



# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие .....	8
Список сокращений и условных обозначений .....	9
<b>Глава 1. Общие вопросы клинической фармакологии .....</b>	<b>11</b>
1.1. Основные определения и понятия клинической фармакологии .....	11
1.1.1. Фармакоэкономика .....	15
1.1.2. Фармакоэпидемиология .....	16
1.1.3. Испытание новых лекарственных средств. Вопросы деонтологии .....	17
1.1.4. Фармакогенетика .....	20
1.1.5. Фармакодинамика .....	22
1.1.6. Фармакокинетика .....	25
1.2. Взаимосвязь между фармакодинамикой и фармакокинетикой .....	36
1.3. Взаимодействие лекарственных средств .....	38
1.3.1. Фармацевтическое взаимодействие .....	39
1.3.2. Фармакокинетическое взаимодействие .....	39
1.3.3. Взаимодействие при выведении лекарственного средства .....	40
1.3.4. Фармакодинамическое взаимодействие .....	41
1.4. Влияние лекарств на плод и новорожденного .....	43
1.5. Клиническая фармакология лекарственных средств у людей пожилого и старческого возраста .....	45
1.6. Нежелательные эффекты лекарственных средств .....	47
1.6.1. Классификация .....	47
1.6.2. Токсические проявления .....	50
1.6.3. Аллергические реакции .....	50
1.6.4. Псевдоаллергические (анафилактоидные) реакции .....	51
1.6.5. Лекарственная зависимость .....	51
1.6.6. Вторичные (биологические) нежелательные эффекты .....	52
1.6.7. Предупреждение нежелательных эффектов .....	52
1.6.8. Методы оценки эффективности и безопасности применения лекарственных средств .....	52
1.7. Фармакотерапия .....	53
<b>Глава 2. Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные средства и антисептики .....</b>	<b>55</b>
2.1. $\beta$ -Лактамные антибиотики .....	55
2.1.1. Пенициллины .....	56
2.1.2. Цефалоспорины .....	60
2.1.3. Карбапенемы .....	64
2.1.4. Монобактамы .....	66

2.2. Аминогликозиды .....	66
2.3. Тетрациклины и глицилциклины .....	69
2.4. Макролиды, азалиды, кетолиды .....	71
2.5. Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) .....	75
2.6. Антибиотики пептидной структуры .....	77
2.6.1. Циклические полипептиды .....	77
2.6.2. Гликопептиды .....	78
2.7. Прочие антибиотики .....	79
2.7.1. Ансамицины (рифампицин, рифамицин, рифаксимин) .....	79
2.7.2. Хлорамфеникол .....	81
2.7.3. Фосфомицин .....	82
2.7.4. Фузидовая кислота .....	82
2.8. Сульфаниламидные препараты .....	83
2.9. Фторхинолоны .....	85
2.10. Препараты 5-нитроимидазола .....	88
2.11. Нитрофураны .....	91
2.12. Общие принципы антибиотикотерапии .....	92
2.13. Схемы эмпирической терапии предполагаемой анаэробной или смешанной анаэробно-аэробной инфекции .....	94
2.14. Антимикробная терапия инфекций полости рта и челюстно-лицевой области .....	94
2.14.1. Рекомендации по антимикробной терапии .....	96
2.15. Противовирусные препараты .....	98
2.15.1. Средства для лечения и профилактики гриппа .....	99
2.15.2. Средства для лечения герпетических инфекций .....	100
2.15.3. Средства для лечения цитомегаловирусных инфекций .....	100
2.15.4. Средства для лечения ВИЧ-инфекции .....	101
2.15.5. Средства с расширенным спектром активности .....	101
2.16. Вакцины .....	102
2.17. Противогрибковые препараты (антимикотики) .....	106
2.17.1. Полиеновые антибиотики .....	107
2.17.2. Азолы .....	108
2.18. Антисептики и дезинфицирующие средства .....	112
<b>Глава 3. Лекарственные средства для общей и местной анестезии .....</b>	<b>119</b>
3.1. Средства для общей анестезии .....	119
3.1.1. Ингаляционные анестетики .....	120
3.1.2. Неингаляционные анестетики .....	125
3.2. Премедикация .....	129
3.3. Средства для местной анестезии .....	130
3.3.1. Препараты группы эфиров .....	135
3.3.2. Препараты группы амидов .....	136
3.3.3. Рекомендации для подбора анестетика в стоматологии .....	140

3.3.4. Профилактика побочных эффектов и неотложная помощь при их развитии .....	141
3.4. Миорелаксанты и антихолинэстеразные средства .....	145
3.4.1. Периферические миорелаксанты .....	145
3.4.2. Антихолинэстеразные средства .....	149
<b>Глава 4. Лекарственные средства, влияющие на тонус сосудов .....</b>	<b>151</b>
4.1. Препараты, повышающие тонус сосудов .....	151
4.1.1. Адреномиметики .....	151
4.2. Препараты, снижающие тонус сосудов .....	157
4.2.1. Лекарственные средства центрального действия .....	157
4.2.2. Лекарственные средства, влияющие на периферическую нервную систему .....	159
4.2.3. Блокаторы медленных кальциевых каналов .....	166
4.2.4. Лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему .....	170
4.2.5. Вазодилаторы .....	176
<b>Глава 5. Противовоспалительные средства и анальгетики .....</b>	<b>182</b>
5.1. Глюкокортикоиды .....	182
5.1.1. Общие принципы фармакотерапии .....	185
5.1.2. Особенности некоторых препаратов .....	188
5.1.3. Глюкокортикоиды в стоматологии .....	191
5.2. Нестероидные противовоспалительные средства .....	193
5.2.1. Особенности некоторых препаратов .....	199
5.3. Анальгетики .....	201
5.3.1. Неопиоидные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты и комбинированные средства .....	204
5.3.2. Опиоидные (наркотические) анальгетики .....	208
5.3.3. Адьювантные препараты в стоматологии .....	214
5.3.4. Принципы терапии хронического болевого синдрома .....	215
<b>Глава 6. Противоаллергические средства и иммуномодуляторы .....</b>	<b>218</b>
6.1. H <sub>1</sub> -антигистаминные средства .....	219
6.1.1. Особенности некоторых препаратов .....	222
6.1.2. Антигистаминные препараты в стоматологии .....	224
6.2. Стабилизаторы мембран тучных клеток .....	226
6.2.1. Кетотифен .....	226
6.2.2. Кромоглициевая кислота .....	227
6.2.3. Недокромил .....	229
6.3. Ингибиторы лейкотриенов .....	230
6.3.1. Монтелукаст .....	230

6.4. Иммуностимуляторы .....	231
6.4.1. Особенности некоторых препаратов .....	232
<b>Глава 7. Психотропные лекарственные средства .....</b>	<b>236</b>
7.1. Антипсихотические средства (нейролептики) .....	236
7.1.1. Особенности некоторых препаратов .....	242
7.2. Транквилизаторы (анксиолитики) .....	245
7.2.1. Особенности некоторых препаратов .....	249
7.3. Снотворные средства .....	251
7.3.1. Особенности некоторых препаратов .....	254
7.4. Седативные средства .....	255
7.5. Антидепрессанты (тимолептики) .....	257
7.6. Психостимуляторы .....	261
7.7. Ноотропы .....	263
7.7.1. Особенности некоторых препаратов .....	266
<b>Глава 8. Витамины и ферментные препараты .....</b>	<b>269</b>
8.1. Витамины .....	269
8.2. Ферментные препараты .....	273
8.2.1. Протеолитические препараты .....	274
8.2.2. Особенности некоторых препаратов .....	274
8.2.3. Гиалуронидаза .....	276
<b>Глава 9. Лекарственные средства, влияющие</b> <b>на фосфорно-кальциевый обмен .....</b>	<b>277</b>
9.1. Препараты кальция .....	282
9.1.1. Особенности некоторых препаратов .....	284
9.1.2. Препараты и материалы кальция в стоматологии .....	284
9.2. Паратиреоидный гормон .....	287
9.3. Препараты кальцитонина .....	288
9.4. Препараты фосфора .....	289
9.5. Бисфосфонаты .....	290
9.6. Препараты витамина D .....	291
9.7. Фториды .....	294
9.7.1. Препараты и материалы фтора в стоматологии .....	295
9.8. Заместительная гормонотерапия .....	297
<b>Глава 10. Лекарственные средства для коррекции нарушений</b> <b>гемостаза .....</b>	<b>299</b>
10.1. Антикоагулянты .....	299
10.1.1. Гепарины .....	301
10.1.2. Непрямые селективные ингибиторы плазменных факторов свертывающей системы .....	303

10.1.3. Прямые пероральные антикоагулянты .....	305
10.1.4. Непрямые антикоагулянты .....	307
10.2. Фибринолитические средства .....	309
10.2.1. Стрептокиназа .....	309
10.2.2. Урокиназа .....	311
10.2.3. Другие фибринолитики .....	311
10.3. Антиагреганты .....	311
10.3.1. Ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота) .....	312
10.3.2. Ингибиторы фосфодиэстеразы и потенциаторы аденозина (дипиридамол) .....	313
10.3.3. Блокаторы рецепторов аденозиндифосфата (P2Y12) .....	314
10.4. Гемостатические средства .....	316
10.4.1. Коагулянты .....	316
10.5. Ингибиторы фибринолиза .....	317
10.5.1. Аминокапроновая кислота .....	317
10.5.2. Аминотетилбензойная кислота .....	318
10.6. Гемостаз в стоматологии .....	319
10.6.1. Комбинированные препараты с аминокапроновой кислотой .....	321
10.6.2. Комбинированные препараты с альгинатами .....	322
10.6.3. Препараты алюминия хлорида .....	322
Тестовые задания .....	324
Эталоны ответов .....	336
Список литературы .....	337
Предметный указатель .....	340

## Глава 3

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ОБЩЕЙ И МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

### 3.1. СРЕДСТВА ДЛЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

Лекарственные средства для общей анестезии вызывают состояние наркоза. В 1846 г. Уильям Мортон (США) впервые произвел эфирный наркоз больному для проведения оперативного вмешательства на подчелюстной области.

**Наркоз** (греч. *narcosis* — оцепенение, усыпление) — это обратимое угнетение ЦНС, сопровождающееся утратой сознания, потерей болевой и других видов чувствительности, угнетением рефлекторной активности и расслаблением скелетной мускулатуры при сохранении жизненно важных функций организма.

