



СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. И.И.МЕЧНИКОВА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



<http://stihi.ru>

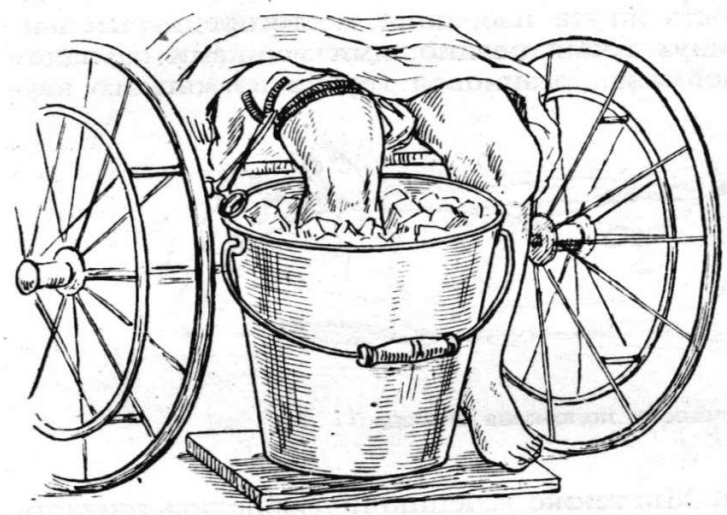
МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

А.Е.КАРЕЛОВ

КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ им. В.Л.ВАНЕВСКОГО
ЦЕНТР ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

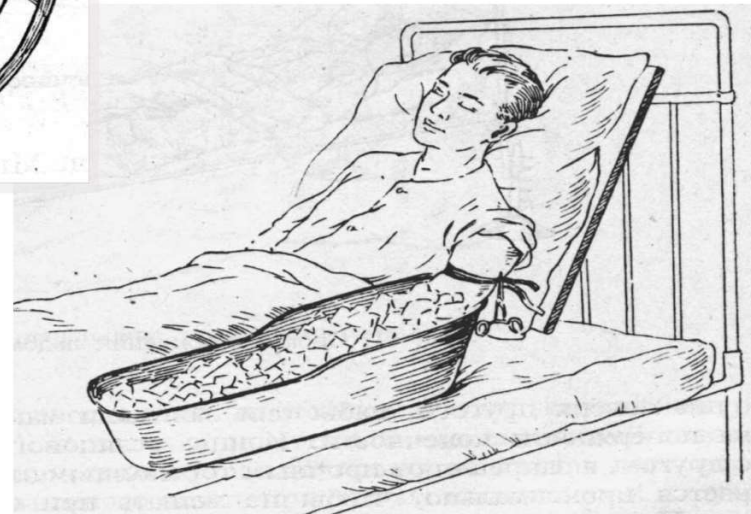


ИСТОРИЯ



XVI в. Thomas Bartholinus –
местное применение
холода

Охлаждение оперируемой
конечности (D.Larrey)



ERYTHROXYLON COCA



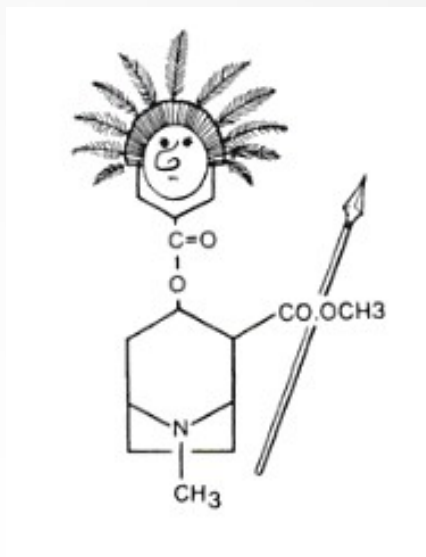
В 1580 листья коки
попадают в Европу

ИСТОРИЯ



Gay G.R. et al., 1975

ИСТОРИЯ



Wilhelm Clemens Lossen

Albert Niemann
1860 год

ИСТОРИЯ



ИСТОРИЯ

MARIANI WINE

MARIANI WINE Quickly Restores
HEALTH, STRENGTH,
ENERGY & VITALITY.

