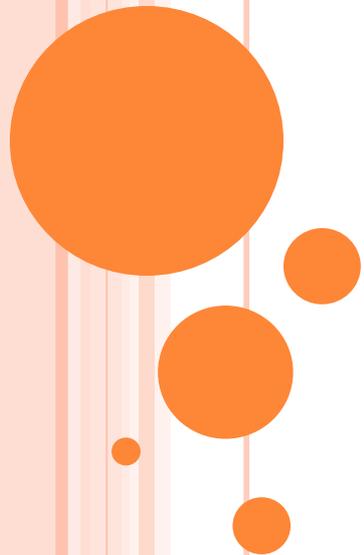




**ВВЕДЕНИЕ В КУРС ОБЩЕЙ  
ФАРМАКОЛОГИИ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ  
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА  
АФФЕРЕНТНУЮ ЧАСТЬ РЕФЛЕКТОРНОЙ  
ДУГИ**



- Фармакология (от греческого *pharmakon* – лекарство, *logos* – учение) – наука о действии биологически активных веществ (лекарственные препараты, биологически активные добавки к пище, вакцины, сыворотки, гомеопатические средства и т.д.) на живой организм (человека, животного, растения и т.д.)



## ФАРМАКОЛОГИЯ ДАЕТ ОТВЕТЫ НА СЛЕДУЮЩИЕ ВОПРОСЫ:

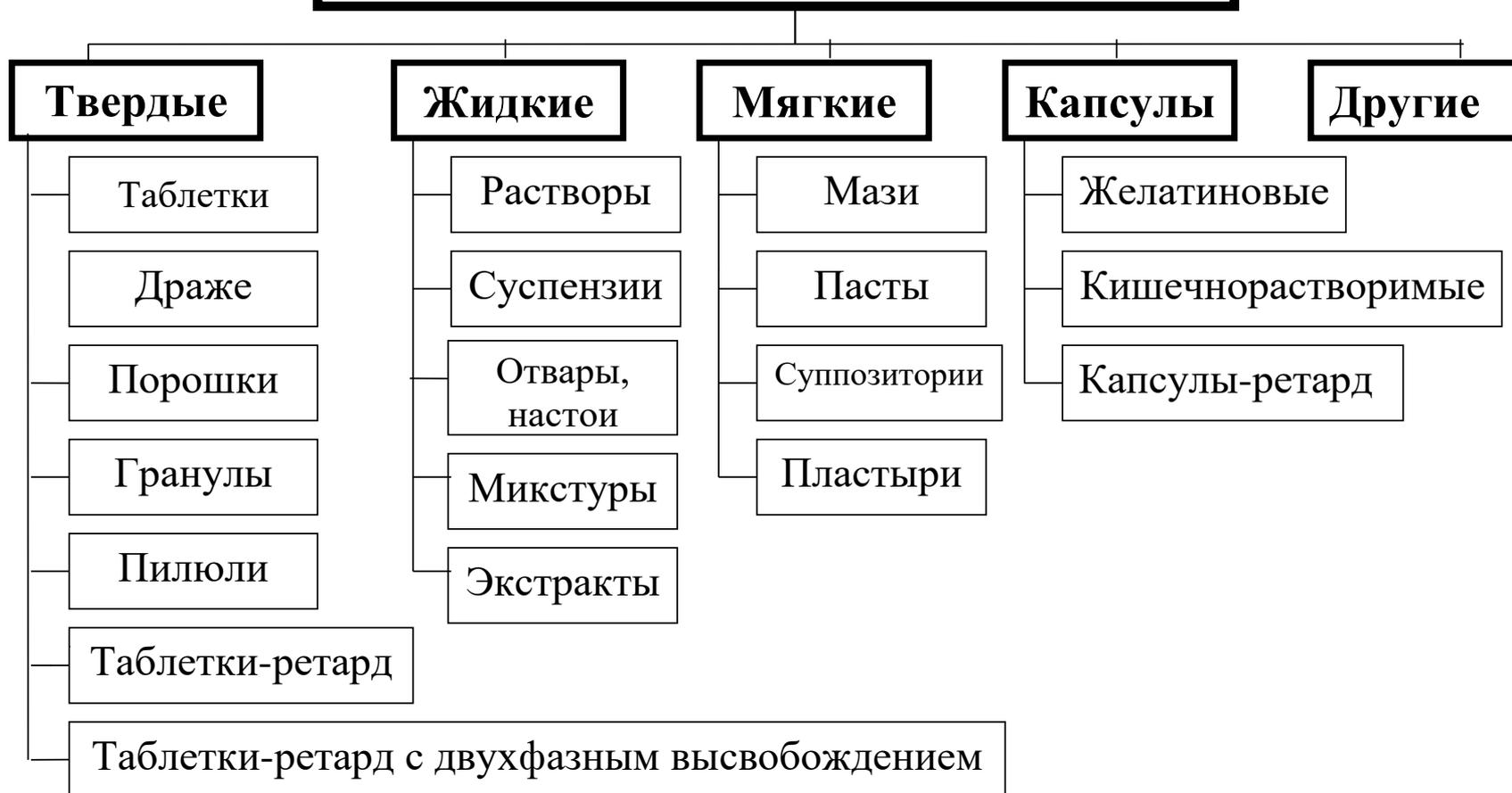
- Что действует в организме?
- Как действует лекарственный препарат в организме? Какие эффекты оказывает?
- Где действует лекарственный препарат в организме? Какой механизм действия?



# ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

- Лекарственное вещество (субстанция) - это химическое соединение, обладающее фармакологической активностью, является основным действующим началом, определяющим лекарственные свойства. Входит в состав лекарственного средства.
- Лекарственное средство (лекарство) - одно или несколько лекарственных веществ, разрешенные к применению Министерством здравоохранения в установленном порядке. Содержит действующее и вспомогательное вещество.
- Лекарственный препарат - это лекарственное средство в определенной лекарственной форме, это лекарственное средство в готовом для применения виде.
- Лекарственное сырье - является источником получения лекарственного вещества.
- Лекарственная форма - называют приданную лекарственному веществу форму выпуска, которая наилучшим способом отвечает целям применения и наиболее удобна в использовании.

# Основные лекарственные формы



# ЛЕКАРСТВОВЕДЕНИЕ (MATERIA MEDICA):

## ○ Фармакология

- Экспериментальная фармакология
- Клиническая фармакология

## ○ Фармация

- Фармакогнозия
- Фармацевтическая химия
- Технология создания лекарственных форм (в том числе, правила выписывания врачебных рецептов)
- Биофармация
- Организация фармацевтического дела

## ○ Лекарственная токсикология

- Экспериментальная токсикология лекарственных препаратов
- Клиническая токсикология лекарственных препаратов



# МЕДИЦИНСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ КАК НАУКА ПОДРАЗДЕЛЯЕТСЯ НА ДВА РАЗДЕЛА:

- Экспериментальная фармакология
- Клиническая фармакология



# ФАРМАКОЛОГИЯ

## ИЗУЧАЕТ СЛЕДУЮЩИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ:

- Фармакодинамические
- Фармакокинетические



# НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Международное непатентованное название, регистрируемое в ВОЗ
  - *Например - ацетилсалициловая кислота*
- Запатентованное (торговое) название лекарственного препарата
  - *Например – aspirin, ace-sal, aceticyl, acetophen и т.д.*



# ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ:

- Создание биологически активной субстанции (экстракт из растений или животных тканей, биотехнологический или химический синтез, использование природных минералов)
- Фармакологические исследования (фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические исследования)
- Экспертиза документов о доклинических исследованиях в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»)
- Клинические испытания (1-4 фазы)
- Экспертиза документов о клинических испытаниях в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения») Приказ МЗ и РФ и внесение в государственный реестр лекарственных средств
- Внедрение в медицинскую практику (организация производства и использование в лечебных учреждениях)

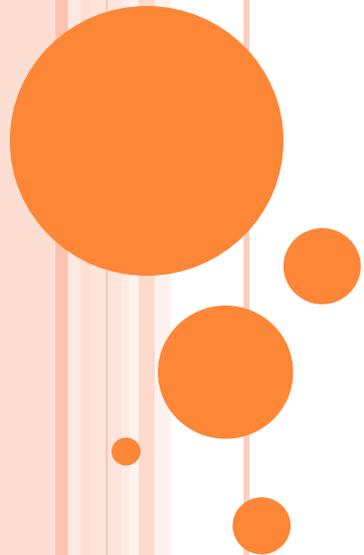
# ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ:

- 1-я фаза.
  - Проводится на здоровых добровольцах (оптимальные дозы, фармакокинетика).
- 2-я фаза.
  - Проводится на небольшой группе больных (до 100-200 больных). Плацебо-контролируемые рандомизированные исследования.
- 3-я фаза.
  - Рандомизированные исследования на большой группе больных ( до нескольких тысяч) в сравнении с известными препаратами.
- 4-я фаза.
  - Пострегистрационные клинические исследования. Рандомизация, контроль. Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования.

# УРОВНИ ДОСТОВЕРНОСТИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- А. Высокая достоверность
  - Основана на заключениях систематических обзоров. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения методом мета-анализа
- В. Умеренная достоверность
  - Основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний
- С. Ограниченная достоверность
  - Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации
- D. Неопределенная достоверность
  - Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют

# **ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**



## ДВА ОСНОВНЫХ РАЗДЕЛА ФАРМАКОЛОГИИ

- Фармакокинетика (Gr. *kinesis* - движение)
- Фармакодинамика (Gr. *dynamis* - сила)

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**+** *Фармакокинетика* – что организм делает с лекарством

