

**Министерство сельского хозяйства Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Вологодская государственная молочнохозяйственная академия име-
ни Н.В. Верещагина»**

Факультет ветеринарной медицины и биотехнологий

Кафедра эпизоотологии и микробиологии

Ветеринарная фармакология

*Методические указания
для проведения лабораторно-практических занятий по дисциплине «Ветеринарная
фармакология» для студентов по специальности 36.02.01 – Ветеринария, квали-
фикация выпускника - Ветеринарный фельдшер*

**Вологда – Молочное
2024**

УДК 619:615.017(071)

ББК 48.5 р30

В 39

Составитель –

доцент кафедры эпизоотологии и микробиологии, канд.биол.наук

Е.С. Ткачева

Рецензенты:

канд. вет. наук, доцент кафедры эпизоотологии и микробиологии

С.В. Шестакова;

канд.биол.наук, доцент кафедры ВНБ, хирургии и акушерства

Ю.Л. Ошуркова

В 39 Ветеринарная фармакология. Токсикология. Местные анестетики: методические указания/ Сост. Е.С.Ткачева. – Вологда – Молочное: ФГБОУ ВО Вологодская ГМХА, 2024. – 11 с.

Методические указания

для проведения лабораторно-практических занятий по дисциплине «Ветеринарная фармакология» для студентов по специальности 36.02.01 – Ветеринария, квалификация выпускника - Ветеринарный фельдшер

Методические указания ставят своей целью ознакомить студентов с видами местной анестезии, характеристикой основных местно-анестезирующих веществ и механизмом их действия.

Печатается по решению редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО Вологодская ГМХА.

УДК 619:615.017(071)

ББК 48.5 р30

© Ткачева Е.С., 2021

© ФГБОУ ВО Вологодская ГМХА, 2021

Введение

Значительную роль в сохранении жизнедеятельности организма играет боль. При начальных этапах развития патологического процесса ощущение боли выполняет важную защитную функцию. Эта сигнальная система, которая посылает в центральную нервную систему импульсы, свидетельствующие об опасности.

Однако чрезмерные болевые раздражения могут привести к перевозбуждению центральной нервной системы сначала симпатической, а затем парасимпатической. В результате чего повышается порозность сосудов, снижается кровяное давление и может возникнуть коллапс или шок.

С целью снижения или прекращения передачи болевого импульса в центральную нервную систему в ветеринарной практике применяют местные анестетики.

Цель данного издания – ознакомить студентов с видами местной анестезии, характеристикой основных местно-анестезирующих веществ и механизмом их действия.

Задачи: осветить механизм действия местных анестетиков, обозначить области их применения, охарактеризовать побочные и нежелательные явления при применении местных анестетиков.

Студент должен знать: механизм фармакологического действия местных анестетиков, виды местной анестезии и порядок применения препаратов при различных манипуляциях.

Студент должен уметь: выбирать местный анестетик исходя из анамнеза животного, выбора проводимой манипуляции, предугадывать нежелательные и побочные действия местных анестетиков.

1 ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА.

История анестезиологии сравнительно невелика – порядка 100 лет. Первым местным анестетиком (далее МА), выделенным из листьев южноамериканского кустарника *Erythroxylon coca* в 1860 году, был кокаин. Открывший его Альберт Ньюман отмечал онемение языка при попадании на него кокаина. В 1879 году российский профессор В.К. Анреп подтвердил способность кокаина вызывать анестезию. В 1892 году немецкий хирург Карл Шлейх, разработавший и усовершенствовавший метод местного обезболивания, заявлял: *«Имея это безвредное средство, я считаю недопустимым более из идейных, моральных и уголовно-правовых соображений применение опасного наркотика в тех случаях, когда достаточно употребления кокаина»*. В гуманной медицине кокаин до сих пор применяют в офтальмологии. В 1905 году Э.Эйнхор синтезировал более безопасный МА – прокаин, а в 1948 году появился самый используемый МА как в гуманной, так и в ветеринарной медицине – лидокаин. На сегодняшний день наиболее используемыми местными анестетиками в ветеринарной практике являются: прокаин (новокаин), лидокаин, бупивакаин, ропивакаин.