Общая анестезия предполагает последовательное «выключение структур мозга»: кора → ретикулярная формация → подкорковые ядра → спинной мозг → продолговатый мозг, то есть в первую очередь нарушается функционирование филогенетически более молодых структур. По мере угнетения ЦНС выделяют четыре стадии фармакологического наркоза, описанные для действия эфира Гведелом.

**I стадия — аналгезии (гипнотическая стадия)** — характеризуется постепенной утратой болевой чувствительности и сознания. В этой стадии развивается амнезия (потеря памяти) на события, происходящие в этот период. На этой стадии можно выполнить кратковременные манипуляции (например, экстракцию подвижного зуба или вправление вывиха височно-нижнечелюстного сустава).

**II стадия — возбуждения** — процессы торможения резко ослабевают, и развивается возбуждение с опасными реакциями на внешние раздражители, в частности рвота, ларингоспазм, повышение АД, тахикардия, произвольные движения, мидриаз, дивергенция глазных яблок, частое неровное дыхание, эпизоды апноэ и др. Большинство осложнений происходит именно в эту стадию. Задача анестезиолога — предупредить

**Таблица 3.1.** Классификация средств для общего наркоза

Группа	Препараты
1. Ингаляционные анестетики	
1.1. Летучие жидкости	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Галотан (Фторотан<sup>®</sup>).</li> <li>▶ Севофлуран (Севоран<sup>®</sup>).</li> <li>▶ Изофлуран (Форан<sup>®</sup>).</li> <li>▶ Десфлуран (Супран<sup>®</sup>).</li> <li>▶ Диэтиловый эфир (Эфир для наркоза стабилизированный<sup>®</sup>)</li> </ul>
1.2. Газы	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Динитрогена оксид (Азота закись<sup>®</sup>).</li> <li>▶ Ксенон (Медксенон<sup>®</sup>)</li> </ul>
2. Неингаляционные анестетики	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Тиопентал натрия.</li> <li>▶ Кетамин.</li> <li>▶ Мидазолам (Дормикум<sup>®</sup>).</li> <li>▶ Натрия оксибутират.</li> <li>▶ Пропофол (Диприван<sup>®</sup>)</li> </ul>	

развитие наркозного возбуждения во избежание осложнений. II стадия значительно реже наблюдается при применении современных общих анестетиков, особенно если используют средства для премедикации.

**III стадия — хирургического наркоза** (подразделяют на четыре уровня) является целью общей анестезии. Отсутствуют все виды чувствительности, угнетены рефлексы, снижен тонус скелетной мускулатуры, глазные яблоки расположены центрально, зрачки сужены. Стабилизируются гемодинамика и дыхание.

**IV стадия — передозировки** — обозначают как сверхглубокий наркоз. В этой стадии дыхание поверхностное или отсутствует, зрачки резко расширены без реакции на свет, АД падает вплоть до коллапса.

В анестезиологии **IV стадия наркоза называется «выход из наркоза или стадия пробуждения».**

Ни один анестетик (табл. 3.1) не соответствует в полном объеме идеальному анестетику. Обычно используют комбинированный наркоз, состоящий из вводного наркоза (барбитураты, кетамин, пропофол) и базисного наркоза (галотан, изофлуран, севофлуран).

### 3.1.1. Ингаляционные анестетики

**Механизм действия.** Все ЛС данной группы нарушают процессы деполяризации и синаптическую передачу возбуждения. Накапливаясь



в мембранах нейронов и их аксонов, ингаляционные анестетики нарушают проходимость ионных каналов, особенно натриевых, вызывают относительную активацию токов ионов калия, которая приводит к снижению способности инициировать потенциалы действия, то есть к повышению порога возбудимости.

Для количественной оценки наркотической активности используют показатель **МАК** — минимальную концентрацию ингаляционного анестетика в альвеолярном газе (при давлении 1 атм.), при которой у 50% больных отсутствует двигательная реакция на стандартный болевой раздражитель (разрез кожи). Обычно для клинически необходимой анестезии требуется от 0,5 до 2,0 МАК. Из-за высокой МАК Азота закиси<sup>♦</sup> (104 об.%) ее используют в суб-МАК, при этом комбинируя препарат с другими, более активными общими анестетиками для достижения хирургического наркоза. Препарат обладает выраженным анальгетическим эффектом. В малых концентрациях вызывает чувство опьянения, эйфорию («веселящий газ»), легкую сонливость. Азота закись<sup>♦</sup> в незначительной степени снижает сократительную способность миокарда и незначительно угнетает дыхание. Жидкие летучие вещества могут вызвать утрату сознания и амнезию в относительно низких концентрациях во вдыхаемой смеси (25% МАК). Жидкие летучие вещества увеличивают мозговой кровоток, ослабляют сократимость миокарда, вызывают системную вазодилатацию, угнетают дыхание, снижают мышечный тонус, печеночный и почечный кровоток.

Для достижения необходимой концентрации анестетика в ЦНС необходим его перенос из альвеолярного газа в кровь и затем в мозг. Скорость этих процессов зависит от концентрации анестетика, глубины и частоты дыхания, скорости легочного и состояния мозгового кровотока. Наиболее важным фактором, влияющим на перенос анестетика из воздушной среды в артериальную кровь, является показатель его растворимости, или парциальный коэффициент кровь/газ (табл. 3.2). Время введения в наркоз прямо пропорционально зависит от коэффициента растворимости кровь/газ (например, с возрастанием этого коэффициента увеличивается время индукции).

Азота закись<sup>♦</sup> выделяется преимущественно через легкие в неизменном виде. Элиминация ЛС происходит быстрее по сравнению с другими средствами для ингаляционного наркоза благодаря низкому коэффициенту растворимости кровь/газ (0,47). Жидкие летучие ЛС тоже выделяются в основном легкими, но они метаболизируются в печени (например, галотан — 15%, энфлуран — 2–5%). В небольших количествах ингаляционные анестетики могут выделяться из организма через кожу и слизистые оболочки.

Таблица 3.2. Свойства ингаляционных анестетиков

Анестетик	Давление паров (или газа) при 20 °С, мм рт.ст.	Кoeffициенты растворимости (распределения) в различных средах при 37 °С		МАК, об.% к 1 атм. (только с O <sub>2</sub> )
		кровь/газ	мозг/кровь	
Галотан	243	2,3	2,0	0,74
Изофлуран	239	1,4	1,6	1,15
Десфлуран	664	0,42	1,3	6,0
Севофлуран	157	0,69	1,7	2,05
Азота закись*	39 000	0,47	1,1	104

**Показания и режим дозирования.** Ингаляционные анестетики обычно применяют для базисного наркоза (поддержания наркоза), но иногда их используют для вводного наркоза.

**Динитрогена оксид** (Азота закись\*) (*Nitrogen oxyde*) обычно используют на фоне базисного наркоза и нейролептаналгезии. Для получения хирургической стадии наркоза Азота закись\* дают вдыхать в газовой смеси с кислородом (70–80 об.%). Для получения стадии аналгезии достаточно 30–40 об.% Азота закиси\* в газовой смеси. Аналгетический эффект выражен и сопоставим с обезболиванием, вызываемым морфином. В хирургической практике ЛС используют при снятии швов, некоторых перевязках, тяжелых травмах, иногда при инфаркте миокарда, остром панкреатите и т.п.

**Ксенон** (Медксенон\*) — инертный газ, превосходит Азота закись\* по наркотической (в 1,5 раза), аналгетической и миорелаксантажной активности. При ингаляции кислородно-ксеноновой смеси (30:70, 20:80) на 4-й минуте развиваются амнезия и аналгезия, на 5-й минуте наступает стадия анестезии, когда можно выполнять небольшие операции. Через 2–3 мин после отключения ксенона возвращается ясное сознание, но аналгезия сохраняется еще долго. Показан пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Недостаток — высокая стоимость.

**Галотан** (Фторотан\*) уже через 3–5 мин после начала вдыхания вызывает хирургическую стадию наркоза. После прекращения вдыхания галотана пробуждение наступает через 5–10 мин. Препарат в 50 раз сильнее Азота закиси\* как общий анестетик, но обладает лишь умеренным аналгетическим эффектом. Галотан устраняет бронхоспазм и снижает

АД. Используют в амбулаторной стоматологической практике для детей и взрослых.

**Изофлуран (Форан<sup>▲</sup>)** по анестетической силе уступает галотану. Ингаляционную индукцию изофлураном начинают с низкой 0,5% концентрации. Концентрации 1,5–3% вызывают хирургический наркоз через 7–10 мин. Хирургический уровень анестезии может поддерживаться 1–2,5% изофлурана. Препарат широко применяют в акушерстве.

**Десфлуран (Супран<sup>▲</sup>)** очень быстро абсорбируется из легких (коэффициент распределения кровь/газ — 0,46) с таким же быстрым последующим выведением. Не используется для вводного наркоза, так как обладает неприятным запахом и раздражает дыхательные пути.

**Севофлуран (Севоран<sup>▲</sup>)** активно применяют при анестезии. Обладает приятным запахом, не оказывает раздражающего действия на дыхательные пути. Ввод в наркоз и выход из него происходят быстро. Возможна масочная индукция. Севофлуран позволяет быстро изменять глубину анестезии, что делает наркоз более управляемым. Возможно широкое использование препарата в амбулаторной стоматологической практике для детей и взрослых. Адаптирует головной мозг к условиям ишемии, что позволяет применять его при неврологических операциях. Не вызывает токсических реакций.

**Диэтиловый эфир** обладает хорошей наркозной активностью. Отчетливо выражены все стадии наркоза, стадия возбуждения сопровождается рвотой. Хирургическая стадия наступает через 15–20 мин, и для ее ускорения иногда наркоз начинают с помощью Азота закиси<sup>▲</sup> или добавляют галотан. Пробуждение медленное — 20–30 мин. Концентрация эфира во вдыхаемом воздухе в зависимости от способа наркотизирования (открытая, полуоткрытая, полузакрытая и закрытая системы) обычно варьирует от 2–4 до 10–12 об.%. В последние годы применяют очень редко.

**Противопоказания:**

- ▶ туберкулез легких;
- ▶ острое респираторное заболевание;
- ▶ гипертоническая болезнь;
- ▶ сахарный диабет;
- ▶ тиреотоксикоз;
- ▶ кахексия;
- ▶ ацидоз;
- ▶ повышение внутричерепного давления;
- ▶ судороги в анамнезе.