MARIANI WINE
FORTIFIES, STRENGTHENS,
STIMULATES & REFRESHES
THE BODY & BRAIN

HASTENS
CONVALESCENCE
especially after
INFLUENZA.

His Holiness
THE POPE

writes that he has
fully appreciated the
beneficial effects of
this Tonic Wine and
has forwarded to His
Holiness as a token of
his gratitude a gold
medal bearing his sig-
nature.

MARIANI WINE

is delivered free to all parts of the United Kingdom by WILCOX & CO.,
23, Northumberland Street, London, W.; price 2/- per Single Bottle, 22/- half-
dozen, 43/- dozen, and is sold by Chemists and Grocers.

FIGURE 3.
Source: Wikipedia



For Body and Brain.

SINCE 30 YEARS ALL EMINENT PHYSICIANS
RECOMMEND

VIN MARIANI

The original French Coca Wine; most
popularly used tonic-stimulant in *Hospitals,
Public and Religious Institutions* everywhere.

Nourishes Fortifies Refreshes

Strengthens entire system; most AGREEABLE,
EFFECTIVE and LASTING Renovator of
the Vital Forces.

Every test, strictly on its own merits,
will prove its exceptional reputation.

PALATABLE AS CHOICEST OLD WINES.

Illustrated Book Sent Free, address:
MARIANI & CO., NEW YORK

PLEASE OBSERVE BOTTLE AND LABEL,
TO AVOID IMITATIONS.

AT DRUG, GROCERY AND WINE DEALERS

TRIAL WILL CONVINCE

NOVEMBER, 1896.—No. 558. 45

VIN MARIANI

**POPULAR
FRENCH TONIC WINE**

Fortifies and Refreshes Body & Brain
Restores Health and Vitality



ИСТОРИЯ



ИСТОРИЯ



FIGURE 2. Source: Wikipedia

ИСТОРИЯ

- Зигмунд Фрейд 1884 (*Freud ES. Über Coca. Zentralbl Ges Ther 1884; 2: 289–314*)
- Карл Коллер, использование кокаина в офтальмологии, 1884
- Джеймс Леонард Кернинг 1885 – первое интратекальное введение кокаина и описание ППГБ (*Corning JL. Spinal anaesthesia and local medication of the cord. NY Med J 1885; 42: 483–5.*)