2 МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Основной мишенью местных анестетиков для достижения местного анестезирующего действия является нервное волокно, структурной единицей которого является нейрон. Нейрон имеет миелиновую оболочку. Миелин в определенных местах прерывается, что называется перехватами Ранвье. Процесс возбуждения нервного волокна связан с движением токов через мембрану нейрона. Миелиновое волокно не способно пропускать какие-либо токи и вход или выход определенных ионов возможен только в тех участках, где миелин прерывается. Преимуществом такого распространения импульса является то, что ионы входят в нервное волокно только в перехватах Ранвье и импульс распространяется скачкообразно от одного перехвата к другому, что значительно ускоряет процесс деполяризации нейрона и определяет скорость возбуждения нервного волокна (рис. 1).

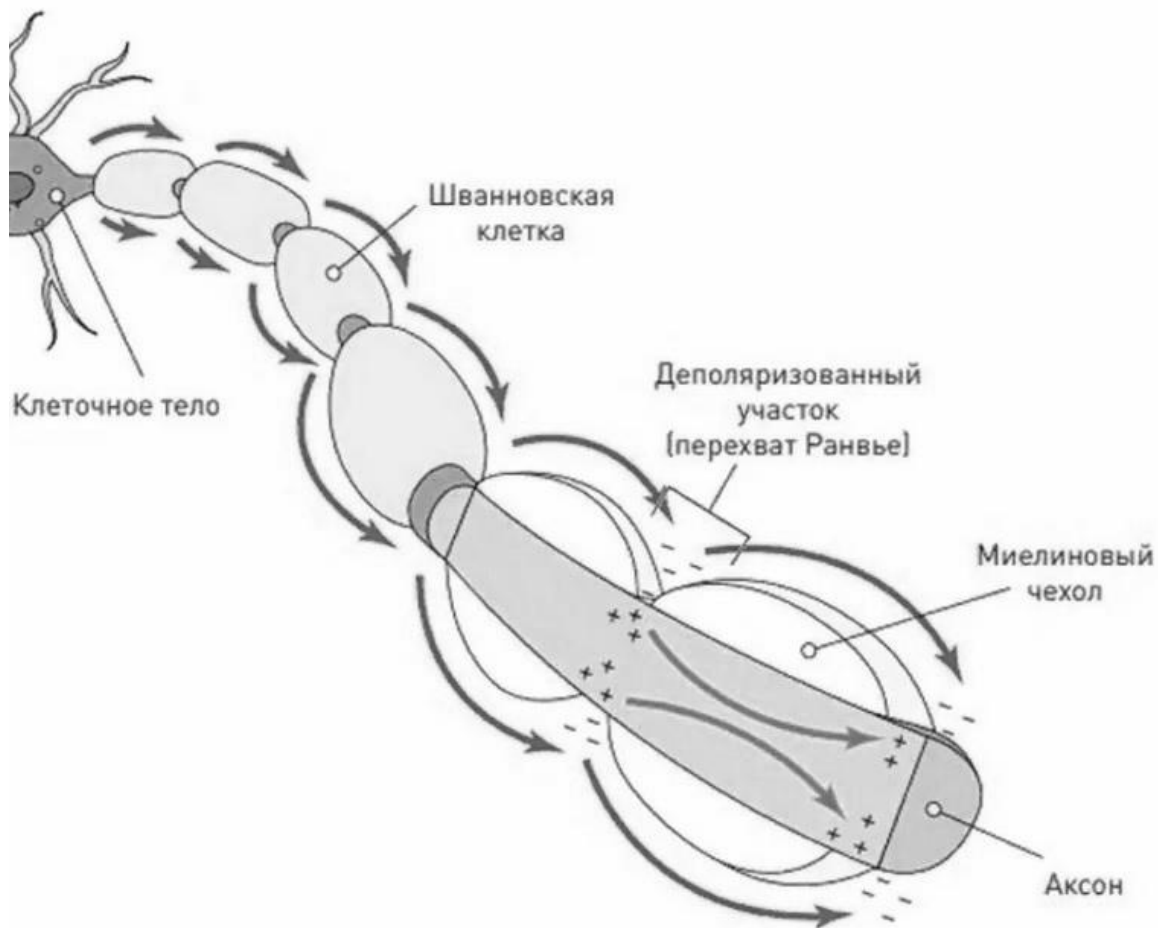


Рисунок 1. Строение аксона нервной клетки

Нервное волокно имеет мембрану, состоящую из фосфолипидного бислоя. В мембране находятся белки, выполняющие роль ионных каналов. Ионами, которые начинают процесс возбуждения и деполяризации являются иона натрия, которые через специальный натриевый канал способны проникать внутрь нейрона. В состоянии покоя мембрана заряжена отрицательно. Когда инициируется потенциал действия, открываются вольтажзависимые натриевые каналы и натрий начинает входить внутрь клетки. Поскольку ионы натрия положительно заряжены, то свой положительный заряд они отдают мембране. Мембрана приобретает положительный заряд с внутренней стороны и это определяет движение потенциала действия по всему нервному волокну (рис.2).