**Побочные эффекты.** Азота закись<sup>▲</sup> может повысить вероятность тошноты и рвоты в послеоперационном периоде. После прекращения ингаляции Азота закиси<sup>▲</sup> быстрая диффузия препарата из крови в легкие может привести к резкому снижению парциального давления кислорода в альвеолах ( $p_A O_2$ ) по сравнению с вдыхаемым воздухом, в результате чего развивается острая гипоксемия и гипоксия, особенно при дыхании комнатным воздухом. Этому осложнению можно избежать путем ингаляции кислорода в течение 3–5 мин после прекращения подачи Азота закиси<sup>▲</sup>. Длительное применение препарата приводит к угнетению функции костного мозга (переход на мегалобластический тип кроветворения, возникновение агранулоцитоза и тромбоцитопении). Азота закись<sup>▲</sup> следует с осторожностью назначать беременным и больным с недостаточностью витамина  $B_{12}$ .

**Противопоказания.** Галотан не следует применять при феохромоцитоме и гипертиреозе, так как препарат усиливает чувствительность  $\beta$ -адренорецепторов сердца к повышенному содержанию катехоламинов. По этой причине галотан может вызвать аритмии вплоть до фибрилляции желудочков. Галотан оказывает ганглиоблокирующее действие, уменьшает силу сердечных сокращений, вызывает атонические маточные кровотечения. Галотан ослабляет сокращения дыхательных мышц, что приводит к угнетению дыхания. Препарат нельзя назначать больным с врожденными пороками костно-мышечной системы, у которых он может спровоцировать злокачественную гипертермию с летальным исходом (в этих случаях вводят в/в дантролен). Гепатотоксический и нефротоксический, мутагенный, канцерогенный и тератогенный эффекты, аллергические реакции чаще возникают не у больных, а у медицинского персонала, регулярно работающего с галотаном во время операций.

Изофлуран значительно угнетает дыхание.

Диэтиловый эфир раздражает слизистые оболочки дыхательных путей, вызывает ларингоспазм, рвоту, повышение АД, тахикардию, может приводить к развитию послеоперационной пневмонии.

**Взаимодействие ЛС.** Азота закись<sup>▲</sup> усиливает эффекты средств, угнетающих ЦНС, понижающих АД, непрямых антикоагулянтов. Одновременное применение Азота закиси<sup>▲</sup> с другими ингаляционными анестетиками снижает потребность в нем.

Галотан повышает чувствительность миокарда к катехоламинам. Применение Азота закиси<sup>▲</sup> и галотана снижает потребность в галотане, и, следовательно, уменьшается нежелательное действие на сердечно-сосудистую систему. Препарат увеличивает  $T_{1/2}$  кетамина, и поэтому

выход из состояния наркоза может быть более длительным. Галотан в концентрациях более 1% снижает реакцию матки на стимулирующие родовую деятельность средства. Аминогликозиды, линкомицин и полимиксины системного действия, недеполяризующие миорелаксанты при совместном применении с галотаном усиливают нервно-мышечную блокаду. Галотан усиливает действие амиодарона, непрямым антикоагулянтов, антигипертензивных средств. Ксантины (аминофиллин) повышают риск аритмий сердца. При хроническом потреблении алкоголя необходимо назначать более высокие концентрации галотана.

### 3.1.2. Неингаляционные анестетики

**Механизм действия.** Все ЛС данной группы нарушают синаптическую передачу. Большинство неингаляционных анестетиков вызывают гиперполяризацию мембран, увеличивая продолжительность активированного состояния ГАМКА-рецепторов и времени открытого состояния хлорных каналов. При этом тормозной эффект гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) усиливается, то есть неингаляционные анестетики оказывают ГАМК-миметическое действие. Помимо этого, нарушается функционирование натриевых, калиевых и кальциевых каналов. Натрия оксибутират (ГОМК) преимущественно стимулирует ГАМКВ-рецепторы, находящиеся на пресинаптических окончаниях, уменьшая высвобождение ацетилхолина, норэпинефрина и других медиаторов в синаптическую щель. Кетамин является неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторного комплекса, что также приводит к блокаде ионной проводимости. Наркотические анальгетики стимулируют опиоидные рецепторы в головном и спинном мозге.

**Аналгетический эффект.** Не обладают аналгетическим действием барбитураты, бензодиазепины и пропофол. Слабую аналгезию обеспечивает натрия оксибутират. Кетамин вызывает диссоциативную анестезию, сопровождающуюся амнезией и выраженной аналгезией. Выраженным обезболивающим эффектом обладают опиоидные анальгетики.

**Действие на сознание.** Барбитураты выключают сознание приблизительно через 30–60 с после в/в введения. Сознание восстанавливается через 5–10 мин. При введении пропофола наркоз развивается со скоростью, близкой к скорости тиопентала («на кончике иглы»). При в/в введении кетамина утрата сознания происходит через 30–60 с и продолжается 15–20 мин. При в/м введении эффект наступает через 3–7 мин, достигает максимума через 15 мин и длится 20–40 мин.

Пик угнетающего действия бензодиазепинов на ЦНС проявляется на 2–3-й минуте после в/в введения мидазолама, на 4–8-й и на 20–40-й минуте после в/в введения диазепам (Сибазона\*) и лоразепам соответственно. Опиоидные анальгетики при в/в введении начинают действовать в течение нескольких минут.

**Прочие эффекты.** Барбитураты снижают АД и сердечный выброс (особенно у больных ИБС), рефлекторно учащают сердечный ритм, угнетают дыхательный центр. Кетамин повышает АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), центральное венозное давление и давление в легочной артерии, незначительно снижает частоту дыхания и дыхательный объем. Бензодиазепины оказывают противосудорожное и мышечно-расслабляющее действие, несколько снижают сердечный выброс и угнетают дыхание. Пропрофол снижает АД и сердечный выброс, угнетает дыхание. Наркотические анальгетики снижают общее периферическое сопротивление сосудов, АД, урежают сердечный ритм, угнетают дыхание, кашлевой рефлекс, вызывают сужение зрачков. Под влиянием наркотических анальгетиков повышается тонус сфинктеров ЖКТ, развивается спазм желчных протоков и сфинктера Одди, снижаются перистальтика кишечника, секреция. В результате возбуждения хеморецептивной триггерной зоны рвотного центра могут отмечаться тошнота и рвота. Вследствие спазма сфинктера мочевого пузыря и снижения реакции на афферентные импульсы, поступающие из переполненного мочевого пузыря, возможна задержка мочеиспускания.

Поступление анестетика из крови в ткани регулируется коэффициентом распределения жир/кровь, скоростью кровотока в тканях и градиентом концентрации, который в свою очередь зависит от величины сердечного выброса, степени связывания анестетика с белками ПК и скорости метаболизма препаратов в организме. Коэффициент жир/кровь отражает прохождение и скорость пенетрации анестетика в мозг, а также силу его действия.

Период полураспределения (быстрого распределения, полуперераспределения;  $T_{1/2a}$ ) для барбитуратов очень короткий (приблизительно 2–5 мин), что обусловлено их высокой липофильностью и быстрым перераспределением из мозга в скелетные мышцы, органы и ткани с хорошим кровоснабжением.  $T_{1/2}$  тиопентала натрия составляет около 12 ч. Инактивация ЛС происходит в печени.

После в/в введения **кетамин**  $T_{1/2a}$  составляет около 10–15 мин, а  $T_{1/2}$  — в среднем 3 ч. ЛС метаболизируется в печени с образованием многочисленных метаболитов, причем некоторые из них активны.

**Бензодиазепины** метаболизируются в печени. Активные метаболиты Сибазона<sup>▲</sup> могут существенно продлевать его фармакологические эффекты.  $T_{1/2}$  мидазолама составляет приблизительно 2–4 ч, Сибазона<sup>▲</sup> — около 20 ч, лоразепама — почти 15 ч. У пожилых и пациентов с заболеваниями печени биотрансформация ЛС может быть значительно замедлена.

**Пропофол** быстро перераспределяется в организме ( $T_{1/2a} = 2–4$  мин,  $T_{1/2} —$  около 4 ч). Биотрансформация ЛС происходит в печени до неактивных метаболитов.

После в/в введения опиоидные анальгетики характеризуются большим объемом распределения. Несмотря на то что  $T_{1/2}$  фентанила больше, чем морфина, длительность действия последнего при внутривенном болюсном введении больше, нежели у фентанила в эквивалентической дозе. Это обусловлено большей липофильностью и более быстрым перераспределением фентанила. Биотрансформация опиоидных анальгетиков происходит в основном в печени, неактивные метаболиты выделяются преимущественно почками.

**Показания к общей анестезии в стоматологии:**

- ▶ невозможность адекватного обезболивания местными анестетиками;
- ▶ аллергические реакции в анамнезе на местные анестетики;
- ▶ нежелание находиться в сознании во время манипуляции;
- ▶ риск нарушения внешнего дыхания, большой объем стоматологического вмешательства у детей и взрослых, психические заболевания у пациента, не позволяющие провести стоматологическое вмешательство.

**Для вводного наркоза или непродолжительных хирургических вмешательств**

**Тиопентал натрия** (Тиопентал натрий<sup>▲</sup>) вводят в/в в дозе 3–5 мг/кг медленно (возможен коллапс!). Тиопентал натрий<sup>▲</sup> можно использовать у пациентов с отеком мозга, так как он не повышает внутричерепного давления. Препарат очень плохо подавляет боль, поэтому болезненные манипуляции следует проводить при комбинированной анестезии.

**Пропофол** (Диприван<sup>▲</sup>) — наиболее популярный в настоящее время препарат, который используют для вводного наркоза или поддержания общей анестезии в амбулаторной стоматологической практике. В амбулаторной хирургии препарат применяют в качестве мононаркоза. Пропофол вызывает наркоз «на кончике иглы», который длится 10 мин. Его готовят в виде 1% изотонической масляной эмульсии.

**Кетамин** вводят в/в и в/м. Индукционная доза кетамина при в/в введении составляет 1–2 мг/кг (для этого обычно используют

концентрированные 5 и 10% растворы). Моноанестезию кетамин применяют лишь в стоматологии, травматологии, у детей. Часто сочетают с бензодиазепинами (Сибазон<sup>▲</sup>, мидазолам — вводят предварительно) или с дроперидолом, фентанилом (0,1–0,2 мг). Для поддержания анестезии вводят по 0,05–0,3 мг/кг через 15–25 мин, в/м — 10 мг/кг.