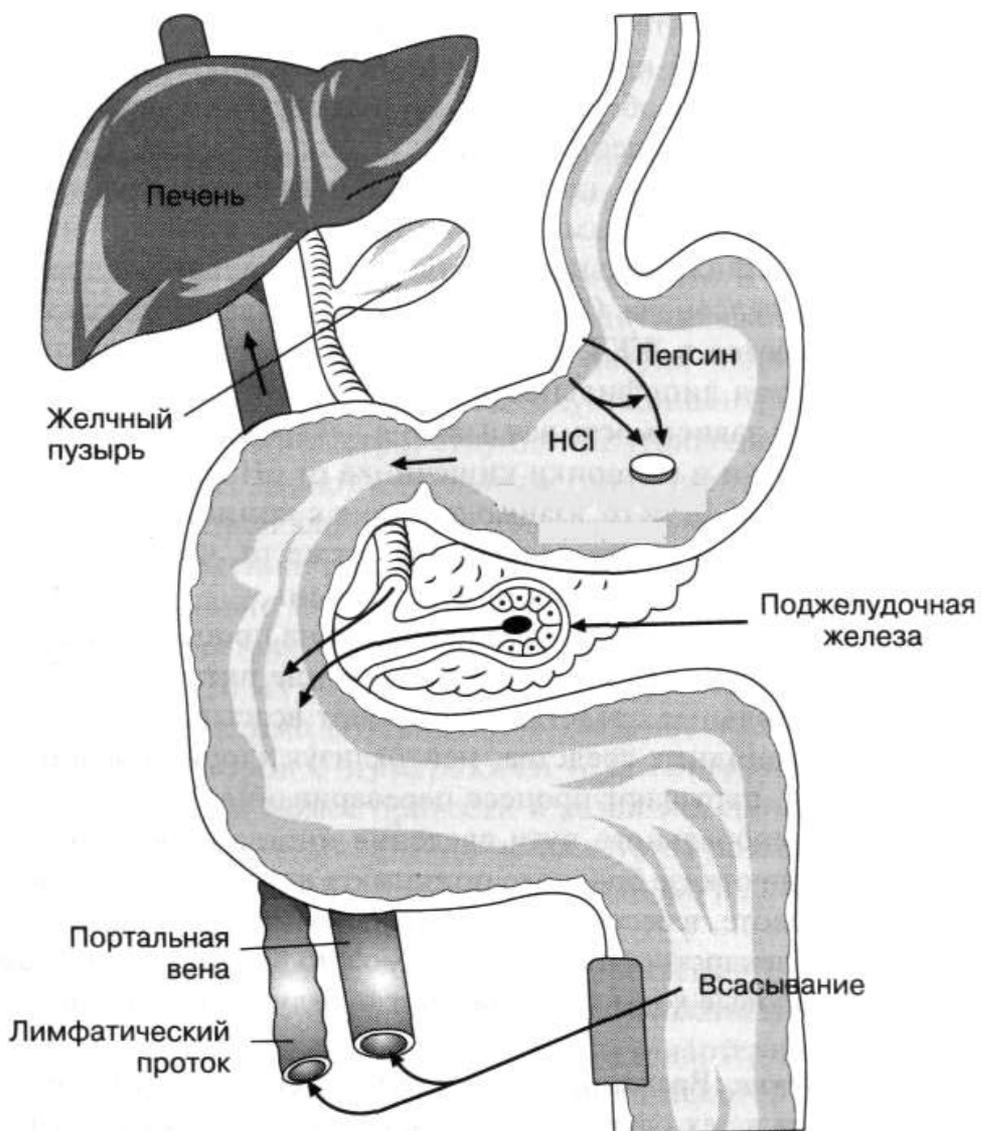
**+** раздел фармакологии, изучающий всасывание, распределение, депонирование, метаболизм и выведение лекарственных препаратов

# Фармакокинетика

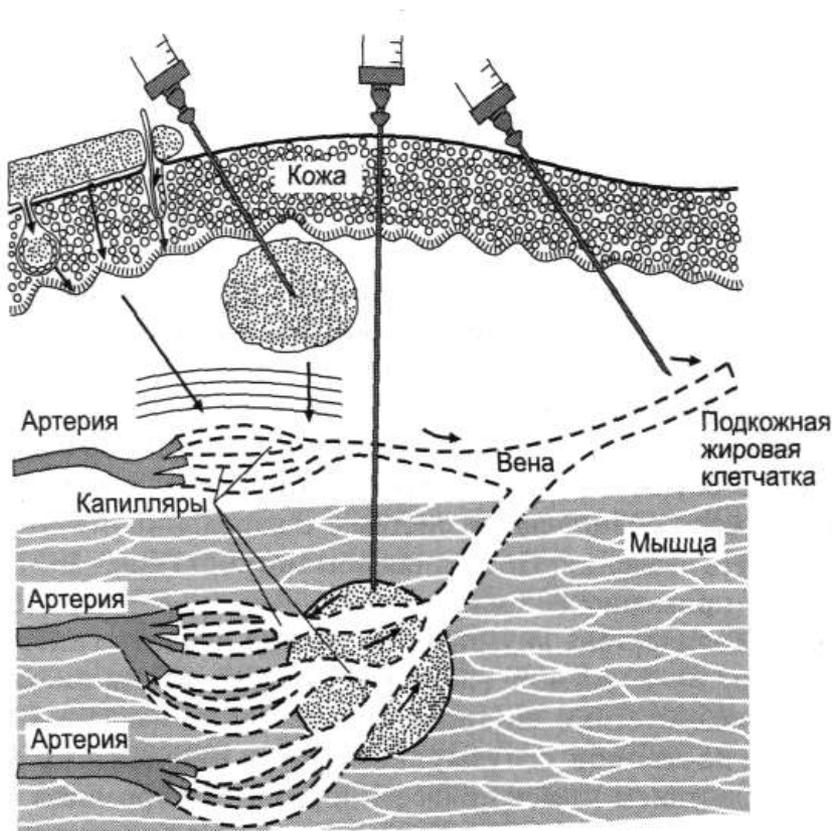


# ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Энтеральный
  - внутрь (per os)
  - буккальный
  - сублингвальный
  - ректальный



# ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



- Парентеральный
  - Внутрисосудистый
    - внутривенный
    - внутриартериальный
  - Инъекции не в сосуды
    - внутрикожный
    - подкожный
    - внутримышечный
    - внутрисердечный
    - внутрикостный
    - субарахноидальный и эпидуральный
    - внутрибрюшинный (интраперитонеальный)
    - внутрисуставной
  - интраназальный
  - в слуховой проход
  - в конъюнктивальный мешок
  - во влагалище
  - ингаляционный
  - электрофоретический

# Пероральное введение

## Преимущества:

- + простой способ - не требует специальной подготовки медперсонала и больного;
- + удобен в применении (больной может самостоятельно принимать ЛП);
- + безопасный;
- + отсутствуют осложнения, которые могут быть при парентеральном пути.

## Недостатки:

- относительно медленное развитие терапевтического эффекта;
- индивидуальные различия в скорости и полноте всасывания;
- влияние на всасывание пищи;
- разрушение под воздействием желудочного сока и в печени;
- раздражающее действие на слизистую желудка;
- нельзя применять в тяжелых и экстренных случаях.

# Парентеральное введение

## Преимущества

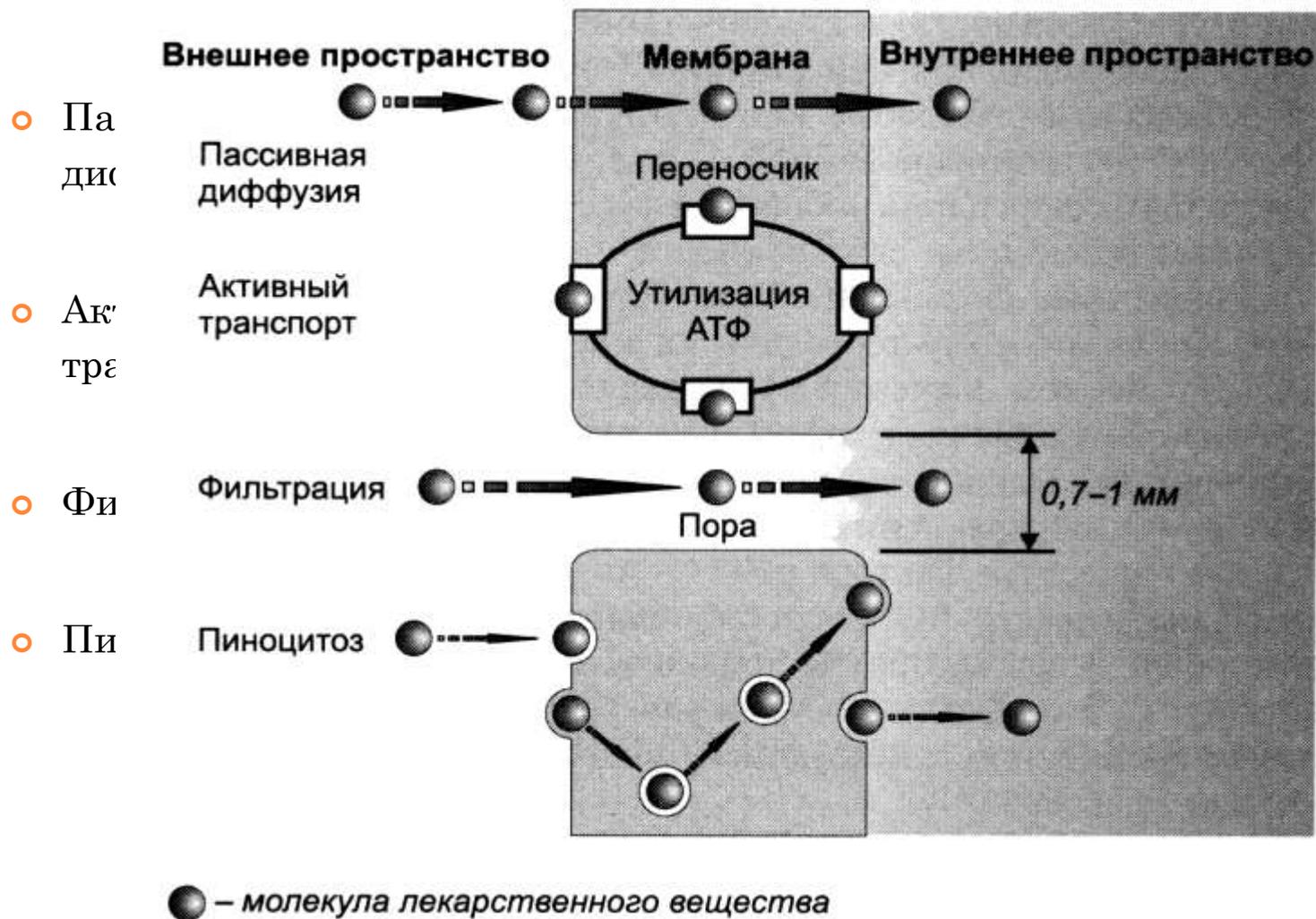
инъекционного метода введения лекарственных средств:

- + быстрый эффект (особенно при оказании экстренной помощи);
- + точность дозировки;
- + исключается влияние пищеварительных ферментов, барьерная роль печени;
- + незаменимость при оказании экстренной помощи и в бессознательном состоянии;