Местные анестетики могут находиться в двух состояниях: неионизированные и ионизированные. В состоянии ионизации местный анестетик не может преодолеть фосфолипидный бислой, т.к. не липофилен. А в неионизированном состоянии МА диффундирует через мембрану клетки и накапливается внутри нейрона. Внутри нервной клетки МА ионизируется и обратно выйти через канал не может. В таком состоянии местный анестетик блокирует вольтажзависимый натриевый канал, прерывая вход натрия в клетку и предупреждая развитие возбуждения нервного волокна.

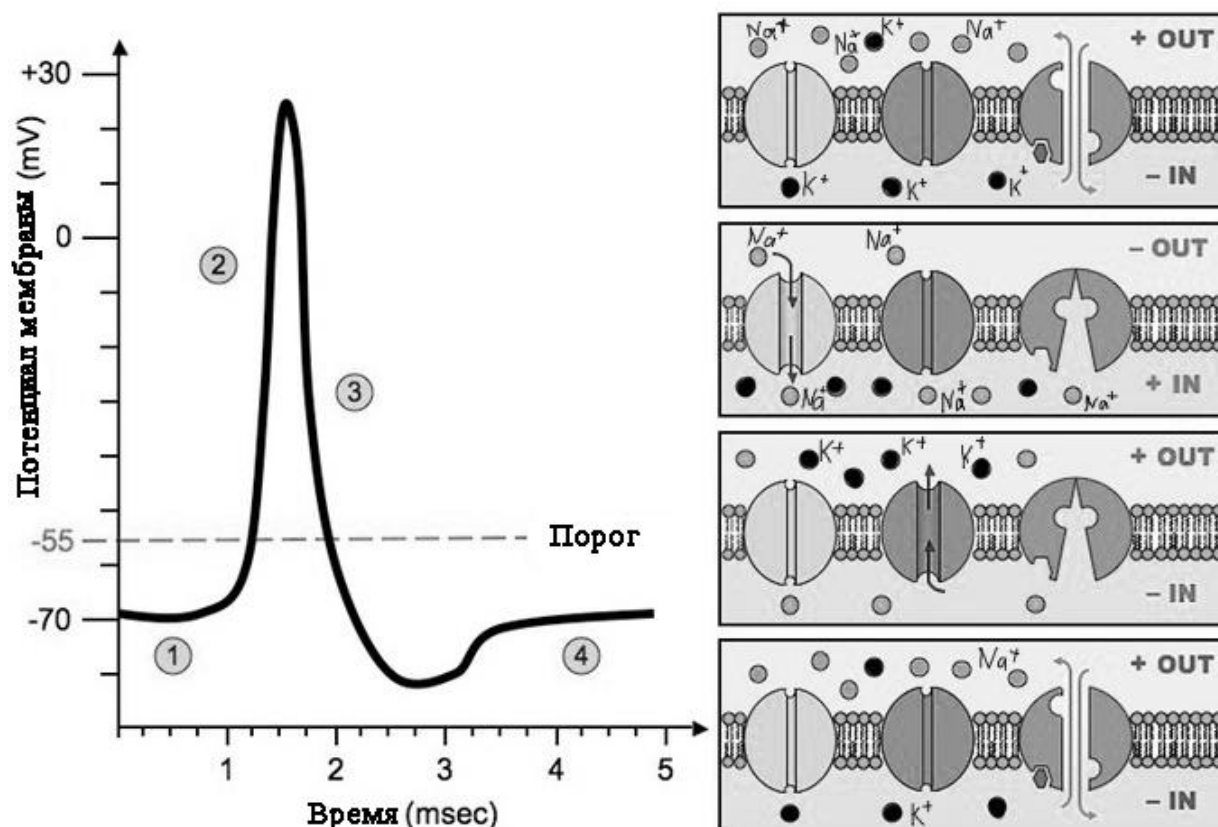


Рисунок 2. Изменение потенциала мембраны клетки (1 – потенциал покоя, Na^+/K^+ насос, 2 – деполяризация, вольтажзависимый Na^+ канал, 3- Реполяризация, вольтажзависимый K^+ канал, 4- потенциал покоя, Na^+/K^+ насос)