**Натрия оксибутират** так же применяют главным образом для создания **базисного наркоза**. В малых дозах препарат оказывает снотворный и успокаивающий эффекты, в больших дозах — противосудорожный и наркотический. При в/в введении стадия аналгезии наступает через 7–10 мин. Хирургическая стадия наркоза наступает примерно через 30 мин и длится 2–4 ч. Препарату отдают предпочтение у больных с низким АД.

Бензодиазепины используют для обеспечения седации в пред- и послеоперационном периодах. Индукционные дозы для в/в введения составляют: для Сибазона<sup>▲</sup> — 0,3–0,4 мг/кг, мидазолама — 0,15–0,35 мг/кг, лоразепама — 0,04–0,06 мг/кг.

Для вводного наркоза, поддержания общей анестезии, периоперационного обезболивания используют опиоидные анальгетики.

**Побочные эффекты.** Тиопентал натрий<sup>▲</sup> не применяют при наличии в анамнезе аллергии к любому производному из группы барбитуратов. Абсолютно противопоказаны больным острой перемежающейся порфирией, копропротопорфирией, наследственной печеночной копропорфирией. При введении в/в может вызвать боль, редко — тромбофлебит; при попадании в артерию — тромбоз, при попадании в окружающие ткани возможен некроз. Тиопентал натрий<sup>▲</sup> может спровоцировать артериальную гипотензию, ларингоспазм, бронхоспазм, бронхорею, остановку сердца.

Кетамин вызывает повышенное слюноотделение (уменьшается введением атропина), мышечный гипертонус. При выходе из наркоза могут возникнуть беспокойство, психомоторное возбуждение, галлюцинации и бред. Наиболее часто они наблюдаются у детей, женщин и алкоголиков. Их частота уменьшается при одновременном применении Сибазона<sup>▲</sup> или мидазолама. Кетамин может вызывать нистагм, диплопию, повышение внутриглазного давления. Могут возникать трудности с определением глубины наркоза, так как общеизвестные признаки (АД, частота дыхания, ЧСС, глазные симптомы и др.) в данном случае менее достоверны. В офтальмологической практике и у психически больных для общей анестезии применяют альтернативные препараты.



Натрия оксибутират при быстром в/в введении вызывает двигательное возбуждение, судорожные подергивания конечностей и языка (купируются барбитуратами). Возможна рвота, а при выходе из наркоза — двигательное и речевое возбуждение.

Пропофол не назначают больным, имеющим в анамнезе аллергические реакции на куриные яйца. Часто встречающиеся болевые ощущения по ходу вен могут быть уменьшены добавлением к масляной эмульсии 0,01% раствора лидокаина. При введении препарата могут развиваться артериальная гипотензия, угнетение дыхания, гипертонус, редко — тремор. После вскрытия ампулы препарат должен быть использован в течение 6 ч.

Наркотические анальгетики могут стать причиной тяжелой дыхательной недостаточности и апноэ в результате угнетения дыхательного центра и мышечной ригидности грудных и межреберных мышц. Этот эффект может быть устранен с помощью курареподобных средств или специфических антагонистов наркотических анальгетиков. При применении наркотических анальгетиков могут отмечаться тошнота, рвота, снижение перистальтики кишечника, печеночная колика (вследствие спазма желчных протоков и сфинктера Одди), задержка мочеиспускания, падение АД.

**Взаимодействие ЛС.** Неингаляционные анестетики потенцируют наркотическое действие друг друга и ингаляционных средств. Целенаправленное комбинированное применение препаратов из разных групп позволяет устранить (уменьшить) нежелательные (стадию возбуждения, ларингоспазм, бронхоспазм, аллергические проявления и др.) и усилить желаемые эффекты, уменьшить дозы ЛС. Общие анестетики в комплексе с другими ЛС устраняют действие предоперационного эмоционального стресса, возможные осложнения во время наркоза, а также способствуют общей анестезии.

Тиопентал натрия нельзя смешивать в одном шприце с другими ЛС. Он вступает с ними в физико-химическое (фармацевтическое) взаимодействие. При использовании кетамина у больных, принимающих тиреоидные гормоны, повышается риск АГ и тахикардии.

## 3.2. ПРЕМЕДИКАЦИЯ

**Премедикация** — предварительная медикаментозная подготовка больного к общей анестезии и оперативному вмешательству. Цель премедикации — снижение уровня тревожности пациента и профилактика

осложнений во время наркоза. Для премедикации используют различные ЛС (бензодиазепины, м-холиноблокаторы, антигистаминные, противорвотные, наркотические анальгетики). Премедикацию обычно осуществляют в два этапа: вечером накануне операции и за 30–40 мин до операции.

**Нейролептаналгезия** — комбинированный метод внутривенной общей анестезии, при котором пациент находится в сознании, но у него отсутствует реакция на эмоциональные раздражители (нейролепсия), и он не испытывает боли (аналгезия). Для проведения нейролептаналгезии используют антипсихотик (чаще всего дроперидол) и анальгетик (фентанил).

**Атаралгезия** — комбинированный метод внутривенной общей анестезии, при котором применяют транквилизатор (чаще всего Сибазон<sup>▲</sup>) и анальгетик (фентанил). С помощью этих ЛС достигается состояние атараксии («обездушивание»).

На фоне нейролептаналгезии и атаралгезии можно производить малые хирургические манипуляции.

### 3.3. СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

**Местные анестетики** — это средства, вызывающие местную обратимую потерю чувствительности тканей, блокируя проведение импульсов в нервных волокнах. При этом полностью сохраняется сознание пациента. Классификация и отдельные формы выпуска местных анестетиков

**Таблица 3.3.** Классификация местных анестетиков

Группа	Препараты
Сложные эфиры аминспиртов и ароматических кислот	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Прокаин (Новокаин<sup>▲</sup>).</li> <li>▶ Оксибупрокаин (Инокаин<sup>▲</sup>).</li> <li>▶ Бензокаин (Анестезин<sup>▲</sup>).</li> <li>▶ Тетракаин (Дикаин<sup>▲</sup>).</li> </ul>
Замещенные амиды ароматических кислот	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Лидокаин.</li> <li>▶ Мепивакаин (Мепивастезин<sup>▲</sup>).</li> <li>▶ Ропивакаин (Наропин<sup>▲</sup>).</li> <li>▶ Бупивакаин (Маркаин<sup>▲</sup>).</li> <li>▶ Прилокаин.</li> <li>▶ Артикаин (Ультракаин Д<sup>▲</sup>).</li> </ul>

представлены в табл. 3.3. Клинические различия между группами эфиров и амидов заключаются в особенностях биотрансформации местных анестетиков и возможных побочных эффектах.

**Фармакодинамика.** Накапливаясь в мембранах нервных волокон и их окончаний, в щелочной среде местный анестетик переходит в катионную ионизированную форму. После этого он связывается с рецепторами, расположенными на внутренней стороне поверхности клеточной мембраны, и вызывает блок  $\text{Na}^+$ -каналов (ослабляет входящий натриевый ток), что препятствует развитию потенциала действия и проведению импульсов. В очаге воспаления (в кислой среде) не происходит достаточного образования катионных ионизированных форм, необходимых для блокады натриевых каналов, и, следовательно, эффективность местного анестетика падает. Именно поэтому при воспалительных заболеваниях (периодонтите, периостите и др.) часто не удается достичь удовлетворительного уровня обезболивания. Кроме того, местные анестетики снижают проницаемость и для ионов калия и кальция, участвующих в регуляции проницаемости мембран для ионов натрия. В итоге инактивируется так много  $\text{Na}^+$ -каналов, что число открытых  $\text{Na}^+$ -каналов становится меньше определенного минимума, необходимого для достижения критического уровня деполяризации. Препятствуя генерации потенциала действия и его распространению по волокнам, местные анестетики блокируют проведение нервных импульсов. Они не оказывают существенного влияния на потенциал покоя и пороговый потенциал. Местные анестетики способны блокировать проведение возбуждения по всем нервным волокнам — чувствительным, вегетативным и двигательным. Чувствительность разных нервных волокон зависит от их толщины и степени миелинизации. Более чувствительны к ЛС тонкие нервные волокна, нежели толстые. Чувствительность волокон к местному анестетику тем выше, чем меньше их диаметр. Однако при равных диаметрах осуществить блокаду проведения возбуждения по миелиновым волокнам легче, чем по безмиелиновым, поскольку у миелиновых волокон необходимо блокировать проведение только в перехватах Ранвье. В результате блокады тонких мягкотных и безмякотных волокон типа А (дельта), В и С исчезает болевая и температурная чувствительность. С помощью толстых мягкотных нервов типа А (альфа, бета и гамма) осуществляется проведение других видов чувствительности — тактильной, ощущение давления, проприорецепция, а также выполнение двигательной функции, поэтому они более устойчивы к местному анестетику.

**Последовательность развития местной анестезии.** Местные анестетики блокируют нервные волокна смешанных нервов обычно в следующем порядке:

- 1) блокада симпатических волокон, сопровождающаяся местным (в зоне иннервации) расширением сосудов и повышением температуры кожи;
- 2) потеря болевой и температурной чувствительности;
- 3) утрата проприочувствительности;
- 4) выключение рецепции на прикосновение и давление;
- 5) блокада двигательных волокон (паралич иннервируемых ими мышц).

Восстановление проводимости по нервам происходит в обратном порядке.

Действие местных анестетиков может быть:

- ▶ местным — включает блокаду нервных волокон и оказывает прямое действие на тонус сосудов);
- ▶ региональным — заключается в потере чувствительности тканей и изменении тонуса сосудов, находящихся в зоне действия заблокированного нерва;
- ▶ общим (резорбтивным) — возникает вследствие всасывания вещества в кровь или при его внутривенном введении.

По силе обезболивающего действия местные анестетики условно разделяют на слабые (например, прокаин), средней силы действия (например, лидокаин, мепивакаин), сильные (например, бупивакаин). Чем сильнее действие анестетика, тем больше его токсичность.

В стоматологии клиническая эффективность обезболивающего действия анестетиков определяется по пятибалльной системе:

- 1 — отсутствие анестезии — 0;
- 2 — слабая анестезия — обезболивание на 20–30%;
- 3 — средняя анестезия — обезболивание на 30–70%;
- 4 — незначительная болезненность при вмешательстве — обезболивание на 70–95%;
- 5 — абсолютно безболезненное вмешательство — 100% обезболивание.