1879

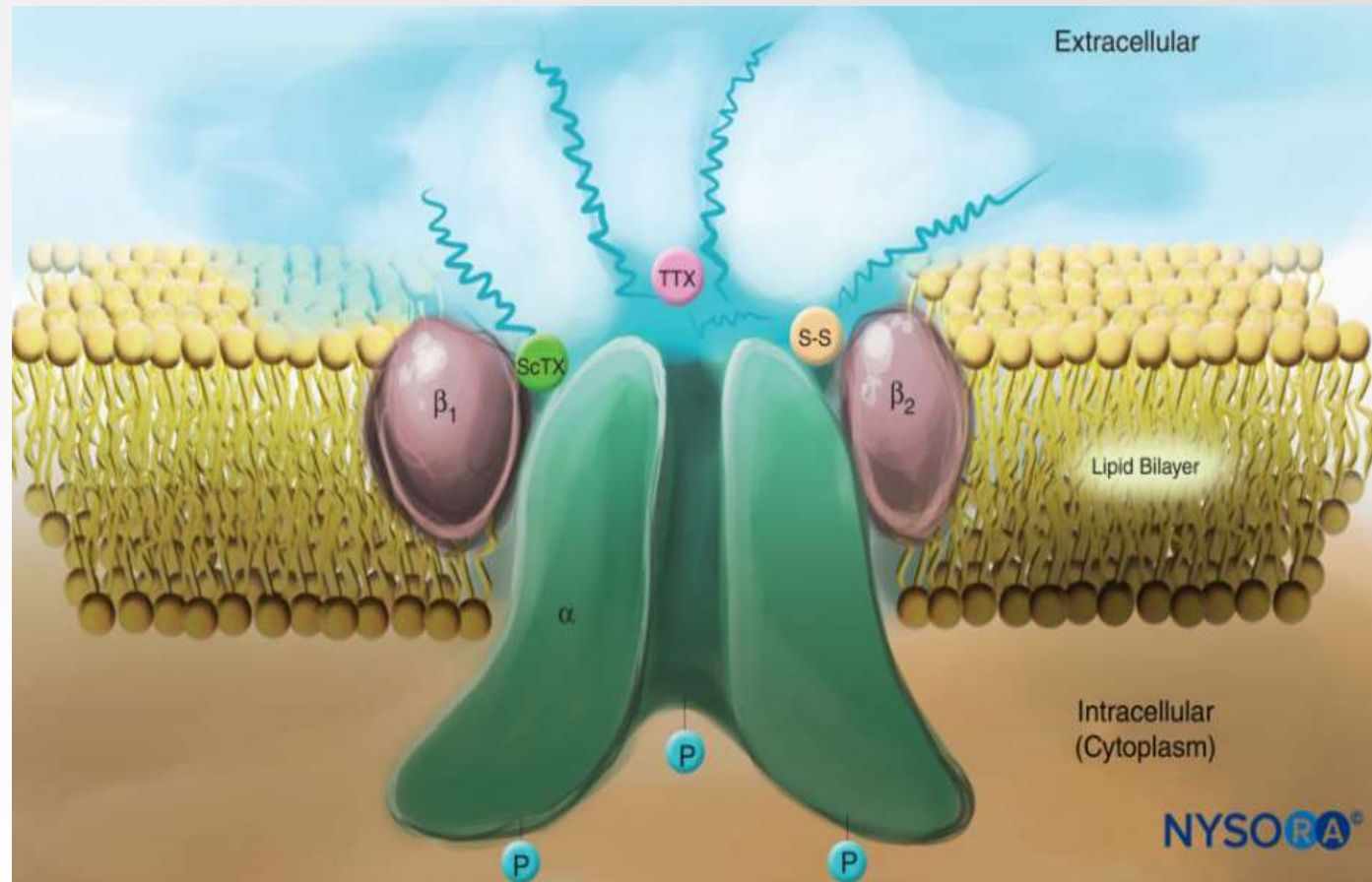
Василий (Базель)
Константинович
фон Анреп