Состояние ионизации МА зависит от рН среды. Местные анестетики находятся в ионизированном состоянии в кислой среде ($\text{pH} < 7$), поэтому активность МА в кислой среде значительно снижена. Например, в гнойной ране среда будет кислая и МА ионизируется и проникает внутрь нервной клетки с трудом. Таким образом, обезболивание гнойной раны местным анестетиком обеспечится в меньшей степени в сравнении со здоровой тканью.

При совместном использовании адреномиметиков действие МА становится более продолжительным.

3 КЛАССИФИКАЦИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

1. Сложные эфиры (прокаин, бензокаин (анестезин))

Эфирные соединения относительно нестойкие. Быстро разрушаются в плазме, малотоксичны, дают кратковременный обезболивающий эффект.

2. Замещенные амиды (лидокаин, артикаин, ропивакаин, бупивакаин)

Амидные соединения намного устойчивее, лучше выдерживают снижение рН, что возникает при воспалении, имеют высшую степень проникновения в ткани и обеспечивают более эффективное обезболивание.

4 ХАРАКТЕРИСТИКА МА

1. Липофильность (способность молекул растворяться в жирах). Липофильность определяет мощность МА. Высоколипфильные анестетики = высокомошные

2. Химическая структура. Сложноэфирные соединения разрушаются в плазме крови под действием эстераз. Замещенные амиды метаболизируются в печени под действием цитохрома Р450

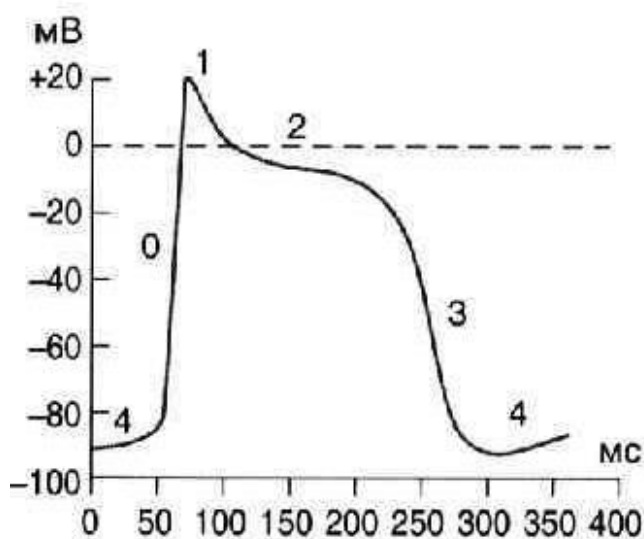
3. Константа диссоциации. Величина, которая показывает какая часть молекулы МА находится в цельном состоянии, а какая диссоциировала на ионы. КД показывает, какая часть молекулы диссоциировала при данном значении рН. Чем ниже КД, тем выше количество недиссоциированных молекул. Скорость наступления эффекта тем выше, чем ниже константа диссоциации.

4. Способность связываться с белками. Белками являются и натриевые каналы. Это свойство определяет две величины – длительность действия МА и системная токсичность. Чем выше способность связывания с белками, тем выше длительность действия и токсичность МА.

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

1. Местноанестезирующий эффект

2. Антиаритмический эффект. При системном применении МА могут оказывать эффект на сердце. Определяется этот эффект блокадой натриевых каналов сердца (рис. 3).



Фаза 0 – быстрый вход ионов натрия
Фаза 1 – выход ионов калия
Фаза 2 – выход ионов калия, вход ионов кальция и отчасти натрия
Фаза 3 – выход ионов калия
Фаза 4 – выход ионов калия и вход ионов натрия

Рисунок 3. Фазы потенциала действия волокон Пуркинье

Фаза 0. Мембрана находится в состоянии покоя. Происходит открытие натриевых каналов. В эту фазу идет обильное поступление ионов натрия через мембрану. Это обуславливает резкую деполяризацию.

Фаза 1. Когда мембрана получает нужный заряд происходит ее перезарядка. В эту фазу происходит реполяризация мембраны, которая определяется выходом калия из клетки.