Большинство стоматологических вмешательств проводят при уровне четырех- и пятибалльной анестезии.

Местные анестетики применяют в виде солей, хорошо растворимых в воде. Анестезирующее действие в тканях происходит при гидролизе солей с освобождением анестетика-основания. Благодаря тому что у многих местных анестетиков константа диссоциации ( $pK_a$ ) равняет-

ся 7,6–7,8, гидролиз хорошо осуществляется в слабощелочной среде. Чем ближе  $pK_a$  анестетика к рН среды (7,4), тем больше анестетика-основания образуется на наружной стороне мембраны нервного волокна и быстрее происходит его диффузия. Вот почему артикаин, лидокаин и мепивакаин, имеющие низкую  $pK_a$ , действуют уже через 2–5 мин, а анестетики с более высокой  $pK_a$ , например прокаин с  $pK_a$  8,9, действуют лишь через 10–15 мин. Концентрация анестетика также влияет на скорость наступления анестезии. Например, 4% артикаин действует быстрее 2% лидокаина, хотя оба ЛС имеют одинаковые  $pK_a$ .

Местные анестетики из группы амидов в малых концентрациях суживают сосуды, а в более высоких — расширяют. Обычно в терапевтических дозах в месте введения они суживают сосуды, тогда как их региональным эффектом является вазодилатация, возникающая вследствие блокады симпатических нервов.

Некоторые препараты обладают противоаритмическим действием (например, лидокаин, тримекаин, пиромекаин), снижают возбудимость сердечной мышцы, или оказывают ганглиоблокирующий эффект (например, прокаин), который вызывает падение АД.

**Фармакокинетика.** Липофильность местных анестетиков определяет их способность проникать через мембрану нервного волокна, состоящую в основном из липидов. Чем выше растворимость анестетиков в жирах, тем легче он проникает через мембраны и тем выше его концентрация на рецепторе нервного волокна и, следовательно, его эффективность. При этом он лучше поступает в кровь через стенки капилляров, что увеличивает его токсичность. Липофильность местных анестетиков обуславливает не только их эффективность, но и токсичность. Анестетики после местного применения могут абсорбироваться и попадать в кровоток. Скорость системной абсорбции определяется фармакокинетикой ЛС, васкуляризацией в месте введения и скоростью введения. В крови связывание с белками ПК большинства ЛС превышает 50%. Местные анестетики с высокой степенью связывания с белками имеют большую продолжительность действия и низкую системную токсичность (например, мепивакаин — 78%, бупивакаин — 95%). Снижение сердечного выброса уменьшает объем распределения и плазменный клиренс местных анестетиков, в результате их концентрация в плазме и вероятность развития токсических эффектов повышаются. Заболевания почек играют незначительную роль.

Эфиры аминспиртов и ароматических кислот легко разрушаются эстеразами плазмы и тканей. Их  $T_{1/2}$  очень короткий (несколько

минут). Один из основных продуктов гидролиза эфиров — ПАБК — является конкурентным антагонистом сульфаниламидов. Амиды намного устойчивее, лучше выдерживают снижение pH, что возникает при воспалении, подвергаются биотрансформации в основном в печени (N-дезалкилирование и гидролиз). У пациентов с патологией печени могут быть в большей степени выражены побочные эффекты при применении амидов.  $T_{1/2}$  колеблется от 22 мин (артикаин) до 163 мин (бупивакаин), 96 мин (лидокаин). Существует большая вероятность развития токсических эффектов у пациентов со сниженной активностью холинэстеразы плазмы (новорожденные, беременные, пациенты с генетическими дефектами по гену холинэстеразы и др.).

Для снижения системного действия и пролонгации анестезирующего эффекта к анестетику добавляют вазоконстриктор в концентрации (1:100 000, 1:80 000). Однако для амбулаторного стоматологического приема не рекомендовано применение вазоконстрикторов в концентрации выше 1:200 000. Снижение локального кровотока увеличивает местную концентрацию и проникновение ЛС в нерв. Сочетание уменьшения системной абсорбции и повышения диффузии местного анестетика в нервные волокна продлевает анестезию практически на 50%. В качестве вазоконстрикторов используют эпинефрин, норэпинефрин, левонордефрин и фелипрессин. Чаще применяют эпинефрин. Продолжительность действия анестетиков с вазоконстриктором (эпинефрин 1:200 000) для прокаина составляет до 60 мин, для артикаина, лидокаина, мепивакаина — до 3 ч, для бупивакаина — до 6 ч. Левонордефрин и фелипрессин используют в импортных анестетиках, не зарегистрированных в России.

**Показания и режим дозирования.** При выборе местного анестетика необходимо учитывать длительность оперативного вмешательства, вид местной анестезии, риск местного или системного токсического действия.

**Поверхностная анестезия** показана при выполнении инструментальных, эндоскопических и других болезненных процедур, для обезболивания места инъекции, при прорезывании зубов. Анестетик наносят на раневую поверхность, твердые ткани зуба или слизистые оболочки. Для поверхностной анестезии используют, как правило, 0,25–0,5% растворы, гели, мази и пасты 2,5–5%, аэрозоль 10% (например, Лидокаин Бэби<sup>★</sup> — стоматологический гель; Камистад<sup>★</sup> — гель на основе лидокаина, используют при прорезывании зубов).

**Инфильтрационная анестезия.** В стоматологической практике для инфильтрационной анестезии применяют 0,5–1% растворы прокаина, 3% раствор лидокаина и 4% раствор артикаина (Ульттракаин Д<sup>★</sup>,

Убистезин<sup>▲</sup>) с эpineфрином или другими сосудосуживающими ЛС. Полноценная анестезия наступает через 2–10 мин и длится 15–40 мин.

**Проводниковая (регионарная) анестезия.** Существуют разновидности этого вида анестезии для обезболивания во время оперативных вмешательств (например, экстракция зуба, вскрытие абсцесса, полостные операции и др.), при выполнении пункций, блокад нервных стволов и сплетений, вегетативных ганглиев. В стоматологии применяют 1–2% растворы прокаина, лидокаина, 4% карпульные растворы артикаина (Убистезин<sup>▲</sup>). В хирургии, травматологии, ортопедии, акушерстве, гинекологии и других — 1–2% растворы прокаина, лидокаина, 2–4% раствор артикаина, 0,25–0,5% растворы бупивакаина.

**Эпидуральную и каудальную анестезию** используют при оперативных вмешательствах на органах малого таза, промежности, нижних конечностях и других, а также для послеоперационного обезболивания, обезболивания родов и в качестве лечебных блокад (1–2% растворы лидокаина, 2% раствор артикаина, 0,25–0,75% растворы бупивакаина).

**Субарахноидальную (спинальную) анестезию** применяют при оперативных вмешательствах на органах малого таза, промежности, нижних конечностях и др. (2–5% растворы лидокаина, 5% раствор артикаина, 0,5% раствор бупивакаина).

**Интралигаментарная анестезия** — раствор анестетика вводят в периодонтальное пространство. Особенностью данного вида анестезии является то, что анестетик вводят под высоким давлением (35–70 кг/см<sup>2</sup>) посредством шприца специальной конструкции и карпульных игл длиной не более 8–11 мм. Преимущества интралигаментарной анестезии заключаются в возможности использовать минимальное количество анестетика (от 0,12 мл), что особенно важно у пациентов с сопутствующей патологией.

### 3.3.1. Препараты группы эфиров

**Бензокаин** применяют для поверхностной анестезии при лечении стоматита в комбинированных препаратах в виде спрея и пастилок (например, Септолете плюс<sup>▲</sup>).

**Тетракаин** используют для поверхностной анестезии в виде 0,5–1,0–2,0% раствора по 2–3 мл. Входит в состав паст для девитализации пульпы, а также паст, используемых при повышенном рвотном рефлексе в процессе манипуляций в ротовой полости (снятие оттисков и др.). Обезболивание наступает через 1–2 мин. Препарат входит в состав

мышьяковистой пасты, в жидкость для обезболивания твердых тканей зуба. Не рекомендовано применение препарата у детей до 10 лет из-за высокой токсичности. Максимальная доза для взрослых составляет 0,09 г однократно (3 мл 3% раствора).

**Прокаин** применяют при всех видах местной анестезии. Малоэффективен при аппликационной анестезии и в зоне воспаления. Оказывает вазодилатирующее действие. Для усиления анестезирующей активности используют с вазоконстриктором (1 капля 0,1% раствора эpineфрина гидрохлорида на 5 мл прокаина). В стоматологической практике применяют 1–2% растворы. При лечении заболеваний пародонта 0,5–2,0% раствор можно вводить методом электрофореза. Прокаин малотоксичен, но могут возникать аллергические реакции, головокружение, общая слабость, рвота, снижение АД, учащение пульса. В тяжелых случаях наблюдаются судороги, коллапс, шок. При угнетении дыхания проводят искусственную вентиляцию легких.

### 3.3.2. Препараты группы амидов

В стоматологической практике препараты данной группы играют основную роль в местной анестезии.

**Лидокаин** применяют при всех видах местной анестезии. Лидокаин в 4 раза эффективнее и в 2 раза токсичнее прокаина. Обладает выраженным анестезирующим действием при аппликационном применении. Для аппликационного обезболивания выпускают стоматологические гели (например, Лидокаин Бэби<sup>®</sup>, Камистад<sup>®</sup>). Максимальная доза 2% раствора лидокаина составляет 20 мл (0,4 г). При быстром поступлении в кровяное русло может вызвать падение АД и судорожный синдром. Могут возникнуть осложнения при сочетании введения лидокаина с β-адреноблокаторами и миорелаксантами. Не рекомендовано использовать при сердечно-сосудистой недостаточности, тяжелой миастении, патологии печени и почек.

**Прилокаин** (Ксилонест<sup>®</sup>) менее токсичен, чем лидокаин. Может использоваться без вазоконстрикторов (4% раствор), в сочетании с вазоконстриктором фелип्रेसином (Цитонест<sup>®</sup> — 3% раствор) или эpineфрином (Ксилонест<sup>®</sup> — 2% раствор). Не зарегистрированы в России.