**Недостатки** инъекционного метода введения лекарственных средств:

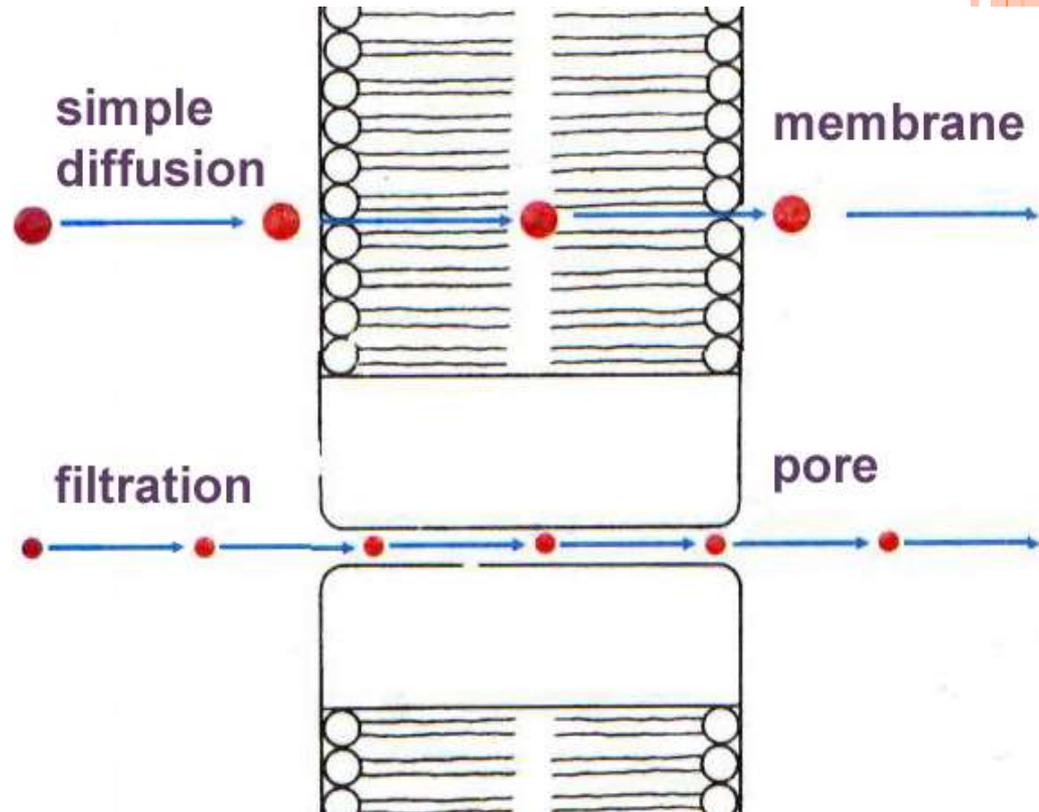
- нарушение целостности кожных покровов, болезненность;
- необходимость соблюдения всех правил асептики;
- необходимость специальной подготовки лиц, выполняющих инъекцию;
- необходимость использования определенного инструментария;
- риск возникновения постинъекционных осложнений;

# МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ



# ПАССИВНЫЙ ТРАНСПОРТ

- Наибольшее количество ксенобиотиков проникает через мембраны путем диффузии в неионизированном виде
- На диффузию влияет:
  - Размер молекулы и заряд
  - Липофильность
  - Градиент концентрации.
- Два вида – пассивная диффузия и фильтрация



# ФИЛЬТРАЦИЯ

- Вода, ионы и некоторые полярные и неполярные молекулы небольшого молекулярного веса проникают через поры или каналы при их наличии в мембране
- Капилляры некоторых органов (почки) имеют большие поры, пропускающие молекулы больших размеров не превышающих размеры белковых молекул

# АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ

Перенос через мембрану осуществляется макромолекулой (напр. белком-транспортером)

- Процесс насыщаемый
- Избирателен для химических структур
- Требует расхода энергии – часто генерируется ферментом  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФаза
- Транспорт против градиента концентрации
- Проникают гидрофильные полярные молекулы, сахара, аминокислоты

# ПИНОЦИТОЗ

- Редко используемый в организме метод транспорта
- За него отвечает вакуольный аппарат клетки
- Состоит из эндоцитоза и экзоцитоза

# АБСОЛЮТНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ (F)

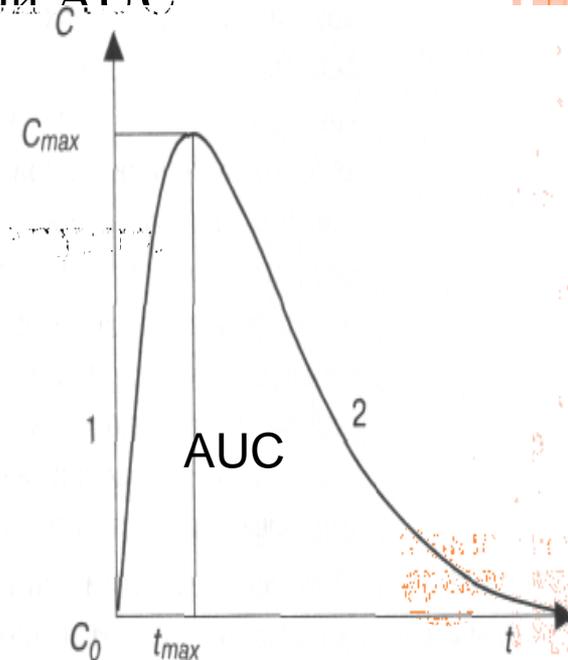
Основной индекс, характеризующий всасывание

$F$  — часть дозы препарата в процентах, достигшая системного кровотока, после внесосудистого введения

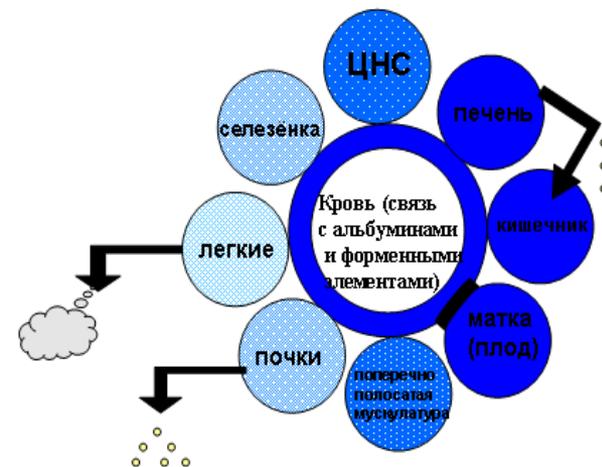
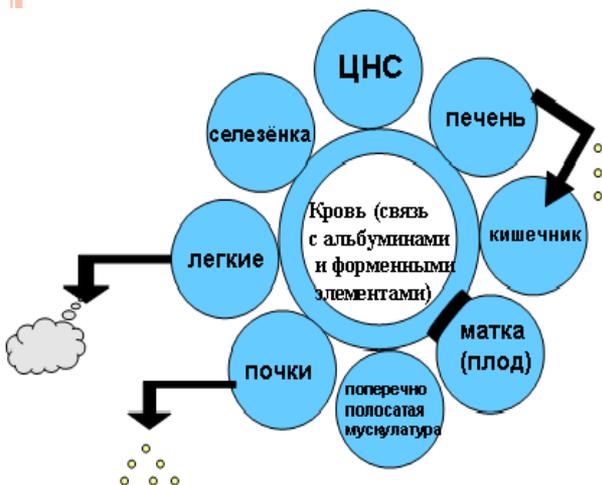
- $F$  при в/в введении = 100% (1)
- $F$  при энтеральном введении <100% (<1)
- Можно рассчитать по площади под кривой  $AUC$

Факторы, влияющие на биодоступность.

- Растворимость лекарств в содержимом желудка
- Пищевой фактор
- Размер таблетки



# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНИЗМЕ

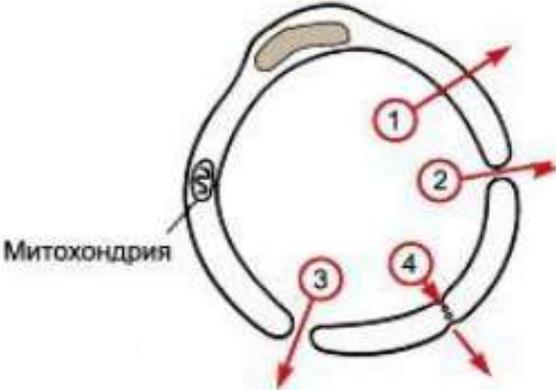
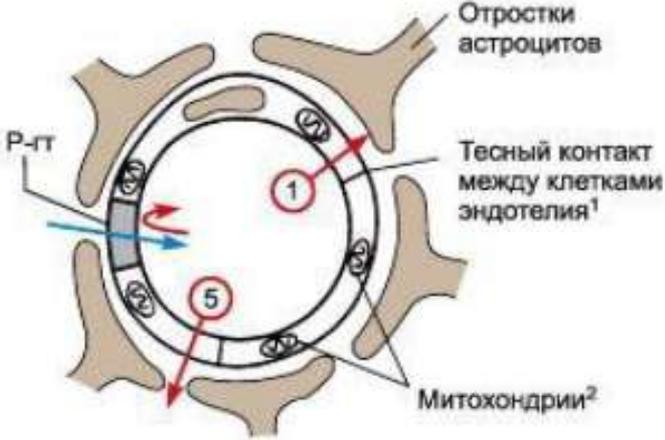