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

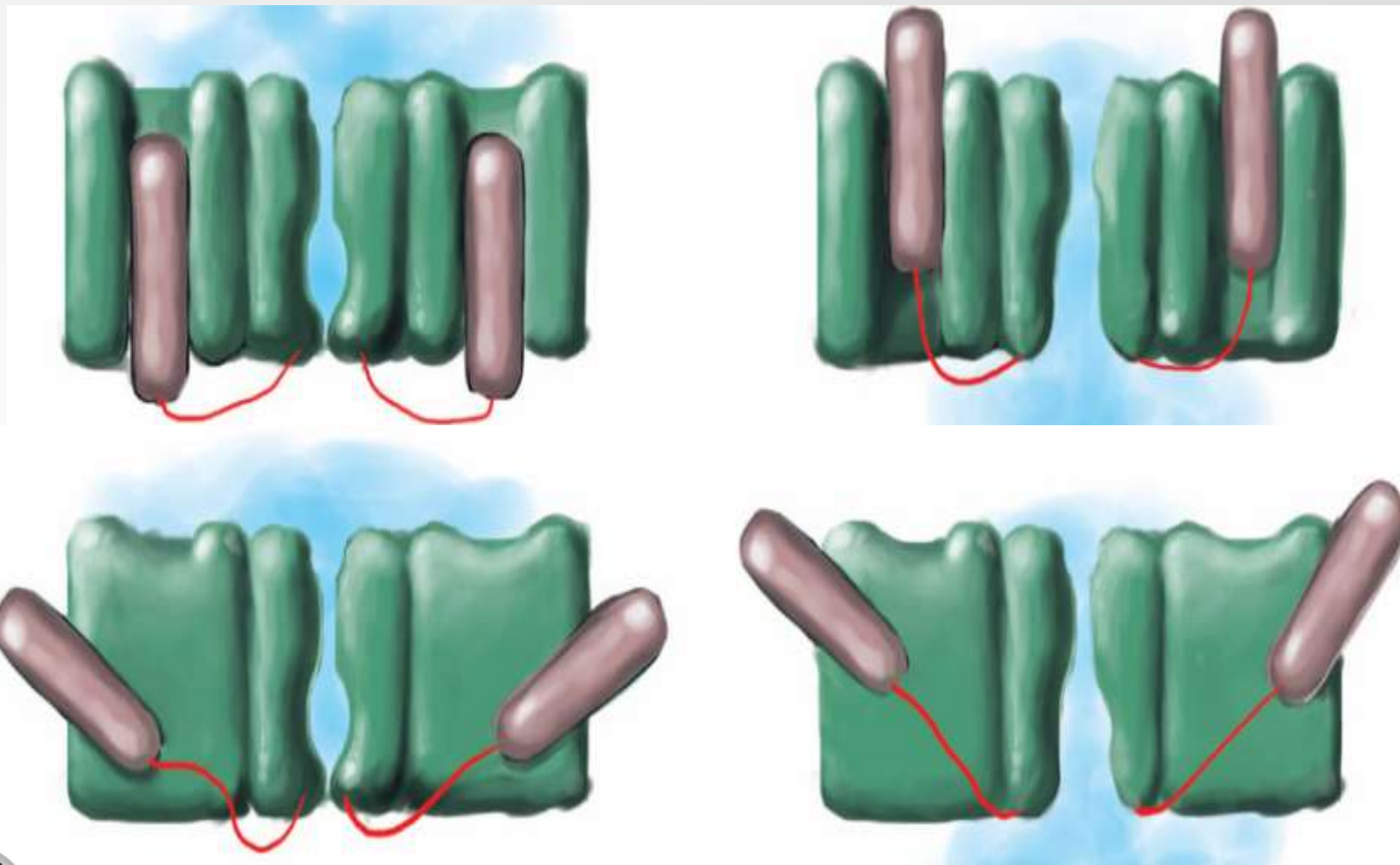
– это лекарственные средства, способные временно подавлять возбудимость и проводимость нервных волокон в месте введения, не оказывая влияние на уровень сознания