**Артикаин** применяют при всех видах местной анестезии. По анестезирующей эффективности он превосходит прокаин в 4 раза, а лидокаин в 1,5 раза. Артикаин менее токсичен, чем ЛС на основе мепивакаина. Обезболивающий эффект наступает через 1–3 мин при инфильтрацион-



ной анестезии и через 3–5 мин при проводниковой. Период максимального эффекта 4% раствора в сочетании с эpineфрином в концентрации 1:200 000 составляет 25–30 мин. Характеризуется большой шириной терапевтического действия (7 мг/кг) по сравнению с лидокаином (4,4 мг/кг), что делает его препаратом выбора в детской стоматологии, у пациентов с патологией печени и почек и у пожилых пациентов. Высокая степень связывания ЛС с белками ПК снижает возможность проникновения препарата через плацентарный барьер, что позволяет рекомендовать его для проведения анестезии у беременных.  $T_{1/2}$  артикаина составляет 25 мин при интраоральном введении и 40 мин при внутримышечном введении. Производится 4% раствор артикаина в карпулах в сочетании с адреналином 1:100 000 и 1:200 000. Максимальная доза ЛС для взрослых пациентов равна 7 мг/кг, или 12,5 мл, что составляет 7 карпул. Для удаления зуба или экстирпации пульпы обычно используют одну карпулу (1,7 или 1,8 мл). Максимальная доза артикаина для детей в возрасте от 4 до 12 лет составляет 5 мг/кг. Максимальная доза в детской стоматологии может быть определена по формуле

$$\text{максимальная доза (мл)} = \text{масса ребенка (кг)} \cdot 0,125.$$

Передозировка в условиях амбулаторного приема возникает редко, она может проявиться тошнотой, рвотой, потерей сознания, нарушением дыхания, снижением АД, угнетением сердечной деятельности, судорогами. Возможно развитие аллергической реакции. Не рекомендуют применять ЛС при декомпенсированной сердечной недостаточности, глаукоме, бронхиальной астме, сахарном диабете, повышенной чувствительности к сульфитам, у пациентов, принимающих неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы и антидепрессанты. В этих случаях используют местные анестетики на основе мепивакаина.

Из производных артикаина наибольшее распространение в стоматологической практике получили следующие препараты.

**Артикаин с эpineфрином** представляет собой 4% раствор для инъекций с концентрацией вазоконстриктора — эpineфрина битартрата — 1:200 000 и 1:100 000 (форте). Препарат выпускается в виде картриджей для карпульных шприцов объемом 1,8 мл с цветовой маркировкой (в зависимости от концентрации входящего в его состав вазоконстриктора).

**Ультракаин Д-С\*** содержит в 1 мл 4% раствора артикаина — 40 мг, эpineфрина — 0,005 мг, хлорида натрия — 1 мг, метабисульфита натрия — 0,5 мг, воды для инъекций — 1,7 мл. Ультракаин Д-С форте\* содержит эpineфрин — 0,01 мг (1:100 000).

**Ультракаин Д\*** (4% артикаин без эpineфрина). Продолжительность анестезии Ультракаином Д\* составляет примерно 20 мин. Отсутствие вазоконстриктора и консерванта натрия метабисульфита позволяет использовать ЛС для пациентов с аллергией, тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, в геронтологической и детской стоматологии, а также для работы с соматически здоровыми пациентами, которым необходимо непродолжительное вмешательство, или при использовании малых объемов анестетика (например, в области резцов и клыков). ЛС безопасно для беременных и кормящих.

Артикаин выпускают без эpineфрина и с разной концентрацией эpineфрина (адреналина гидрохлорида) в картриджах, надписи на которых нанесены различным цветом в зависимости от концентрации вазоконстриктора. Так, картриджи Ультракаина Д-С\* (40 мг артикаина + + 0,005 мг/мл эpineфрина) имеют зеленую маркировку, Ультракаина Д-С форте\* с концентрацией 1:100 000 — синюю, а картриджи Ультракаина Д\*, не содержащие эpineфрина, имеют цветовую индикацию серого цвета. Данная цветовая индикация снижает возможность ошибки при выборе анестетика.

**Септанест\*** с адреналином в качестве вспомогательного вещества содержит в своем составе ЭДТА, что повышает риск развития аллергической реакции.

**Убистезин\*** отличается меньшим содержанием сульфитов (на 10%). Особенности этих препаратов расширяют возможности для индивидуального подхода при выборе анестезии для пациентов всех возрастов.

**Мепивакаин** (Скандонест\*, Мепивастезин\*) применяют при всех видах местной анестезии, кроме аппликационной. Хорошо всасывается, быстро метаболизируется в печени микросомальными оксидазами с образованием неактивных метаболитов. Период выведения — 114 мин. Выводится почками. В стоматологической практике применяют в карпулах 3% раствор без вазоконстриктора и 2% раствор с вазоконстриктором (левонордефрином). Максимальная доза — 4,4 мг/кг. При передозировке препарата отмечаются эйфория, депрессия, нарушение речи, брадикардия, артериальная гипотензия, угнетение дыхания, судороги, кома. С осторожностью следует использовать препарат у беременных и пациентов с патологией печени, у которых снижена активность микросомальных ферментов. Продолжительность анестезии составляет около 40 мин. Обезболивание пульпы при применении 3% раствора без вазоконстриктора составляет 8—10 мин от начала анестезии. Мепивакаин рекомендован пациентам, которым противопоказаны вазоконстрикторы,

**Таблица 3.4.** Максимальные значения доз местных анестетиков у пациентов без соматической патологии

Препарат	Эффективность	Токсичность	Максимальная доза, мг	
			с вазоконстриктором	без вазоконстриктора
Прокаин 2%	1	1	1000	500
Лидокаин 2–3%	4	2	500	300
Артикаин 4%	5	1,5	500	300
Мепивакаин 2–3%	4	2	500	300

при положительных тестах на аллергические реакции других местных анестетиков, лечении пульпита консервативным методом.

В табл. 3.4 представлены рекомендации максимальных значений доз местных анестетиков у пациентов без соматической патологии и массой тела около 70 кг. Для безопасности не следует превышать половину максимальной дозы. Введение анестетиков у здоровых пациентов необходимо осуществлять со скоростью 1 мл за 20–25 с, а у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и пожилых скорость введения анестетика в сочетании с эпинефрином должна быть в пределах 1 мл в минуту.

**Бупивакаин** в 16 раз сильнее Новокаина<sup>Δ</sup>, но и в 8 раз токсичнее. Анестезия наступает медленнее, чем у лидокаина, но продолжается дольше — от 3 до 12 ч. Применяют в виде 0,5% раствора в сочетании с эпинефрином при обычных стоматологических вмешательствах, а также при травматологических манипуляциях в челюстно-лицевой хирургии, где бупивакаин обеспечивает послеоперационное обезболивание. Дозу определяют из расчета 2 мг на 1 кг массы тела.

**Применение анестетиков без вазоконстрикторов.** При инфильтрационной анестезии на мягких тканях, при удалении подвижных зубов используют 2% раствор лидокаина. Эффективность обезболивания — 3–4 балла. Не применяют при лечении кариеса и пульпита.

Анестезия 3% раствором мепивакаина более сильная, длительностью до 45 мин, не вызывает вазодилатации. Можно провести депульпирование зубов при инфильтрационной анестезии. Эффективность — 4 балла.

Наиболее эффективна анестезия 4% раствором Ультракаина Д<sup>Δ</sup> — 4–5 баллов.

**Применение анестетика средней силы с вазоконстриктором** эпинефрином **1:100 000**. Инфильтрационная анестезия 2% растворами лидокаина

или мепивакаина на верхней челюсти и проводниковая на нижней позволяют проводить удаление всех зубов (эффективность — 5 баллов) и их лечение (эффективность — 4–5 баллов). Инфильтрационное обезбоживание нижних моляров малоэффективно (2–3 балла).

**Применение сильных анестетиков с вазоконстриктором.** Артикаин в виде 4% раствора с эпинефрином 1:200 000 (Ульттракаин Д-С<sup>▲</sup>) позволяет использовать инфильтрационную анестезию с эффективностью 5 баллов при удалении и депульпировании зубов. Проводниковое обезбоживание нижних моляров при депульпировании оценивают в 4–5 баллов.

Анестетик резерва — 4% раствор артикаина с эпинефрином 1:100 000 (Ульттракаин Д-С форте<sup>▲</sup>) применяют для обезбоживания при воспалительных процессах челюстно-лицевой области (периостите, остеомиелите), особенно травматических вмешательствах и у пациентов с низким порогом болевой чувствительности.

### 3.3.3. Рекомендации для подбора анестетика в стоматологии

В амбулаторной практике у стоматолога должно быть не менее трех видов анестетиков.

1. **Для стандартных процедур** — анестетики средней силы со стандартным количеством вазоконстриктора, 2% мепивакаин с эпинефрином 1:100 000 (Скандинибса форте<sup>▲</sup>). Однако при удалении всех групп зубов и депульпировании лучше использовать сильный анестетик, например 4% артикаин с эпинефрином 1:200 000 (Убистезин форте<sup>▲</sup>).

2. **Для особенно длительных и травматичных вмешательств** необходимо предусмотреть «анестетик резерва» — 4% артикаин с эпинефрином 1:100 000 (Септанест с адреналином<sup>▲</sup>).

3. **Для пациентов группы риска** — с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями — *желательно применять анестетики без вазоконстрикторов*: средней силы действия — мепивакаин (Скандонест<sup>▲</sup>), сильный анестетик — 4% артикаин (Ульттракаин Д<sup>▲</sup>), сравнительно слабый анестетик — 2% лидокаин. При желудочковых нарушениях ритма показано использование лидокаина, обладающего антиаритмическим действием.

При необходимости использования вазоконстрикторов следует помнить, что при сердечно-сосудистой патологии дозы эпинефрина не должны превышать 0,04 мг, норэпинефрина — 0,14 мг.

Мепивакаин и лидокаин *без вазоконстрикторов* могут также применяться у пациентов с эндокринной патологией и сопутствующими

соматическими заболеваниями. Безопасная доза для пациентов группы риска в период ремиссии равна 0,8–1,5 мл, максимальная — 1 карпуле анестетика без вазоконстрикторов. Пациентам с бронхиальной астмой и аллергическими состояниями лучше вводить 3% мепивакаин без вазоконстриктора (не содержит сульфитов). При грудном вскармливании при кратковременном использовании артикаина с эпинефрином (Септанест с адреналином<sup>®</sup>) нет необходимости в прерывании кормления грудью, так как в грудном молоке не обнаруживается клинически значимых концентраций артикаина и эпинефрина. При беременности лучше применять артикаин без эпинефрина. При легочной недостаточности стоматологические вмешательства проводят в условиях стационара. У пациентов преклонного возраста уменьшают дозу анестетика: в возрасте 70 лет — на 1/3, в возрасте 80 лет — в 2 раза.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к местным анестетикам. Детям до 5 лет и пациентам с патологией сердечно-сосудистой системы, тиреотоксикозом и феохромоцитомой противопоказано введение обезболивающего раствора с эпинефрином. Лидокаин противопоказан при блокадах сердца, выраженной брадикардии, синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта.