- Ртуть
- Средства для ингаляционного наркоза
  
- Большинство лекарственных средств

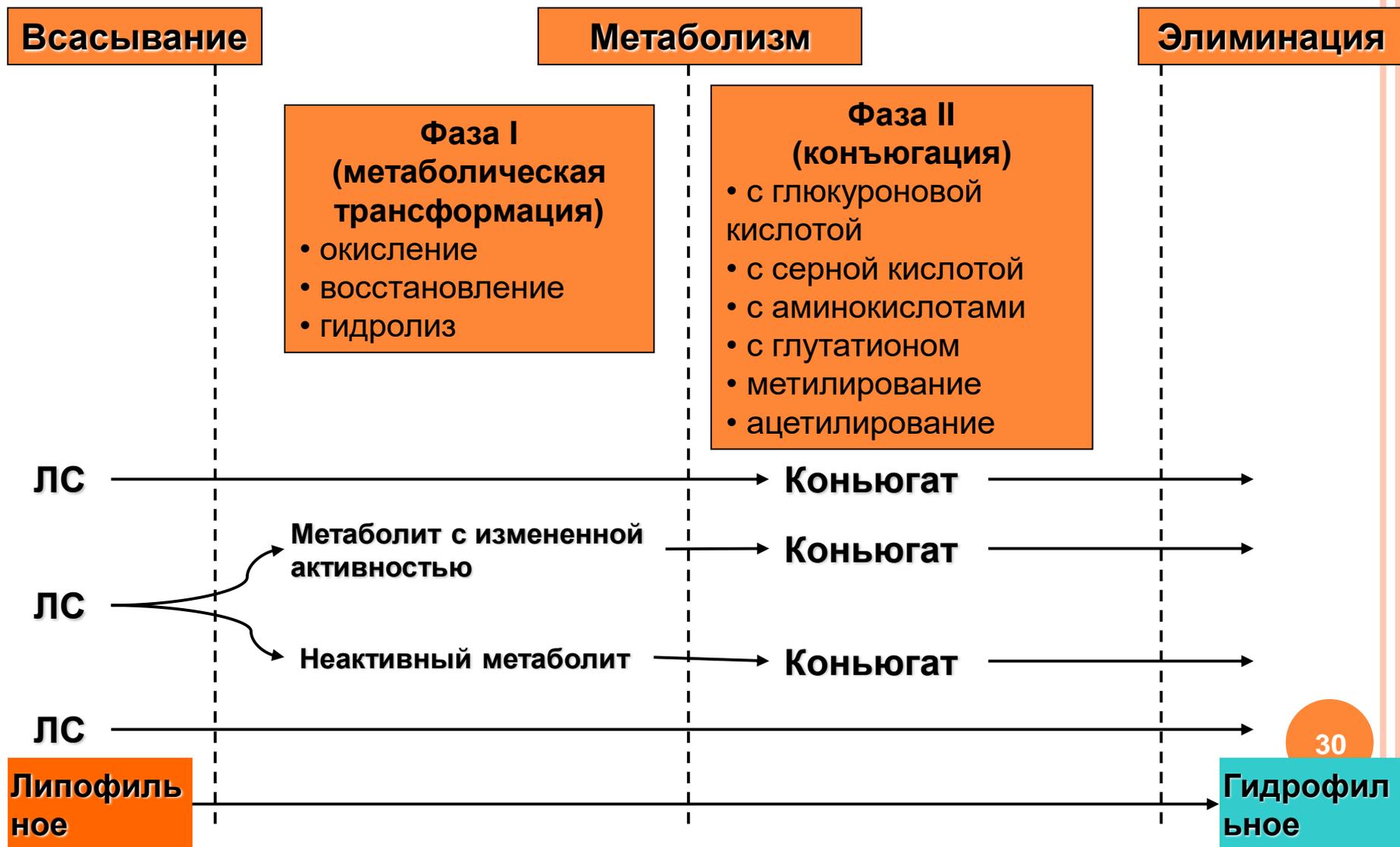
# ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Связь с белками плазмы крови
- Липоидотропность
- Скорость органного кровотока
- Камерность организма и биологических мембран

# Гематоэнцефалический барьер

Обычные капилляры (толщина стенки 0,1–0,3 мкм)	Капилляры мозга (толщина стенки 0,1–0,3 мкм)
 <p>Митохондрия</p>	 <p>Отростки астроцитов Тесный контакт между клетками эндотелия<sup>1</sup> P-гт Митохондрии<sup>2</sup></p>
<p>Вещества проходят через стенку капилляров:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>① Путем диффузии (липофильные соединения)</li> <li>② Через межклеточные щели (ширина 100 Å)</li> <li>③ Через «окна» в стенке капилляров (для прохождения больших количеств воды, например, в почечных клубочках)</li> <li>④ Путем пиноцитоза</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① Путем диффузии</li> <li>⊖ (Межклеточных щелей нет)</li> <li>⊖ («Окон» нет)</li> <li>⊕ (Пиноцитоз отсутствует или незначителен)</li> <li>⑤ Путем активного транспорта</li> </ul>

# БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

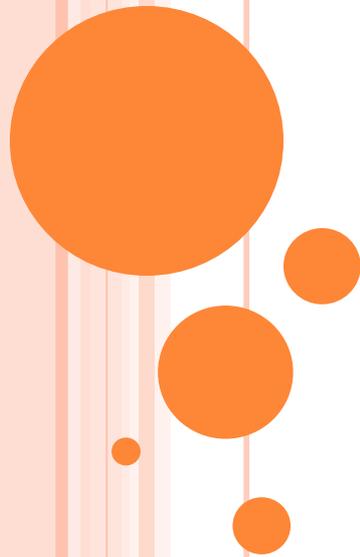


## ПУТИ ВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ОРГАНИЗМА

- Через почки (клубочковая фильтрация, пассивная реабсорбция в канальцах, активная секреция)
- Через печень (с желчью) и желудочно-кишечный тракт
- Через экзокринные железы ( слюнные, потовые, слёзные, молочные железы, с секретом половых желёз и т.д.)



# ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

✚ *Фармакодинамика* – что лекарство делает с организмом

✚ раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных средств, силу и длительность их воздействия.

# «МИШЕНИ» ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Рецепторы
2. Ионные каналы
3. Ферменты
4. Транспортные системы
5. Гены

# ВИДЫ РЕЦЕПТОРОВ

I. Ионотропные рецепторы – рецепторы, сопряженные с ионными каналами: Н-холинорецепторы, ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, глутаматные рецепторы, глициновые, 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы

*Эффект реализуется через изменение активности ионных каналов (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup> и т.д.).*

II. Метаботропные рецепторы

1. Рецепторы, взаимодействующие с G-белками (~80% всех рецепторов) – адренорецепторы, М-холинорецепторы, опиоидные, 5-НТ<sub>2,4,5</sub>, дофаминовые, гистаминовые...

*Эффект реализуется через активацию G-белками аденилатциклазы, инозитолфосфатазной системы, ионных каналов.*

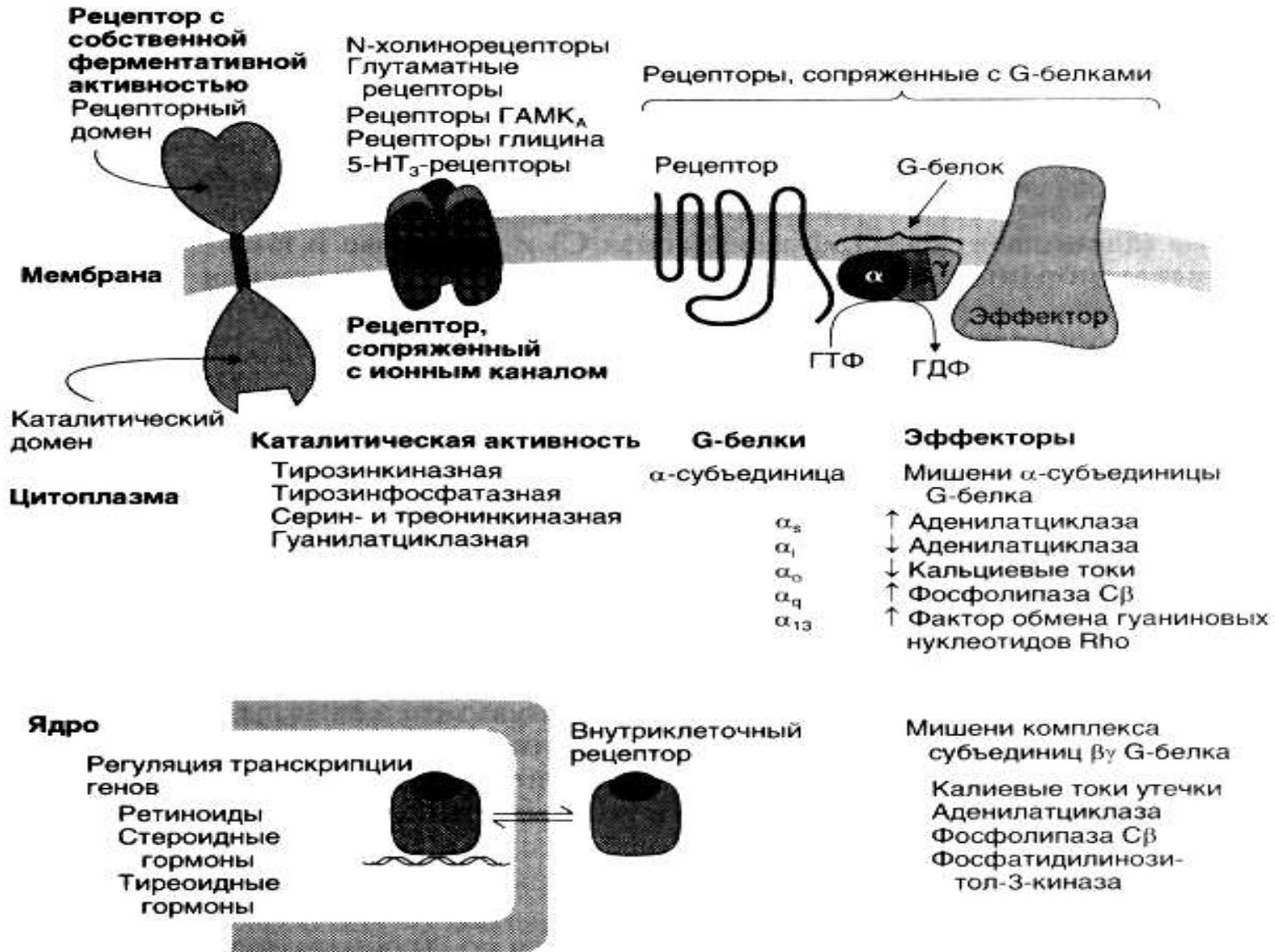
# ВИДЫ РЕЦЕПТОРОВ

2. Рецепторы, сопряженные с ферментами – рецепторы ферменты (инсулиновые рецепторы, некоторых факторов роста, цитокинов и т.д.)