Фаза 2. Фаза плато обусловлена входом ионов кальция в клетку.

Фаза 3 Фаза реполяризации. Обусловлена продолжением выхода ионов калия из клетки.

Фаза 4. Фаза диастолической деполяризации. Связана с входом ионов натрия в клетку. Сначала натрий входит медленно, но при достижении значения -70 мВ начинается лавинообразное поступление ионов натрия в клетку и цикл повторяется.

Фаза 0 характеризует проводимость и возбудимость сердца, фаза 4 – автоматизм. МА блокируют натриевые каналы в фазу 0 и фазу 4. Фаза растягивается во времени, в результате чего проводимость, возбудимость и автоматизм сердца сокращаются. Действие МА направлено на желудочки, т.к. именно там натриевые каналы определяют эти фазы. В предсердиях ведущим ионом является кальций, там он выполняет те же функции, что и натрий в желудочках. Лидокаин является препаратом выбора при развитии желудочковой экстрасистолии на фоне инфаркта миокарда, а также препаратом выбора при эвтаназии животных.

3. Антиноцицептивные эффекты. Болевое ощущение связано с болевыми рецепторами - ноцицепторами. От ноцицептора идет афферентное нервное волокно, которое попадает в спинной мозг. В спинном мозге нервное волокно оканчивается синапсом. Происходит передача нервного импульса с периферии на центр через вставочный нейрон. От него нервный импульс идет в головной мозг, достигает таламуса и коры больших полушарий. Ноцицептор реагирует на повреждение тканей. Из поврежденной ткани выходят ионы калия, АДФ, кинины, которые повышают чувствительность ноцицептора и нервное волокно возбуждается. В результате происходит деполяризация нервного волокна и передача нервного импульса к спинному мозгу. Нервное волокно оканчивается синапсом, содержащим медиаторы боли – глутамат и вещество Р. Они действуют на глутаматные и нейрокиновые рецепторы. Из синапсов выделение медиаторов происходит под действием ионов кальция, которые входят в синапс и способствуют выбросу медиатора в синаптическую щель. Открытие кальциевых каналов происходит при достижении определенного заряда мембраны, то есть они являются вольтажзависимыми. Этот заряд мембране дают ионы натрия. МА блокируют натриевые каналы на периферии и в спинном мозге. В результате теряется возможность открытия кальциевых каналов и выброса болевых медиаторов. Мишени МА – мускариновые рецепторы, дофаминовые рецепторы, калиевые каналы - определяют антиноцицептивный эффект.

4. Антиагрегантный эффект. Важным этапом в агрегации тромбоцитов является внутриклеточное повышение ионов кальция. В норме происходит мобилизация ионов кальция из депо клетки и извне через кальциевые каналы. Местные анестетики способны блокировать и выход из депо, и поступление кальция извне.

5. Противовоспалительный эффект. МА снижают накопление в тканях нейтрофилов и моноцитов, концентрацию провоспалительных цитокинов – фактор некроза опухолей, интерлейкин. МА способны увеличивать синтез простаглицлинов. При парезе кишечника капельное введение лидокаина ускоряет восстановление кишечника.

6. Антибактериальный эффект. МА могут оказывать бактериостатическое или бактерицидное действие. Механизм действия связан с повреждением мембраны микробной клетки. Предварительная обработка хирургических ран может снизить обсеменение их бактериями.

7. Нейропротективное действие. МА снижают выделение глутамата (главный стимулирующий медиатор головного мозга, который в определенных случаях может запустить процесс апоптоза клеток и нейродегенерацию). Снижение концентрации глутамата позволяет устранить гипоксическую деполяризацию и дальнейшее повреждение клеток.

6 ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

1. Аллергические реакции. Чаще возникают при применении группы сложных эфиров. Эфиры гидролизуются под действием эстераз плазмы. Образующийся метаболит – парааминобензойная кислота - является мощным аллергеном.

2. Нейротоксичность. Головокружение, головная боль, судороги.

3. Кардиотоксичность. Риск развития аритмий и остановки сердца. Эффекты могут быть сочетанными.

При передозировке местными анестетиками могут применять жировую эмульсию – липидная реанимация. Интралипид для парентерального введения – выбрасывает МА из клетки.