**Побочные эффекты.** Аллергические реакции возникают при применении местных анестетиков эфирной группы и обусловлены метаболитом этих препаратов — ПАБК. Назначение местных анестетиков из группы эфиров людям с повышенной чувствительностью к сульфаниламидам или тиазидным диуретикам также может вызвать аллергические реакции. Местные анестетики амидной группы практически лишены аллергических свойств. Местные аллергические реакции могут проявляться в виде локальной эритемы, крапивницы, отека или дерматита. Системные аллергические реакции редки и проявляются распространенными эритематозными или уртикарными высыпаниями, отеком, бронхоспазмом, снижением АД вплоть до коллапса, анафилактическим шоком.

### 3.3.4. Профилактика побочных эффектов и неотложная помощь при их развитии

Перед введением местного анестетика необходимо выяснить у пациента аллергологический анамнез. При этом нужно максимально конкретизировать вопрос — был ли зуд, отек, покраснение, высыпание, удушье, падение АД. При возникновении тяжелой аллергической реакции следует вызвать скорую помощь.

**При легких аллергических реакциях** (зуд, покраснение, крапивница, местный отек) достаточно ввести в/м 2 мл прометазина (дифенгидрамина, хлорпирамина или другого антигистаминного препарата).

**При отеке Квинке** (отек верхних дыхательных путей, век, губ, шеи, гортани, кашель, удушье, возможна асфиксия) п/к вводят 0,3–0,5 мл 0,1% раствора эpineфрина, в/в — преднизолон 60–90 мг, в/м — 2 мл прометазина (дифенгидрамина, хлорпирамина).

**При бронхоспазме** используют ингаляционные адреномиметики (фенотерол, сальбутамол), в/в вводят 5–10 мл 2,4% раствора аминофиллина.

**При анафилактическом шоке** больного переводят в горизонтальное положение, незамедлительно в/в вводят 1 мл 0,1% раствора эpineфрина (при невозможности в/в доступа препарат вводят в корень языка), 90–150 мг преднизолона, при сопутствующем бронхоспазме — в/в аминофиллин.

При остановке сердца реанимационные мероприятия начинают с энергичного отрывистого удара кулаком в область сердца (нижняя треть грудины). Если сердечная деятельность не восстановилась (при отсутствии монитора оценивают по пульсации на сонных артериях), начинают закрытый массаж сердца, искусственную вентиляцию легких и все описанные выше медикаментозные мероприятия. Повторное введение эpineфрина в этих случаях возможно через каждые 5–7 мин. Во всех случаях необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей (запрокинуть голову пациента назад, выдвинуть вперед нижнюю челюсть, удалить протезы, рвотные массы).

**Токсические эффекты** могут быть местными (редко) и общими (при попадании большой дозы препарата в кровь).

Токсическое влияние местных анестетиков на ЦНС легкой степени проявляется головной болью, сонливостью, двигательной заторможенностью, головокружением, шумом в ушах, металлическим вкусом во рту, тошнотой, расстройством зрения и онемением языка и губ. Если передозировка значительна, то это состояние может прогрессировать до возникновения беспокойства, рвоты, повышенной рефлекторной возбудимости, мышечных подергиваний, развития больших судорожных припадков, утраты сознания и комы. Токсическое действие местных анестетиков на ЦНС усугубляется при гиперкапнии, гипоксии и ацидозе. Для предупреждения токсической реакции необходимо проводить аспирационную пробу. Для профилактики введения раствора анестетика в сосуд рекомендуют медленное его введение — одна карпула (ампула) в течение минуты.

**Лечение.** Следует прекратить введение препарата и назначить ингаляцию кислорода. Гипервентиляция повышает рН крови, гиперполяризует трансмембранный потенциал аксонов. Для профилактики и лечения судорог вводят Сибазон\* по 1–2 мг.

Токсическое влияние местных анестетиков на сердечно-сосудистую систему проявляется снижением сократительной способности миокарда, угнетением функций автоматизма, возбудимости и проводимости — появляется медленный идиовентрикулярный ритм с широкими комплексами *QRS*. Снижается тонус периферических сосудов, что может привести к коллапсу. Введение бупивакаина в сосуд может вызвать коллапс, часто устойчивый к терапии из-за высокой способности этих препаратов связываться с белками плазмы и тканей.

#### **Рекомендации**

- ▶ При резком снижении АД пациента переводят в горизонтальное положение и приподнимают ножной конец. Если АД не восстанавливается, в/м вводят 0,5–1,0 мл фенилэфрина. При отсутствии эффекта в/в вводят реополиглюкин (400 мл) с допамином (5 мл 4% раствора). Необходимо обеспечить ингаляцию кислорода.
- ▶ При редком сердечном ритме используют атропин и добутамин.
- ▶ При фибрилляции желудочков в/в вводят амиодарон.
- ▶ При асистолии проводят закрытый массаж сердца и электростимуляцию сердца на фоне в/в введения адреналина и атропина. Сердечно-легочная реанимация и интенсивная терапия могут быть длительными, пока кардиотоксическое действие местноанестезирующих средств не уменьшится в связи с перераспределением препарата.
- ▶ Во время спинномозговой анестезии может возникнуть **двигательный паралич с нарушением дыхания** и артериальной гипотензией.
- ▶ При введении больших доз прилокаина может развиваться **цианоз**. В результате биотрансформации прилокаина образуется о-толуидин, который переводит гемоглобин в метгемоглобин. В тяжелых случаях возникают рвота, боль в груди и животе, головокружение, угнетение сознания. В качестве неотложной терапии используют метиленовый синий, аскорбиновую кислоту, ингаляцию кислорода, при необходимости проводят искусственную вентиляцию легких.
- ▶ При выполнении инфильтрационной анестезии с применением высокой концентрации вазоконстриктора возможно прекращение кровообращения в пульпе зуба до 30 мин и **развитие пульпита (периодонтита)**. Длительный спазм сосудов в области удаленного зуба

препятствует образованию кровяного сгустка в лунке зуба, что может привести к возникновению **альвеолита**.

**Осложнения, связанные с нарушением методики анестезии**

- ▶ Ранение сосудов с образованием гематомы. Незначительное кровотечение останавливают нажатием на место укола пальцем. Кровотечение из крупных сосудов останавливают сильным нажатием руки, сомкнутой в кулак, с последующим наложением пузыря со льдом. Для предупреждения нагноения гематомы назначают антибиотики. Боль снимают анальгетиками.
- ▶ Ишемия участков кожи лица возникает при проводниковой анестезии. Проходит самостоятельно.
- ▶ Повреждение нервных стволов чаще наблюдается при инфраорбитальной анестезии. Возникают парестезии и боль. Назначают Финлепсин<sup>▲</sup>, антигистаминные препараты, витамины группы В, физиотерапевтические процедуры, анальгетики.

**Взаимодействие ЛС.** Добавление к местным анестетикам вазоконстрикторов усиливает и удлиняет анестезию, ослабляет резорбтивное действие анестетика в результате снижения скорости всасывания из области введения, уменьшает кровотечение из тканей из-за местного сужения сосудов. Максимальная доза эpineфрина для детей составляет 10 мкг/кг, для взрослых — 200–250 мкг. Не следует применять растворы анестетиков с эpineфрином для блокады периферических нервов, а также для в/в регионарной анестезии в некоторых анатомических областях (пальцы, нос). При сужении сосудов может прекратиться регионарный кровоток, что приведет к повреждению органа либо к его утрате.

Добавление натрия бикарбоната к растворам местных анестетиков повышает рН и концентрацию неионизированных свободных оснований, что приводит к возрастанию скорости диффузии и ускоряет развитие блокады периферических нервов.

Усиливают действие местных анестетиков препараты калия, неостигмин, физостигмин, индометацин, хлорпромазин, хлорамфеникол и др.

Уменьшают продолжительность действия амидных местных анестетиков фенобарбитал, фенитоин, теofilлин и др.

Кардиодепрессивное действие местных анестетиков усиливают β-адреноблокаторы, амиодарон, верапамил, хинидин. Совместное применение с полимиксином и аминогликозидами оказывает угнетающее действие на нервно-мышечную передачу.

Местные и системные осложнения могут вызывать некоторые добавки, входящие в состав препарата местного анестетика.



- ▶ Сульфиты добавляют в растворы местных анестетиков для защиты вазоконстрикторов от окисления. Сульфиты могут вызывать аллергические реакции.
- ▶ ЭДТА защищает вазоконстриктор от инактивации ионами алюминия или свинца, содержащихся в стекле карпул. ЭДТА может вызывать местное раздражение тканей. Некоторые фирмы внутреннюю поверхность карпул покрывают слоем силикона, что устраняет необходимость добавления ЭДТА.
- ▶ Парабены защищают от бактерий, грибов и препятствуют окислению. Могут вызывать аллергические реакции. Применяют при расфасовке во флаконы.

## 3.4. МИОРЕЛАКСАНТЫ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА

### 3.4.1. Периферические миорелаксанты

Периферические миорелаксанты используют для расслабления скелетной мускулатуры во время хирургических операций. Классификация периферических миорелаксантов представлена в табл. 3.5.

#### *Фармакодинамика*

**Антидеполяризующие** (недеполяризующие) **миорелаксанты** конкурируют с ацетилхолином и вызывают обратимую блокаду постсинаптических н-холинорецепторов. Они уменьшают деполяризацию постсинаптической мембраны, вызываемую ацетилхолином, до уровня ниже порога потенциала действия и тем самым приводят к обратимому параличу мышц. Прерывание недеполяризующего блока у взрослых обычно проводят неостигмином или дистигмином.