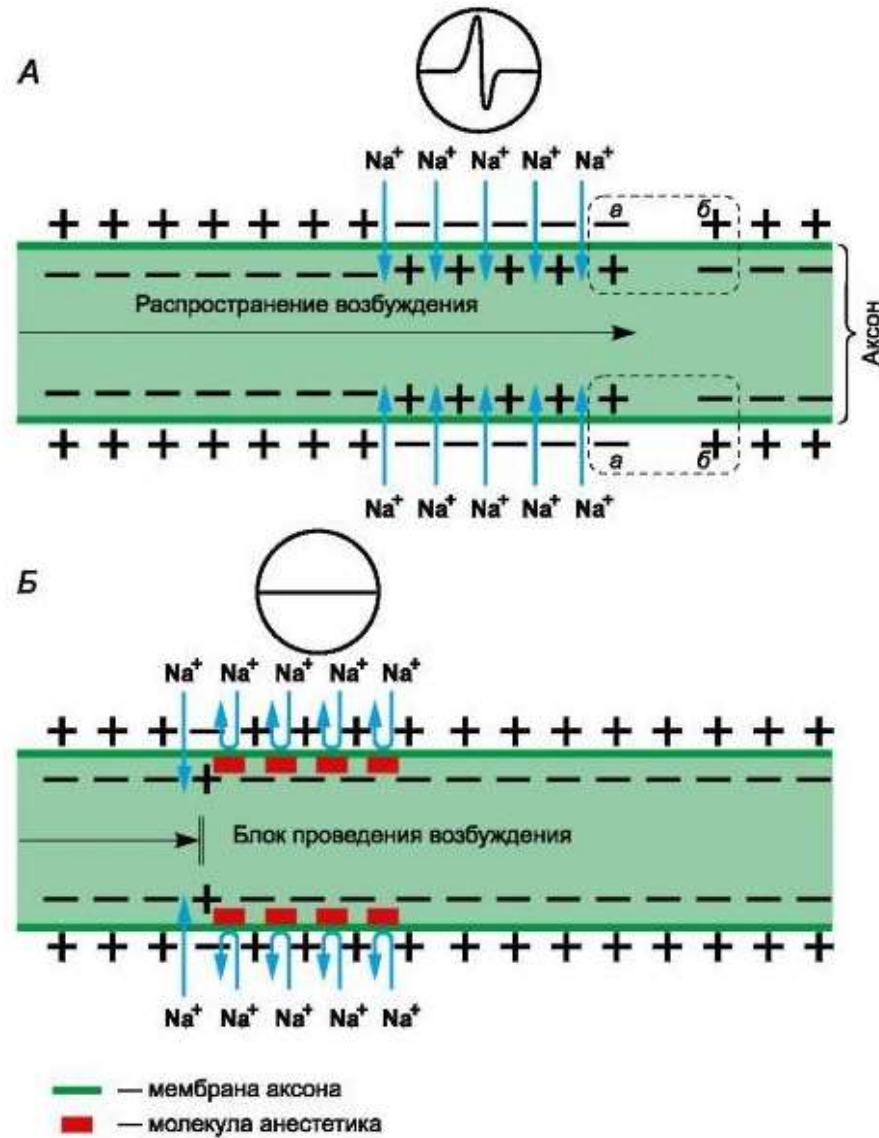
НАТРИЕВЫЙ КАНАЛ



НАТРИЕВЫЙ КАНАЛ



ДЕЙСТВИЕ



МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Левобупивакаин – 1999

Ропивакаин – 1996

Артикаин – 1987

Бупивакаин – 1963

Лидокаин – 1943

Прокаин – 1905

Кокаин – 1855



↑

ЛИПОФИЛЬНОСТЬ,
от чего зависит способность
проходить билипидный слой
мембраны и скорость наступления
эффекта

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Левобупивакаин – 1999

Ропивакаин – 1996

Артикаин – 1987

Бупивакаин – 1963

Лидокаин – 1943

Прокаин – 1905

Кокаин – 1855



УСТОЙЧИВОСТЬ К ГИДРОЛИЗУ,
от чего зависит продолжительность
эффекта

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Левобупивакаин – 1999

Ропивакаин – 1996

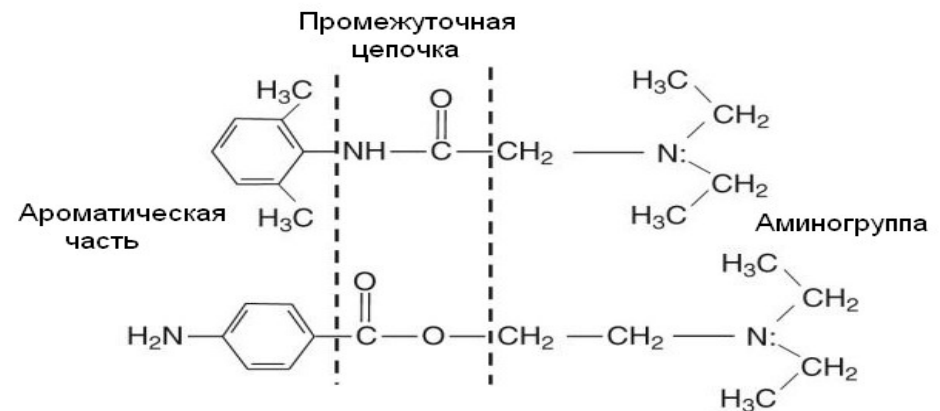
Артикаин – 1987

Бупивакаин – 1963

Лидокаин – 1943

Прокаин – 1905

Кокаин – 1855



ГИДРОФИЛЬНОСТЬ,
т.е. способность растворяться в воде,
что обуславливает наличие
специфического местно-
анестезирующего свойства