*Эффект реализуется, чаще всего, через активацию тирозинкиназы, которая фосфорилирует внутриклеточные белки и изменяет их активность.*

3. Рецепторы, регулирующие транскрипцию ДНК (стероидные рецепторы, рецепторы витаминов А и D, рецепторы тиреоидных гормонов)

*Эффект реализуется через изменение синтеза функционально активных белков*



# ВИДЫ ВНУТРЕННЕЙ АКТИВНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ (КАК ПРАВИЛО, ОБЛАДАЮЩИЕ АФФИНИТЕТОМ К РЕЦЕПТОРАМ):

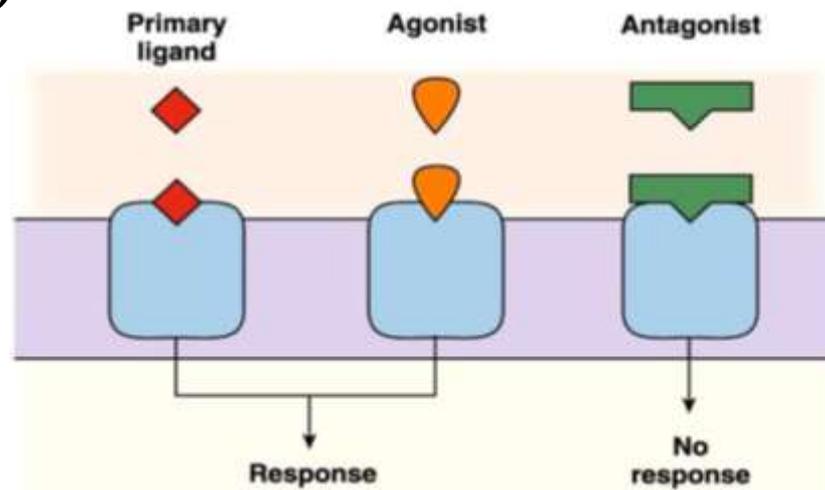
## ■ АГОНИСТЫ

- полные и частичные;
- конкурентные и неконкурентные

## ■ АНТАГОНИСТЫ (или блокаторы)

- конкурентные
- неконкурентные

## ■ АГОНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ



# ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- 1. Минимальная действующая доза (пороговая)**
- 2. Средняя терапевтическая доза**
  - **разовая доза**
  - **суточная доза**
  - **ударная доза**
  - **поддерживающая доза**
  - **курсовая доза**
- 3. Высшая терапевтическая доза**
  - **высшая разовая доза**
  - **высшая суточная доза**
- 4. Токсическая доза**
- 5. Летальная доза**

# ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**ED<sub>50</sub>** - доза, вызывающая эффект в  
50% случаев

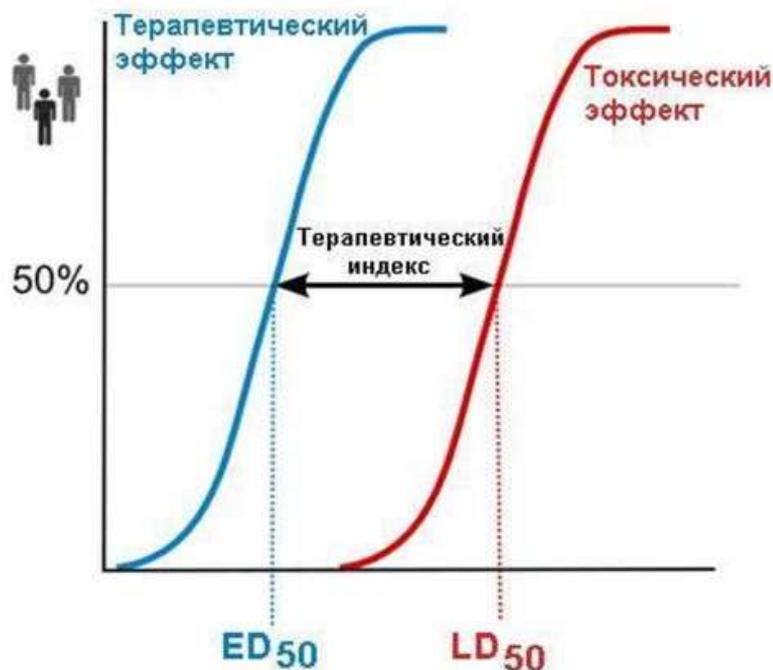
**LD<sub>50</sub>** – доза, от которой погибает 50%  
животных за 14 дней

**LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>** – терапевтическая широта

# Терапевтический индекс

## Широта терапевтического действия (ШТД)

- ▶ ШТД – интервал между терапевтической и токсической дозами
- ▶ Чем больше ШТД, тем менее токсично (опасно) ЛВ
- ▶ Ядовитые вещества – вещества с низкой ШТД



$$ТИ = \frac{МТД}{СТД}$$

Где:

ТИ - терапевтический индекс,  
МТД - минимальная токсическая доза,  
СТД - средняя терапевтическая доза.

# ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- 1. Резорбтивное**
  - прямое
  - рефлекторное
- 2. Местное**
  - прямое
  - рефлекторное
- 3. Основное действие**
- 4. Побочное действие**
- 5. Токсическое действие**
- 6. Обратимое действие**
- 7. Необратимое действие**
- 8. Избирательное действие**
- 9. Неизбирательное действие**
- 10. Центральное действие**
- 11. Периферическое действие**

# ЭФФЕКТЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ПОВТОРНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## *I. Кумуляция*

- материальная
- функциональная

## *II. Сенсibilизация*

## *III. Привыкание*

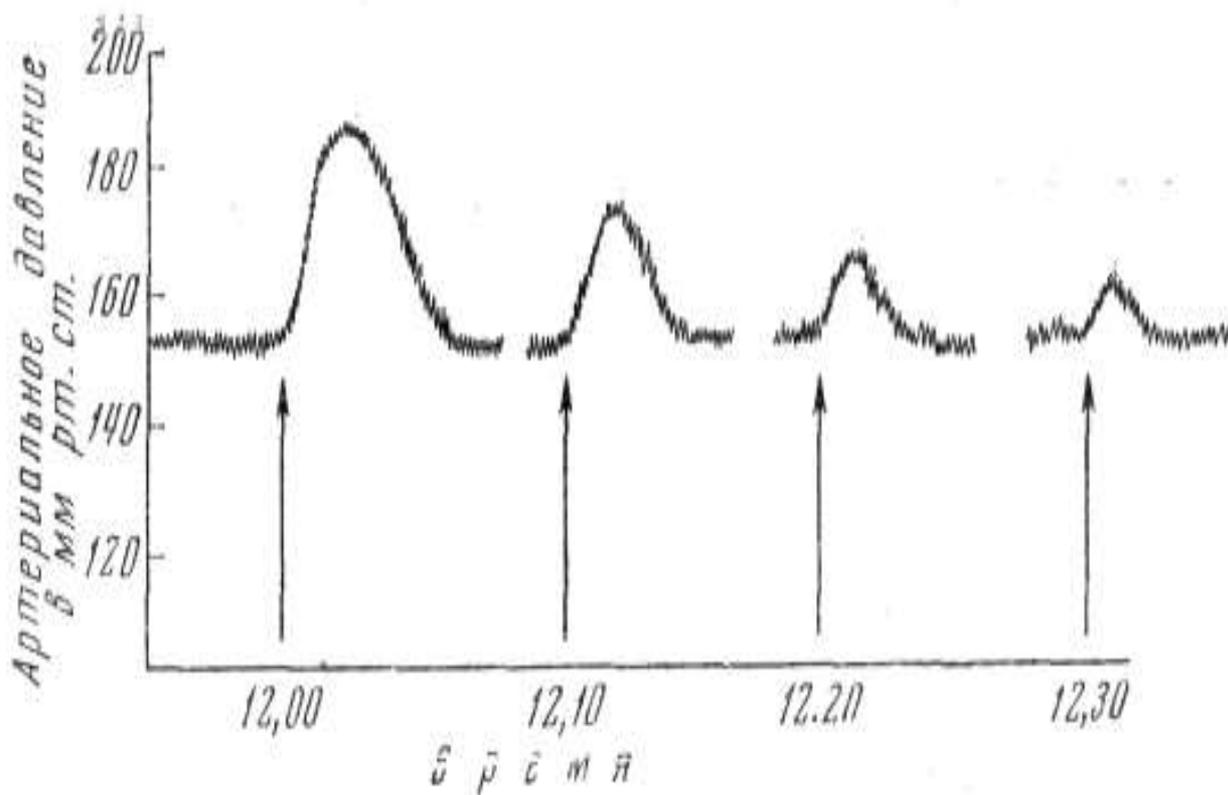
*(толерантность)*

- прямое привыкание
- перекрестное  
привыкание
- тахифилаксия
- митридатизм

## *IV. Лекарственная зависимость*

- опьянение (эйфория)
- психическая  
зависимость
- физическая зависимость
- абстинентный синдром

# ТАХИФИЛАКСИЯ К ПРЕПАРАТУ ЦИТИТОН



# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## **Синергизм**

- суммирование (аддитивное действие)
- потенцирование

## **Антагонизм**

- прямой функциональный антагонизм
- косвенный функциональный антагонизм
- физический
- химический (антидотизм)

# ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- Гонадотоксичность
- Эмбриотоксическое действие
- Тератогенное действие
- Фетотоксическое действие
- Мутагенное действие
- Канцерогенность
- Дисбактериоз
- Органотропное токсическое действие (гепатотоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность и т.д.)
- Аллергические реакции
- Иммунотоксичность