7 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МА

Препарат	Химическая структура	Сила	Системная токсичность	Длительность действия
Прокаин (новокаин)	Сложный эфир	1	1	Короткая
Лидокаин	Амид	4	1,5	Средняя
Бупивакаин	Амид	16	6	Длительная
Ропивакаин	Амид	16	2	Длительная

8 ВИДЫ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

1. Терминальная (поверхностная) – анестезия предназначена для угнетения афферентных нервных импульсов на коже, слизистых оболочках рта, носоглотки, желудка, прямой кишки, мочевого пузыря и т.д. Для такого вида анестезии могут использоваться максимальные концентрации МА. Например, раствор прокаина до 15%, лидокаина до 10%.

2. Проводниковая анестезия останавливает передачу импульсов по нервным проводящим путям от периферии к центру при эндоневральном или периневральном введении МА. Применяют 2% раствор лидокаина, новокаина, 0,75% раствор бупивакаина.

3. Инфильтрационная анестезия применяется в тканях с большим количеством тонких нервных волокон. Послойная инфильтрация тканей обеспечивает пропитывание множественных мелких нервных волокон с одновременным отключением имеющихся внутритканевых чувствительных нервных окончаний. Концентрация МА минимальна – 0,25-0,5% для новокаина. Большая концентрация МА может привести к некрозу тканей.

4. Спинномозговая анестезия предназначена для лишения чувствительности органов и тканей, расположенных каудальнее места введения анестетика. Вводится МА в спинномозговой канал, с предварительным отсасыванием равного объема спинномозговой жидкости, или в субарахноидальное пространство. Применяют 2% раствор лидокаина, 0,5% раствор бупивакаина, 0,75% раствор ропивакаина.

Вопросы для самоконтроля

1. Почему МА преимущественно подавляют проведение болевых и температурных раздражений и слабее действуют на двигательные нервы?

2. При каких условиях усиливается и пролонгируется действие МА?

3. Почему в современной анестезиологии отдается предпочтение МА группы замещенных амидов?

4. Назовите концентрацию раствора новокаина для внутримышечного введения.

5. Почему бупивакаин противопоказан пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями?

6. Назовите возможную причину смерти барана, которому при кастрации ввели 2% раствор лидокаина внутрь семенников.

Список сокращений

МА – местный анестетик.

КД – константа диссоциации.

Список литературы

1. Местное обезболивание и методы новокаиновой терапии животных : учебно-методическое пособие / А. Ф. Сапожников, И. Г. Конопельцев, С. Д. Андреева, Т. А. Бакина. — Санкт-Петербург : Лань, 2021. — 176 с. — ISBN 978-5-8114-1162-7. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/167877>
2. Набиев, Ф. Г. Современные ветеринарные лекарственные препараты : справочник / Ф. Г. Набиев, Р. Н. Ахмадеев. — 2-е изд., перераб. — Санкт-Петербург : Лань, 2021. — 816 с. — ISBN 978-5-8114-1100-9. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/167878>
3. Основы анестезиологии и реаниматологии в клинической ветеринарии мелких млекопитающих животных : учебное пособие для вузов / И. И. Калюжный, П. Р. Пульняшенко, А. В. Яшин [и др.]. — Санкт-Петербург : Лань, 2021. — 236 с. — ISBN 978-5-8114-7160-7. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/173063>
4. Реестр лекарственных средств для ветеринарного применения [Электронный ресурс] // 2021, Режим доступа: <https://www.fsvps.ru/fsvps/regLicensing/registration/registrationReestr.html>
5. Реестр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. – Режим доступа <https://www.rlsnet.ru/>
6. Слободяник, В. И. Препараты различных фармакологических групп. Механизм действия : учебное пособие / В. И. Слободяник, В. А. Степанов, Н. В. Мельникова. — Санкт-Петербург : Лань, 2021. — 368 с. — ISBN 978-5-8114-1680-6. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/168668>

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Введение</i>	3
1 ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА	4
2 МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ	4
3 КЛАССИФИКАЦИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ	6
4 ХАРАКТЕРИСТИКА МА	7
5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ	7
6 ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ	9
7 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МА	9
8 ВИДЫ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ	10
Вопросы для самоконтроля.....	10
<i>Список сокращений</i>	10
<i>Список литературы</i>	11

Ответственный за выпуск Е.С. Ткачева

Корректор Г.Н. Елисеева

Заказ № 188–Р. Тираж 25 экз.

ФГБОУ ВО Вологодская ГМХА 160555, г. Вологда, с. Молочное, ул. Емельянова, 1