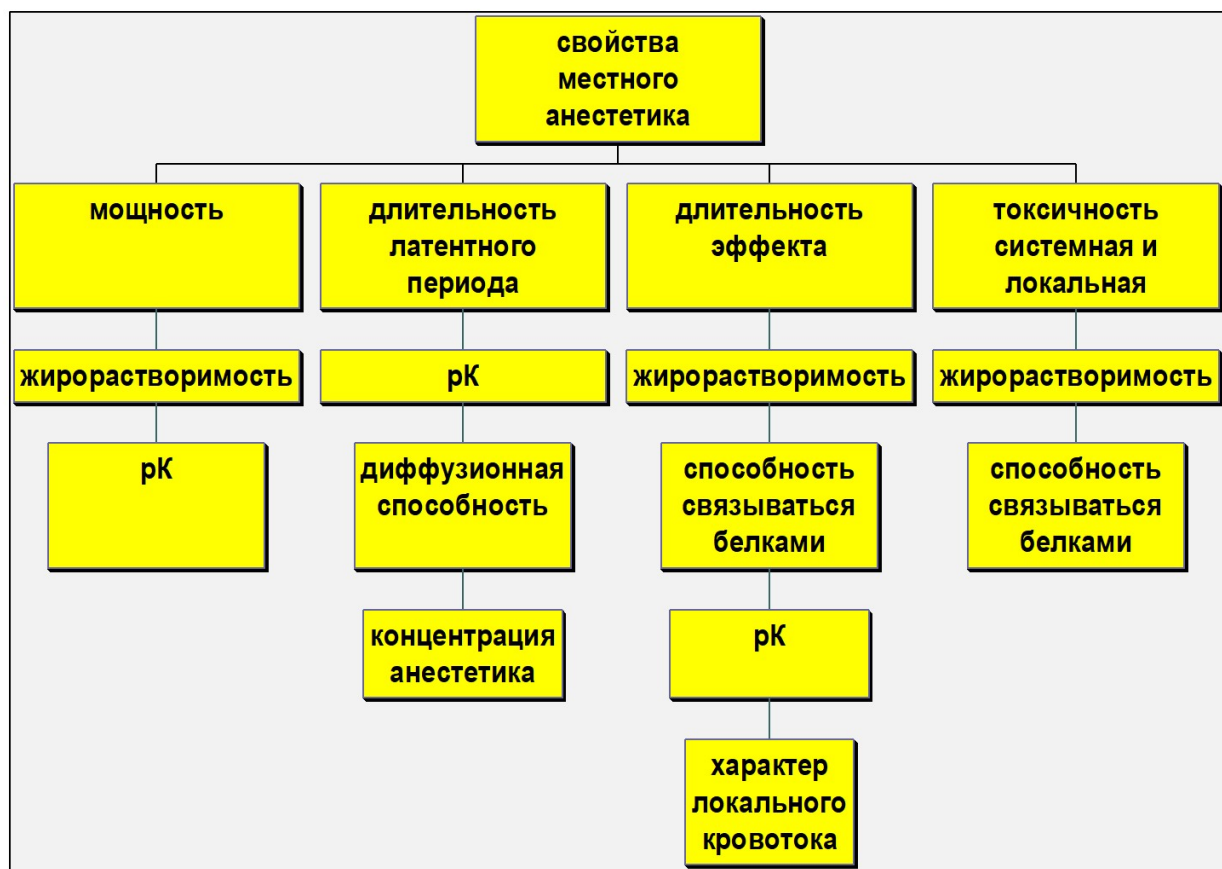


МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- Прямое воздействие на мембрану (мембранное утолщение)
- Подавление деполяризации мембраны нервного волокна (блокада натриевых каналов)



СВОЙСТВА



СВОЙСТВА

- Мощность – определяется способностью растворяться в жирах и константой диссоциации (pK_a).
- Длительность латентного периода (скорость развития эффекта) – определяется pK_a , концентрацией раствора, диффузионной способностью препарата



СВОЙСТВА

- Длительность эффекта – зависит от жирорастворимости, способности связываться с рецепторными протеинами Na^+ -каналов, рКа, характера локального кровотока
- Токсичность – определяется жирорастворимостью и способностью связываться с протеинами плазмы (кислым альфа-гликопротеином)



ТОКСИЧНОСТЬ

Местная токсичность

Системная токсичность



МЕСТНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Нейротоксичность:

- Отек корешков и нервов
- Вакуолизация мембран
- Демиелинизация
- Дегенерация митохондрий

Миотоксичность:

- Отек
- Нарушение структуры мышечных – волокон

- бупивакаин
- ропивакаин
- лидокаин
- артикаин



СИСТЕМНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Нейротоксичность:

- Головокружение
- Онемение языка
- Расстройство зрения и слуха
- Судороги
- Кома

Аллергические реакции

Кардиотоксичность:

- Нарушение проведения
- Кардиодепрессия
- Аритмии
- Остановка кровообращения

Прочие:

- Ганглионарная блокада
- Нейромышечная блокада
- Антихолинэргический эффект



КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ

Все современные
достижения
фармакологии
местных анестетиков
обязаны выявленному
в 1970-х
годах выраженному
кардиотоксичному
эффекту
бупивакаина

Volume 51, No. 4
October 1979

THE JOURNAL OF *Anesthesiology*
THE AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS, INC.

Anesthesiology
51:285-287, 1979

Editorial Views

*Cardiac Arrest Following Regional Anesthesia
with Etidocaine or Bupivacaine*

ANESTHESIOLOGISTS have generally believed that cardiac arrest following injection of clinical doses of local anesthetics could be prevented by prompt oxygenation and, if necessary, blood pressure support. However, this may not always be the case in susceptible individuals who have been given inadvertent intravascular injections of clinical doses (100-200 mg) of potent, highly lipid soluble and protein-bound amide local anesthetic agents such as etidocaine and bupivacaine.

The report by Prentiss of sudden cardiac arrest following caudal anesthesia with etidocaine¹ is the sixth anecdotal case to my knowledge of sudden cardiovascular collapse immediately after the presumed intravascular injection of clinical doses of bupivacaine and now etidocaine. The other cases also occurred in the operating room under the direct supervision of anesthesiologists and following negative aspiration tests. Sudden cardiovascular collapse (ventricular fibrillation or ventricular tachycardia, cardiac asystole, or complete heart block with P waves only) occurred almost immediately after rapid injection of the local anesthetic agent, so that antecedent hypoxia probably was not an etiologic factor. Resuscitation has generally been difficult, with cardiac massage needed for 45 min or longer. Only two of these cases have been previously reported. Cardiac arrest was attributed to a "total spinal" in the first case.² This diagnosis is questionable since ventricular fibrillation occurred immediately after removal of the needle from the interscalene space after injection of bupivacaine, 0.5 per cent, 40

ml. Hodgkinson³ reported ventricular tachycardia at cesarean section after an epidural injection of bupivacaine, 0.75 per cent, 2 ml, and 10 ml 5 min later. There was an immediate onset of severe convulsions. Endotracheal intubation was performed after administration of succinylcholine, 100 mg, and the patient ventilated with pure oxygen. Ventricular tachycardia developed approximately 3 min after the onset of seizures, which responded to DC electric shock. Cardiac resuscitation was rapid in the latter two cases.

The other three cases occurred at: 1) Stanford Medical Center, bupivacaine, 0.5 per cent, 40 ml, for axillary block; 2) Santa Clara Valley Medical Center, bupivacaine, 0.5 per cent, 40 ml, for interscalene block; 3) Oakland Naval Hospital, bupivacaine, 0.5 per cent, 25 ml, with chloroprocaine, 2 per cent, 15 ml, for Bier block, in which the tourniquet suddenly deflated. In addition, a maternal death secondary to convulsions and cardiovascular collapse occurred following administration of bupivacaine, 0.5 per cent, for caudal anesthesia (test dose 5 ml followed by 15 ml). This patient, however, had three seizures over a 3-min period before cardiovascular collapse was ascertained, so that hypoxia may well have been a contributory factor.

The cardiovascular system is considered more resistant than the central nervous system (CNS) to local anesthetic toxicity. When artificial ventilation is maintained, the dose needed to produce cardiovascular collapse may be several times larger than that which causes respiratory paralysis.⁴ However, the relative cardiovascular toxicity of local anesthetic agents does not parallel that for the respiratory system. Steinhilber⁵ demonstrated that for procaine the cardiovascular depressant dose was more than

Accepted for publication February 20, 1979.
Key words: Anesthetic techniques: regional. Anesthetics, local: bupivacaine; etidocaine. Complications: arrest, cardiac.