# Средства, влияющие на афферентную часть рефлекторной дуги

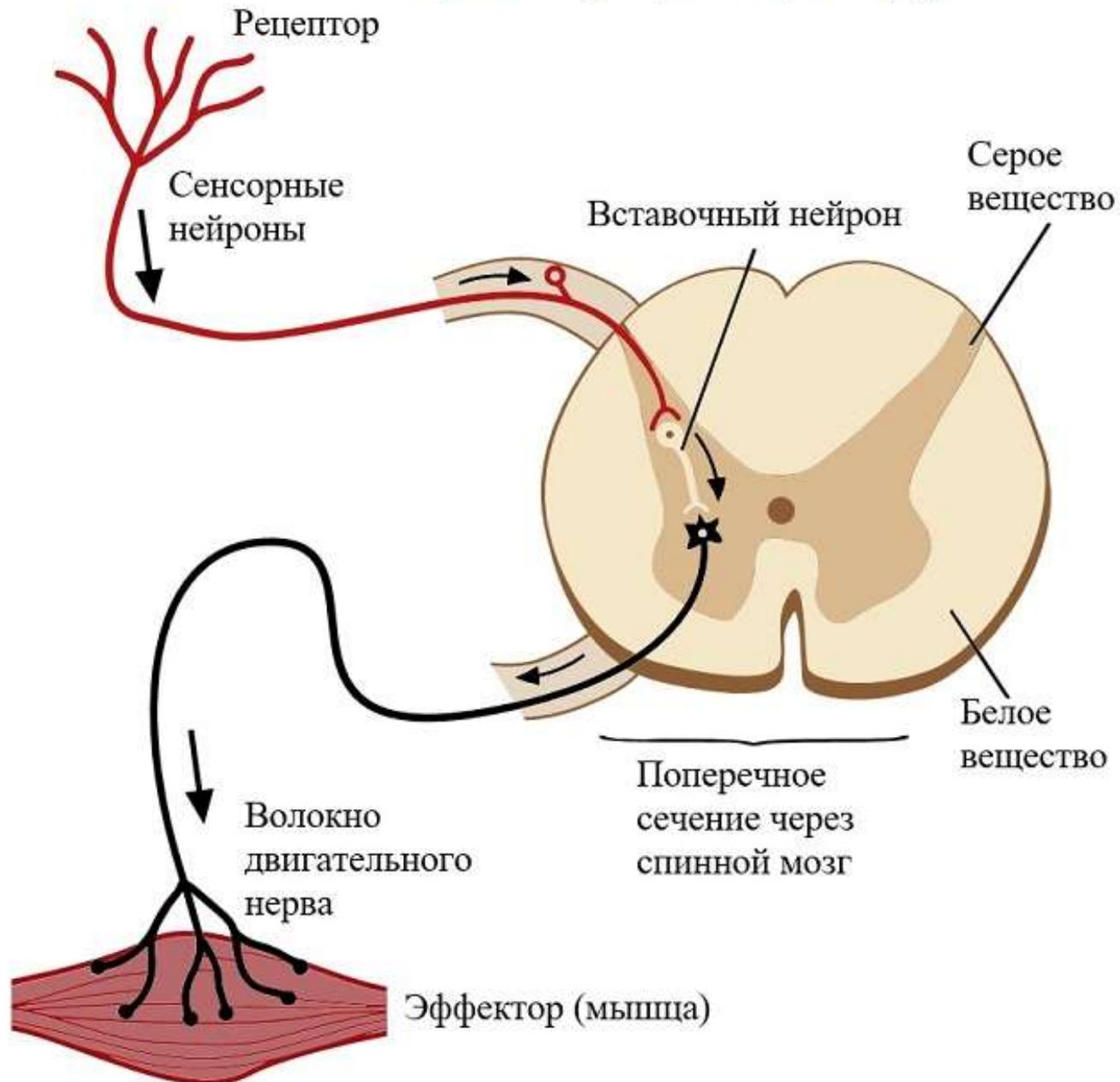


# АФФЕРЕНТНАЯ ИННЕРВАЦИЯ

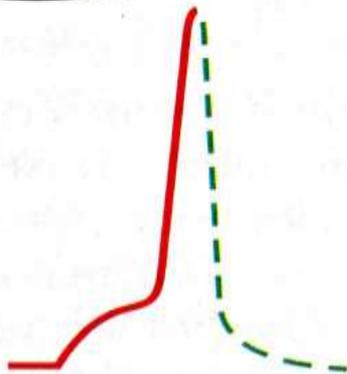
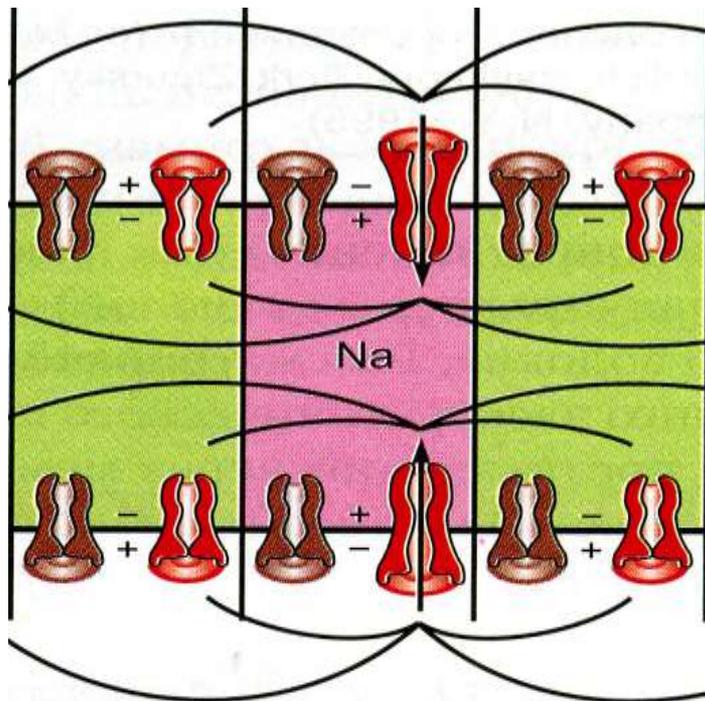
- **Аксоны первичных афферентных нейронов входят в состав периферической нервной системы и служат связующим звеном, с одной стороны, между окружающей средой и ЦНС, с другой стороны – между внутренней средой организма и ЦНС.**
- **Их окончания выполняют роль сенсорных рецепторов: экстеро-, интеро- и проприорецепторов.**



# Простая рефлекторная дуга



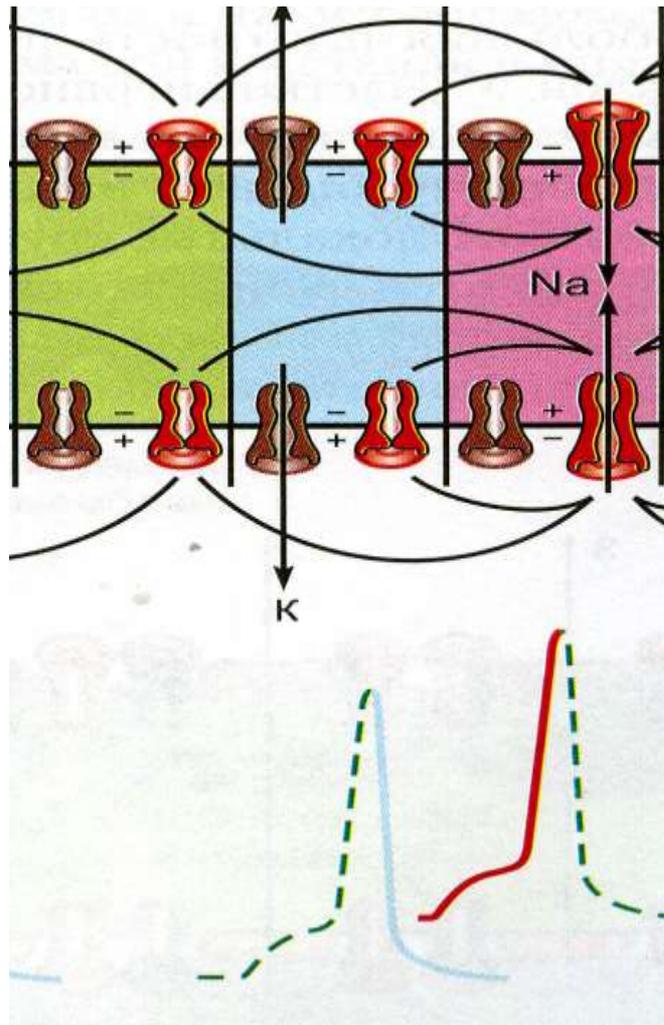
# ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА ПО АФФЕРЕНТНОМУ ВОЛОКНУ



- Мембрана афферентного волокна содержит потенциалзависимые  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ -каналы. Внешняя поверхность мембраны заряжена положительно, а внутренняя отрицательно.
- Нанесение раздражения приводит к открытию  $\text{Na}^+$  каналов и входящему току ионов  $\text{Na}^+$ , что ведет к изменению заряда на внутренней поверхности мембраны (деполяризация) и возникновению потенциала действия.



# ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА ПО АФФЕРЕНТНОМУ ВОЛОКНУ



- Вследствие возникновения тока между деполяризованной и недеполяризованными частями мембраны происходит открытие Na<sup>+</sup>-каналов в сопряженных областях и распространение потенциала действия.
- На участке, где первоначально возникла деполяризация открываются K-каналы и возникает выходящий ток ионов K<sup>+</sup> (реполяризация).



# КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА ОКОНЧАНИЯ АФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ

- **I. Угнетающие - вещества, подавляющие возбуждение рецептора и блокирующие проведение импульса по нервному стволу:**
  - **Местные анестетики (артикаин, лидокаин, новокаин и др);**
  - **Препараты, создающие механическую защиту рецепторов:**
    - **вяжущие (органические - танин, мараславин, отвар коры дуба и др., неорганические - сульфат меди, основной нитрат висмута, ацетат свинца и квасцы);**
    - **обволакивающие (слизи из крахмала, семян льна, лизоцим) и адсорбирующие (тальк, уголь активированный, энтеросорбент, полифепан, энтеросгель, энтегнин)**
    - **Мягчительные средства (глицерин, вазелин, ланолин)**



# КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА ОКОНЧАНИЯ АФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ

## **II. Стимулирующие - вещества, вызывающие возбуждение рецепторов :**

- **раздражающие (раствор аммиака, ментол, перцовый пластырь, Финалгон, горчичная бумага и др.);**
- **стимуляторы дыхания рефлекторного действия (цититон, лобелина гидрохлорид);**
  - **отхаркивающие средства рефлекторного действия (препараты ипекакуаны и термопсиса);**
  - **горечи (настойка полыни), слабительные и желчегонные средств рефлекторного действия (магния сульфат).**



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ МА

- **Местные анестетики** (от греч. anaesthesia - нечувствительность) в-ва, подавляющие возбудимость концевых пластинок чувствительных нервов и блокирующие проведение импульсов по нервным волокнам.
- **■ Применяются для анестезии - обратимой утраты чувствительности тканей (в первую очередь болевой) на ограниченном участке тела.**



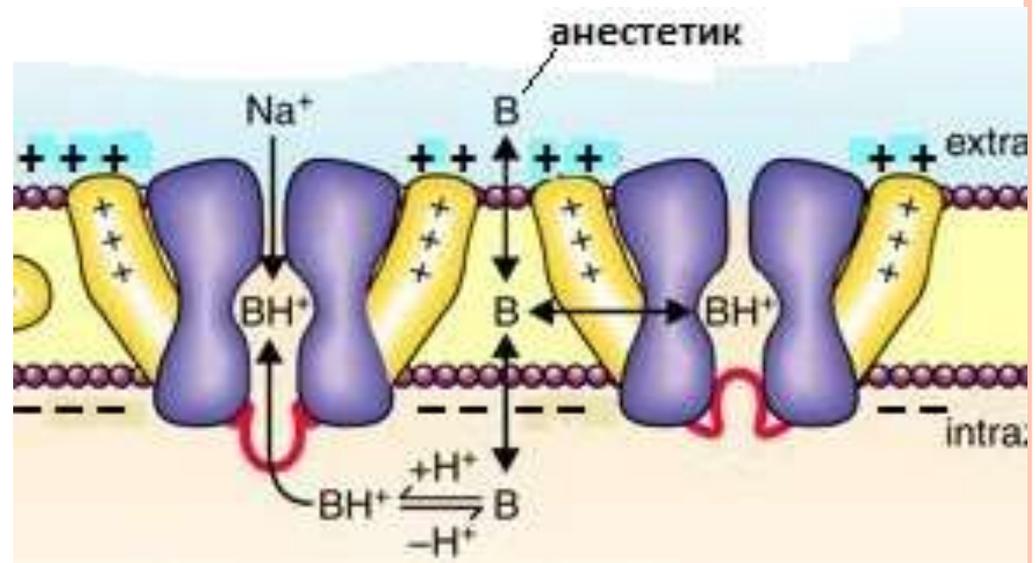
# ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К МА