**Деполяризующие миорелаксанты** имитируют действие ацетилхолина. Молекулу суксаметония можно рассматривать как удвоенную молекулу

**Таблица 3.5.** Классификация периферических миорелаксантов

Группа	Препараты
Антидеполяризующего действия	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Атракурия безилат (Нотриксум<sup>®</sup>).</li> <li>▶ Цисатракурия безилат (Нимбекс<sup>®</sup>).</li> <li>▶ Рокурония бромид (Эсмерон<sup>®</sup>).</li> <li>▶ Пипекурония бромид (Ардуан<sup>®</sup>)</li> </ul>
Деполяризующего (конкурентного) действия	Суксаметония хлорид (Листенон <sup>®</sup> )

ацетилхолина. Суксаметоний связывается с постсинаптическими н-холинорецепторами и активирует их, что приводит к деполяризации концевой пластинки и примыкающей к ней части мембраны мышечного волокна. Поскольку суксаметоний, в отличие от ацетилхолина, практически не разрушается ацетилхолинэстеразой, возникает стойкая деполяризация концевой пластинки, приводящая к невозбудимости мембраны, примыкающей к нервно-мышечному синапсу. Эта невозбудимость мембраны вокруг нервно-мышечного синапса объясняет глубокую мышечную релаксацию при потенциале концевой пластины ниже пороговой величины, когда обычно генерируется потенциал действия мышечного волокна. Действие суксаметония не устраняется введением антихолинэстеразных средств. Восстановление нервно-мышечной передачи происходит спонтанно и не требует введения различных средств. В период первоначальной нестойкой деполяризации концевой пластинки возникает кратковременное напряжение мышечных волокон, что сопровождается фибриллярными подергиваниями мышц и их надрывами.

**Фармакокинетика.** Деполяризующий блок при использовании суксаметония заканчивается, когда он удаляется из нервно-мышечного синапса в кровь, где он быстро разрушается с образованием холина и янтарной кислоты. Ферментативное расщепление происходит в два этапа. Первоначально суксаметоний гидролизуется с большой скоростью холинэстеразой плазмы на холин и сукцинилмонохолин. На втором этапе, который протекает гораздо медленнее, сукцинилмонохолин превращается в холин и янтарную кислоту под воздействием холинэстеразы плазмы и неспецифических эстераз. Выводится с мочой в виде активных и неактивных метаболитов и около 10% в неизменном виде.

Спонтанное восстановление нервно-мышечной передачи при недеполяризующем блоке происходит по мере того, как миорелаксант диффундирует из нервно-мышечного синапса.

Степень связывания с белками колеблется от умеренной до высокой. Пипекуроний и векуроний подвергаются незначительной биотрансформации в печени и выводятся с желчью и мочой в неизменном виде и в виде метаболитов. Рокуроний не метаболизируется и выводится почками в неизменном виде. Мивакурий гидролизуется холинэстеразой ПК. Атракурий подвергается спонтанному неферментативному гидролизу (элиминация Хоффмана).

***Показания и режим дозирования:***

- ▶ манипуляции и хирургические вмешательства, требующие отключения спонтанного дыхания (интубация трахеи), для проведения

которых необходима полная релаксация скелетной и дыхательной мускулатуры;

- ▶ вправление вывихов, репозиция костных отломков при переломах, наложение швов.

Периферические миорелаксанты используют только в условиях специализированного стационара при наличии условий для интубации трахеи и аппарата искусственной вентиляции легких.

**Пипекурония бромид** вводят только болюсно, для в/в инфузии не рекомендован. Не влияет на сердечно-сосудистую систему. У взрослых начальная доза для интубации составляет 70–80 мкг/кг в/в, поддерживающие дозы — 10–15 мкг/кг.

**Суксаметония бромид** применяют для кратковременных хирургических процедур. Вводят в/в по 0,3–1,1 мг/кг; в/м по 3–4 мг/кг, но не более 150 мг в общей дозе. Для продолжительных хирургических процедур вводят в/в по 0,6–1,1 мг/кг, в/в инфузия в виде 0,1–0,2% раствора в 5% растворе Глюкозы\* со скоростью 0,5–10,0 мг/мин. После в/в введения полная релаксация скелетных мышц наступает через 1–2 мин, а полное восстановление тонуса и функций мышц — в течение 4–10 мин. При в/м введении миорелаксация наступает через 2–3 мин и продолжается 10–30 мин.

**Противопоказания для недеполяризирующих миорелаксантов:**

- ▶ повышенная чувствительность к ЛС;
- ▶ миастения;
- ▶ выраженные нарушения функции печени и почек;
- ▶ беременность.

**Противопоказания для суксаметония:**

- ▶ грудной возраст;
- ▶ период беременности;
- ▶ глаукома;
- ▶ злокачественная гипертермия;
- ▶ миастения;
- ▶ состояния, сопровождающиеся снижением уровня псевдохолинэстеразы в крови (болезни печени, тяжелая анемия, кахексия);
- ▶ распространенные ожоги;
- ▶ тяжелая травма.

**Побочные эффекты от применения недеполяризирующих миорелаксантов** вызваны высвобождением гистамина (например, при использовании атракурия безилата), ваголитическим эффектом (например, при использовании пипекурония бромида). Следствием этого могут быть аллергические реакции, бронхоспазм, гипотензия.

*Побочные эффекты суксаметония* связаны со способностью вещества имитировать действие ацетилхолина.

- ▶ **Мышечные боли** чаще встречаются у молодых женщин и амбулаторных больных после небольших оперативных вмешательств. Появляются на следующий день после применения ЛС с повреждением мышечных волокон во время их фибриллярных подергиваний, а также с высвобождением  $K^+$  из клеток. Для их предупреждения рекомендуют за 3 мин до применения суксаметония ввести недеполяризующие мышечные релаксанты (так называемая прекураризация) или провести премедикацию диазепамом (0,05 мг/кг в/в).
- ▶ **Сердечно-сосудистые нарушения.** Стимуляция суксаметонием в высоких дозах н-холинорецепторов симпатических ганглиев и мозгового вещества надпочечников может повышать АД и ЧСС. После повторного введения суксаметоний вызывает брадикардию, которую предупреждает предварительное введение атропина.
- ▶ **Гиперкалиемия и коллапс**, особенно при ожогах, закрытых травмах черепа и спинного мозга, инсульте, энцефалите, миопатии, обширных травмах, длительном постельном режиме (повышается чувствительность внесинаптических н-холинорецепторов). У ожоговых больных рекомендуют избегать применения суксаметония два года после ожоговой травмы.
- ▶ **Повышение внутриглазного давления** (преходящее) в результате сокращения мышц глазного яблока.
- ▶ **Повышение внутрижелудочного давления** возникает в результате фасцикуляций мышц брюшной стенки.
- ▶ При передозировке могут быть апноэ, выраженная гипотензия, продолжительный паралич, шок. Проводят искусственную вентиляцию легких, переливание крови, вводят плазмозамещающие средства.

### *Взаимодействие ЛС*

- ▶ **Недеполяризующие миорелаксанты.** Средства для наркоза, аминокликозиды, клиндамицин, полимиксин, соли кальция, новокаионамид, хинидин,  $\beta$ -адреноблокаторы, препараты лития усиливают и пролонгируют их действие. При введении сердечных гликозидов повышается риск развития аритмий. ГК ослабляют эффект миорелаксантов.
- ▶ **Суксаметоний.** Антихолинэстеразные средства, прокаин, прометазин, препараты лития и препараты, выводящие калий из организма, удлиняют и усиливают действие суксаметония. Аминокликозиды,

клиндамицин, полимиксины усиливают нервно-мышечный блок. Наркотические анальгетики вызывают брадикардию и гипотензию. Средства для ингаляционного наркоза повышают риск злокачественной гипертермии.

### 3.4.2. Антихолинэстеразные средства

**Фармакодинамика.** Неостигмина метилсульфат (Прозерин<sup>®</sup>) вызывает обратимую блокаду ацетилхолинэстеразы, усиливает действие ацетилхолина на органы и ткани. Прерывает нервно-мышечный блок, вызванный антидеполяризирующими миорелаксантами, но усиливает и удлиняет миопаралитическое действие суксаметония. Урежает ЧСС, увеличивает секрецию желез внешней секреции, суживает зрачок, вызывает бронхоспазм, спазм аккомодации, снижает внутриглазное давление, усиливает тонус гладкой мускулатуры кишечника и мочевого пузыря.

**Фармакокинетика.** Связывается с белками крови на 15–25%, биотрансформация происходит в ПК и печени,  $T_{1/2}$  — 0,5–2,1 ч, выделяется почками, в 50% в неизмененном виде.

**Показания и режим дозирования:**

- ▶ для прерывания нервно-мышечного блока, вызванного антидеполяризирующими миорелаксантами (после предварительного введения атропина сульфата в дозе 0,6–1,2 мг в/в, до учащения пульса до 80 уд./мин);
- ▶ миастения (в составе комбинированной терапии) интраназально; при миастеническом кризе — 0,5–1,0 мл в/в, затем п/к;
- ▶ атония ЖКТ, мочевого пузыря — п/к или в/м по 0,25 мг повторно каждые 4–6 ч в течение 3–4 дней; при задержке мочи — п/к или в/м по 0,5 мг; если в течение часа моча не отходит, катетеризировать и после опорожнения мочевого пузыря вводить каждые 3 ч, всего 5 инъекций;
- ▶ открытоугольная глаукома — в конъюнктивальный мешок по 1–2 капли 0,5% раствора 1–4 раза в сутки; атрофия зрительного нерва, неврит.

**Противопоказания:**

- ▶ эпилепсия;
- ▶ гиперчувствительность;
- ▶ гиперкинезы;
- ▶ ИБС;
- ▶ аритмии;
- ▶ выраженный атеросклероз;
- ▶ бронхиальная астма;

- ▶ механическая непроходимость кишечника;
- ▶ гипертиреоз;
- ▶ язвенная болезнь;
- ▶ перитонит;
- ▶ аденома предстательной железы;
- ▶ беременность, кормление грудью.

***Побочные эффекты:***

- ▶ диарея;
- ▶ усиление перистальтики;
- ▶ тошнота;
- ▶ повышенное слюноотделение;
- ▶ метеоризм;
- ▶ атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада), брадикардия, асистолия, гипотензия, тромбофлебит;
- ▶ ларингоспазм, паралич дыхательной мускулатуры;
- ▶ судороги.

***Взаимодействие ЛС.*** М-холиноблокаторы являются антагонистами неостигмина. Неостигмин ослабляет или устраняет эффект антидеполяризующих миорелаксантов и удлиняет блок, вызванный суксаметонием.