- Большая широта терапевтического действия
- Отсутствие раздражающего действия на ткани в месте введения
- Быстрое развитие эффекта
- Достаточная продолжительность действия
- Не должны расширять кровеносные сосуды
- Медленное всасывание в месте введения (должны действовать местно, а не резорбтивно)
- Хорошая растворимость (для парентерального введения)
- Стойкость к стерилизации
- Хорошее проникновение через мембраны (для терминальной анестезии)



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МА

- **Заключается в блокаде генерации и проведения нервного импульса за счет блокирования потенциалзависимых  $\text{Na}^+$  каналов.**
- **Существуют два пути блокирования анестетиком канала: гидрофобный - через мембрану и гидрофильный - через внутреннюю пору канала, для препаратов с большей или меньшей липофильностью, соответственно.**



# ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВЫКЛЮЧЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ



**болевая вкусовая**

**температурная тактильная**

**Зависит от восприимчивости к  
действию местных анестетиков  
различных типов первичных афферентных  
волокон:**

**1) тонкие немиелинизированные  
волокна типа С, проводящие  
болевою чувствительность;**

**2) тактильные ощущения исчезают позже при блокаде  
миелинизированных волокон типа А;**

**3) в последнюю очередь блокада двигательных волокон.**



# ФАРМАКОКИНЕТИКА МА

## ■ Определяющие всасывания и развития системных эффектов:

- Физико-химические свойства МА  
(константа диссоциации, липофильность, связь с белками плазмы)
- Дозировка
- Путь введения
- Наличие или отсутствие вазоконстрикторов
- Собственные сосудосуживающие свойства МА
- Патофизиологические факторы

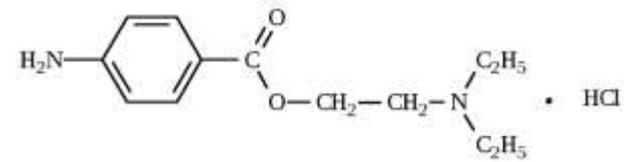
## ■ МА обычно комбинируют с адреналином (1:100 000 или 1:200 000) или другими вазоконстрикторами

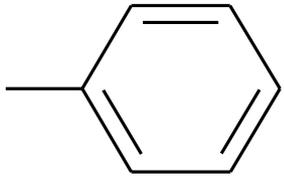
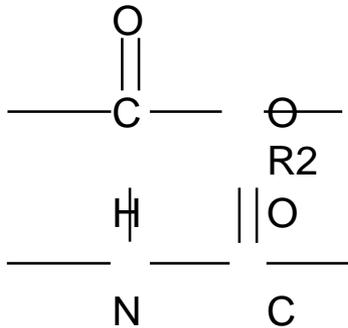
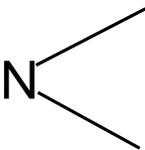
## ■ Вазоконстриктор:

- Замедляет всасывание в месте введения
- Снижает концентрацию МА в плазме

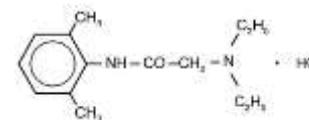


# ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

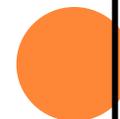


Липофильный центр	Промежуточная цепочка	Гидрофильный центр
<p>R1</p>  <p>Ароматическая группа или тиофеновое кольцо</p>	 <p>Эфирная или амидная СВЯЗЬ</p>	<p>R3</p>  <p>R4 Аминогруппа</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ координирует пассивную диффузию через мембрану нервного волокна</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ стойкость</li> <li>▪ продолжительность действия (чем меньше радикалов у C, тем длительнее действие)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ растворимость в воде</li> <li>▪ взаимодействие с белком-рецептором</li> </ul> 

# КЛАССИФИКАЦИЯ МА ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ



<b>Сложные эфиры</b> $\begin{array}{c} \text{O} \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{O} \end{array} \quad \text{R}_2 \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \parallel \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$		<b>Амиды</b> $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{N} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \parallel \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \text{R}_2 \\   \\ \text{O} \end{array}$	
бензойной кислоты	пара-аминобензойной кислоты	производные ксилидина	производные тиофена
<b>Тетракаин (Дикаин)</b> 	<b>Прокаин (Новокаин)</b> <b>Бензокаин (Анестезин)</b> 	<b>Лидокаин</b> <b>Мепивикаин</b> <b>Тримекаин</b> <b>Бупивакаин</b> <b>Бумекаин</b> <b>Ропивакаин</b>	<b>Артикаин (Септонест, Убистезин, Ультракаин и др.)</b>



# БИОТРАНСФОРМАЦИЯ МА

- **Эфиры быстро гидролизуются эстеразами плазмы крови, тканей и печени**
  - **Небольшой  $T_{1/2}$  – около 1-2 ч**
    - **Новокаин гидролизуеться до *p*-аминобензойной кислоты**
      - **уменьшение антибактериальной эффективности сульфаниламидов**
- **Амиды метаболизируются микросомальными ферментами печени путем гидролиза**
  - **Действие более продолжительное**

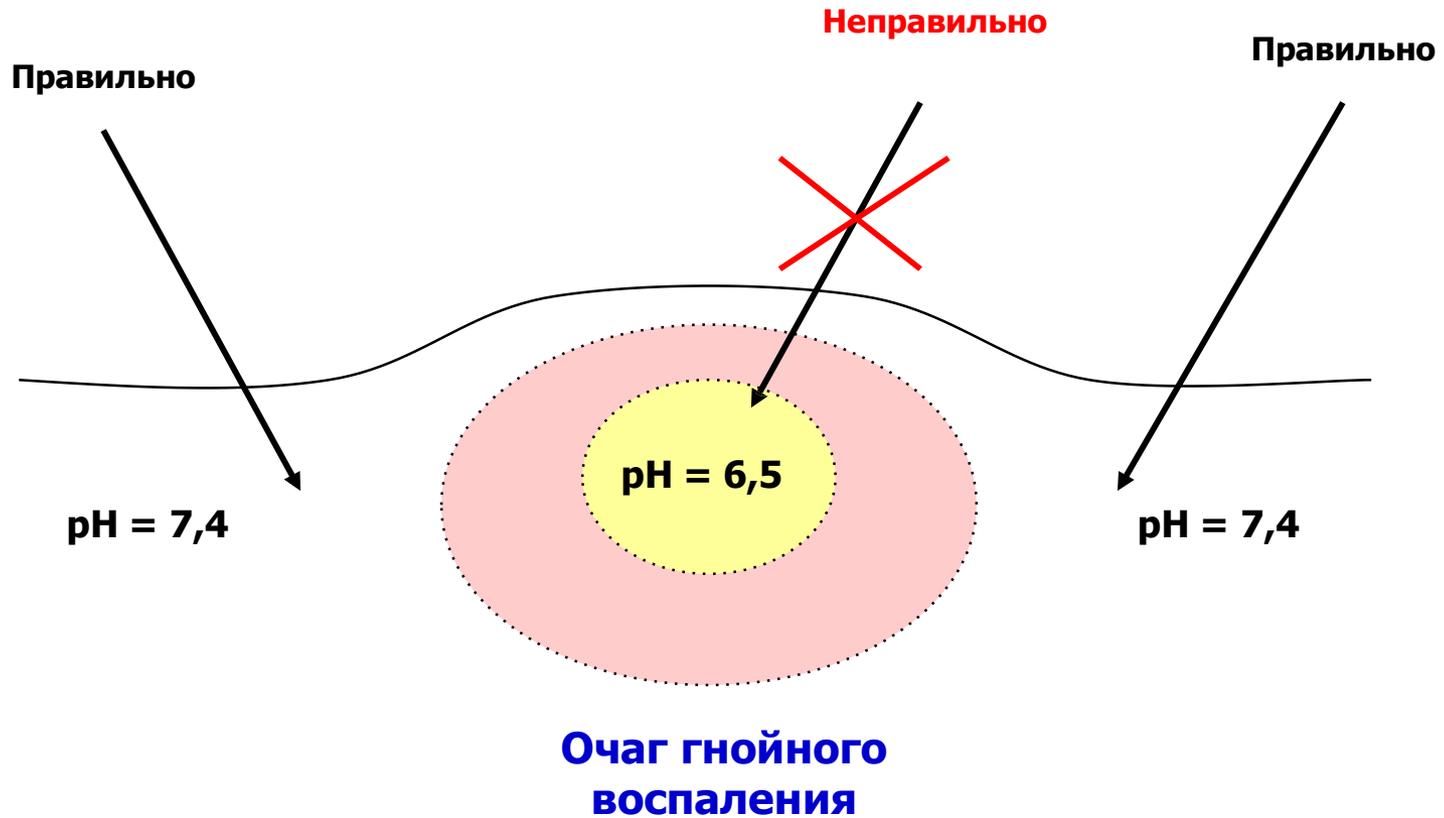


# ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

- **Азот в аминогруппе делает все МА слабыми основаниями (типичный рК уровень 8-9) – плохо растворимы в воде**
- **МА используются в виде водорастворимых солей – слабые кислоты**
- **Для развития МА эффекта в месте введения должен произойти гидролиз соли - диссоциация**
- **Диссоциация легче происходит в тканях с нормальным рН 7,4 - от МА освобождается свободное основание - возникает эффект**
- **В кислой среде МА действуют плохо**



# ЗАВИСИМОСТЬ МА ЭФФЕКТА ОТ РН ТКАНЕЙ



# КЛАССИФИКАЦИЯ МА ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

Группа	Препараты	Длительность анестезии, мин	
		Без вазоконстриктора	С вазоконстриктором
<b>МА короткого действия</b>	<b>Прокаин</b>	<b>15-30</b>	<b>30-40</b>
<b>МА средней продолжительности действия</b>	<b>Лидокаин</b>	<b>30-60</b>	<b>120-130</b>
	<b>Мепивакаин</b>	<b>45-90</b>	<b>120-360</b>
	<b>Тримекаин</b>	<b>45-90</b>	<b>120-240</b>
	<b>Артикаин</b>	<b>60</b>	<b>180</b>
<b>МА длительного действия</b>	<b>Бупивакаин</b>	<b>120-140</b>	<b>180-240</b>



# ВИДЫ АНЕСТЕЗИИ

- **Терминальная** (поверхностная, аппликационная) - сильные анестетики наносятся на слизистую или кожу. Предотвращается генерация потенциала действия в сенсорных рецепторах.
- **Инфильтрационная** – анестетик вводится послойно: в/кожно, п/кожно, в жировую клетчатку, в/м. Предотвращается как генерация потенциала действия в сенсорных рецепторах, так и его проведение по афферентному волокну.
- **Проводниковая** - анестетик вводится в параневральное пространство - анестезия области, которую иннервирует данный нерв. Предотвращается проведение потенциала по афферентному волокну.
- **Спинальная** – введение анестетика в спинномозговой канал - эпидуральная (до dura mater), субдуральная (под dura mater) – разновидности проводниковой анестезии. Предотвращается проведение потенциала на уровне рогов спинного мозга.
- **Региональная** – введение анестетика в вену конечности при одновременном наложении жгута выше места введения.



# КЛАССИФИКАЦИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

- **Препараты для терминальной анестезии**
    - Тетракаин, Анестезин, Бумекаин
  - **Препараты для инфильтрационной анестезии**
    - Артикаин, Тримекаин, Бупивакаин, Новокаин и др.
  - **Препараты для проводниковой анестезии**
    - Артикаин, Тримекаин, Ропивакаин, Новокаин и др.
  - **Препараты для спинномозговой анестезии**
    - Лидокаин (1%-2%), Тримекаин, Артикаин (2%), Бупивакаин (0,25-0,75%)
  - **Для всех видов анестезии (универсальный анестетик)**
    - Лидокаин
- 

# ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МА

## ■ Аллергические реакции

- Кожные сыпи, астма, анафилаксия
- Чаще на эфиры – производные парааминобензойной кислоты
- Аллергенность перекрестная

## ■ Местные проявления

- Отечность, покраснение, дерматиты, редко - некроз

## ■ Системная токсичность - редко

### □ ЦНС

- Возбуждение ЦНС - беспокойство, тремор, редко - тонико-клонические судороги
- При увеличении дозы МА сменяется угнетением – сонливость, бледность, помутнение в глазах
- В последующем – развитие угнетения дыхания

### □ Сердечно-сосудистая система (чаще в высоких дозах, когда эффекты ЦНС очевидны)

- Угнетение функций миокарда (снижение проводимости, сократимости, (дозозависимое), возбудимости), вазодилатация, снижение АД
- Уменьшение сократимости – связано с блокадой  $\text{Na}^+$ каналов

Антиаритмические эффекты лидокаина используются в медицине

## ■ Разные

- Антихолинергические эффекты и др.
- Метгемоглобинемия



# Бензокаин (Анестезин )

Местный анестетик для терминальной анестезии, производное парааминобензойной кислоты.

## **Применение:**

*Внутрь:* гастралгия, эзофагит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

*Местно:* острое воспаление среднего уха, боль в области наружного слухового прохода, крапивница, заболевания кожи, сопровождающиеся зудом; перианальные трещины, геморрой. Выполнение диагностических манипуляций на слизистых оболочках (гастроскопия, ректоскопия, отоскопия, уретроскопия, гинекологические процедуры).

*В стоматологии:* поверхностная анестезия.

## **Побочные эффекты:**

Контактный дерматит и/или реакции гиперчувствительности (жжение, покалывание, зуд, эритема, сыпь, крапивница, отек), стойкое снижение чувствительности в месте применения



# Прокаин (Новокаин (Novocainum))

## Фармакологические эффекты:

- местноанестезирующий;
- антиаритмический;
- спазмолитический.

## Применение:

- 1) Для обезболивания родов — в 0,25-0,5 % растворах;
- 2) для проводниковой анестезии — в 1-2 % растворах;
- 3) для анестезии по методу тугой ползучей инфильтрации тканей (по Вишневскому) — в 0,25-0,125 % растворах;
- 4) как местноанестезирующее и спазмолитическое средство ректально, в суппозиториях по 0,1;
- 5) возможно внутривенное медленное введение анестетиков для лечения гипертонической и язвенной болезней, нейродермитов, экзем и др. по 1-20 мл 0,25 %

Для усиления и пролонгирования действия новокаина к его растворам добавляют адреналин (раствор 1:1000 — 1 капля на 2-10 мл раствора новокаина).

*В стоматологии используют:*

- Для проводниковой анестезии – 1-2 % растворы.
- Для инфильтрационной анестезии и новокаиновой блокады – 0,25-0,5 % растворы.

## Побочные эффекты:

Общая слабость, головокружение, гипотония, коллапс, шок, аллергические кожные реакции.

# Лидокаин

Первый амидный анестетик, примененный в стоматологии, **эффективнее новокаина в 4 раза** и приблизительно в **два раза токсичнее**, оказывает более глубокое и продолжительное анестезирующее действие, чем новокаин. Медленнее метаболизируется в организме и **действует более продолжительно**, чем новокаин.

Лидокаин обладает выраженными **антиаритмическим и седативным** эффектами. Лидокаин — сильное местноанестезирующее средство, **вызывающее терминальную, инфильтрационную, проводниковую анестезии** и считается родоначальником всех амидных препаратов.

По сравнению с новокаином он действует быстрее, сильнее и продолжительнее.



## **Применение:**

- 1) 0,125, 0,25 и 0,5 % растворы для инфильтрационной анестезии при аппендэктомии, грыжесечении и иных хирургических вмешательствах;
- 2) 1-2 % растворы для эпидуральной и спинальной анестезии при операциях на органах малого таза, нижних конечностях и т.д.;
- 3) 1-2 % растворы для анестезии слизистых оболочек в офтальмологии, а также при различных других хирургических операциях и процедурах (при интубации трахеи, бронхоскопии, проколов гайморовой пазухи и пр.);
- 4) 10 % раствор при желудочковой экстрасистолии и тахикардии, в качестве профилактики фибрилляций желудочков при остром инфаркте миокарда;
- 5) 1-2 % растворы для блокады нервных сплетений.

*В стоматологии используют:*

- 2 % раствор для проводниковой, инфильтрационной анестезии;
- 1-2 % растворы для анестезии слизистых оболочек;
- гель Камистад для ротовой полости (содержит 2 % лидокаина и 20 % настойки цветов ромашки; 1:5,5) для обезболивания слизистой рта и губ.

## **Побочные эффекты:**

Брадикардия, резкое снижение АД и развитие коллапса; головная боль, головокружение, сонливость или беспокойство; онемение языка и слизистой оболочки полости рта; нарушение зрения и слуха; судорожные подергивания; тремор.



# **Артикаин** (Ультракаин (Ultracaine), Убистезин, Септанест).

Производное тиофенкарболовой кислоты, легко растворимый в воде и спирте. Оказывает быстрое и относительно длительное местноанестезирующее действие (1-3 ч).

## **Применение:**

1 и 2 % растворы для инъекций в ампулах по 5 и 20 мл для инфильтрационной, проводниковой, спинномозговой и люмбальной анестезии в общей хирургической практике.

## **Побочные эффекты:**

Головная боль, нарушение сознания; диплопия; подергивания мышц; аллергические реакции (отек и покраснение кожи, ангионевротический отек); снижение АД.



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Характеристика местного анестетика	Прокаин	Лидокаин	Мепивакаин	Артикаин
Связывание с белками плазмы, %	5,8	50	78	95
Анестезирующая активность	1	4	4	5
Токсичность	1	2	1,7	1,5
Длительность анестезии без вазоконстриктора, мин	15-30	30-60	45-90	60
Длительность анестезии с вазоконстриктором, мин	30-40	120-130	120-130	180
Быстрота действия	Медленный	Быстрый	Быстрый	Очень быстрый

# ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА

- Их относят к противовоспалительным препаратам местного действия при воспалительных процессах на коже и слизистых
- На месте нанесения возникает уплотнение коллоидов (частичная коагуляция белков). При этом обр. защитная альбуминатная пленка, кот. предохраняет оконч. чувст. нервов от раздражения, чувство боли ослабевает
  - Органические – наиболее часто используются
  - Неорганические – редко (сульфат меди, висмута нитрат основной, ацетат свинца, алюминиевые квасцы)
- **Ряд Шмидеберга**
- последовательность солей металлов по изменению действия от вяжущего к прижигающему

**Pb – Bi – Al – Fe – Zn – Cu – Ag - Hg**



# Вяжущие средства:

- **Органические вяжущие средства (дубильные ве-ва растений):**
  - *Танин*
  - *Танальбин*
  - *Кора дуба*
  - *Лист шалфея*
  - *Черника*
  - *Корневище змеевика*
  - *Трава зверобоя*
  - *Корневище и корни кровохлебки*
  - *Цветы ромашки*
  - *Соплодия ольхи*
  - *Щавель конский*
  - *Бадана корневище др.*
- **Неорганические вяжущие средства ( соли металлов):**
  - Препараты алюминия:
    - *Жидкость Бурова*
    - *Квасцы*
  - Препараты висмута:
    - *Висмута нитрат основной*
    - *Ксероформ*
    - *Дерматол*
  - Препараты свинца
    - *Свинца ацетат*
  - Препараты цинка:
    - *Цинка окись*
    - *Цинка сульфат*
  - Препараты меди:
    - *Меди сульфат*
  - Препараты серебра:
    - *Серебра нитрат*

# ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ И АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

- **Обволакивающие вещества** при нанесении на ткани образуют коллоидную пленку и защищают чувствительные нервные окончания слизистой от раздражения. На крупных коллоидных частицах адсорбируются молекулы раздражающих агентов
- Используются в стоматологии - при лечении острых заболеваний слизистой оболочки рта, при нарушениях целостности слизистой и болевом синдроме
- **Адсорбирующие вещества** наносят на воспаленные или поврежденные ткани в виде присыпок и пудр. Покрывая тканевую поверхность тонким слоем, они фиксируют на своих мелких частицах раздражающие вещества и таким образом механически защищают ткани от повреждения
- В стоматологии применяются для приготовления стоматологических паст
- Адсорбирующие средства затрудняют всасывание токсинов и уменьшают явления общей интоксикации – применяются для лечения отравлений алкалоидами, солями тяжелых металлов и др., при метеоризме, диспепсии, пищевых интоксикациях

# МЯГЧИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

- **Жиры или жироподобные вещества: глицерин, вазелин, ланолин, персиковое, оливковое, подсолнечное и льняное масло, винилин**
- **Повышают эластичность слизистых оболочек и кожи**
- **Создают на поверхности тканей защитную пленку, которая предохраняет их от раздражения и способствует уменьшению воспалительного процесса.**
- **Винилин, кроме того, оказывает бактериостатическое и обволакивающее действие. Может применяться в чистом виде и 20—50% растворах в растительных маслах. Для приема внутрь при гастритах и язвенной болезни назначают в капсулах по 1,4 г.**
- **В стоматологической практике мягчительные средства используют в качестве основы для получения мягких и жидких лекарственных форм при лечении стоматитов, гингивитов и хейлитов различной этиологии**