GEORGE A. ALBRIGHT, M.D.
Assistant Professor of Anesthesia
Department of Anesthesia
Stanford University School of Medicine
Stanford, California 94305



МИТОКСИЧНОСТЬ

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Neurotoxicity Comparison of Two Types of Local Anaesthetics: Amide-Bupivacaine versus Ester-Procaine

Received: 25 October 2016
Accepted: 21 February 2017
Published: 24 March 2017

Xu-jiao Yu*, Wei Zhao*, Yu-jie Li, Feng-xian Li, Zhong-jie Liu, Hua-li Xu, Lu-ying Lai, Rui Xu & Shi-yuan Xu

Local anaesthetics (LAs) may lead to neurological complications, but the underlying mechanism is still unclear. Many neurotoxicity research studies have examined different LAs, but none have comprehensively explored the distinct mechanisms of neurotoxicity caused by amide- (bupivacaine) and ester- (procaine) type LAs. Here, based on a CCK8 assay, LDH assay, Rhod-2-AM and JC-1 staining, 2',7'-dichloro-dyfluorescein diacetate and dihydroethidium probes, an alkaline comet assay, and apoptosis assay, we show that both bupivacaine and procaine significantly induce mitochondrial calcium overload and a decline in the mitochondrial membrane potential as well as overproduction of ROS, DNA damage and apoptosis ($P < 0.05$). There were no significant differences in mitochondrial injury and apoptosis between the bupivacaine and procaine subgroups ($P > 0.05$). However, to our surprise, the superoxide anionic level after treatment with bupivacaine, which leads to more severe DNA damage, was higher than the level after treatment with procaine, while procaine produced more peroxidation than bupivacaine. Some of these results were also affirmed in dorsal root ganglia neurons of CS7 mice. The differences in the superoxidation and peroxidation induced by these agents suggest that different types of LAs may cause neurotoxicity via different pathways. We can target more accurate treatment based on their different mechanisms of neurotoxicity.

Local anaesthetics (LAs), which are divided into amide and ester types based on their chemical structure, are frequently used in subarachnoid blocks, epidural blocks, local infiltration, peripheral nerve blocks and postoperative analgesia. However, numerous studies have indicated that LAs are cytotoxic at certain concentrations in many types of cells. That is, the toxicity depends not only on the concentration but also on the cell type. In

- Все анестетики вызывают перегрузку митохондрий ионами кальция и снижение трансмембранного потенциала
- Бупивакаин увеличивает уровень супероксида, что ведет к большему повреждению ДНК, а новокаин усиливает пероксидацию



Протокол LipidRescue

1. Ввести **внутривенно** 1,5 мл/кг 20% **интратрипид** за 1 минуту (100 мл для взрослого с массой тела 70 кг или 50 мл для ребенка массой тела 35 кг).
2. Перейти на **непрерывную внутривенную инфузию** 20% интратрипида со скоростью 0,25 мл/кг/минуту (практически струйное введение).
3. Продолжать **реанимационные мероприятия**, включая непрямой массаж сердца для обеспечения циркуляции интратрипида в сосудистом русле.
4. Повторять **болюсное введение интратрипида** согласно п. 1 каждые 3-5 минут в дозе до 3 мг/кг до полного восстановления сердечной деятельности.
5. Продолжать **непрерывную внутривенную инфузию** интратрипида до полной стабилизации гемодинамики. В случае продолжающейся гипотензии увеличить скорость инфузии до 0,5 мл/кг/мин.
6. Максимальная рекомендуемая доза 20% Интратрипида – 8 мл/кг.

Пример расчета дозы введения интратрипида при весе больного 70 кг:

- возьмите 500 мл 20% интратрипида и 50 мл шприц
- наберите 50 мл жидкости и дважды введите внутривенно (100 мл)
- прикрепите емкость интратрипидом к капельнице и вводите на протяжении 15 минут
- если циркуляция крови не возобновилась, повторите начальную однократную дозу дважды

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Эфирные местные анестетики	Амидные местные анестетики
Кокаин	Лидокаин/ксилокаин
Прокаин/новокаин	Прилокаин
Хлорпрокаин	Дибукаин
Тетракаин	Мепивакаин
	Бупивакаин
	Этидокаин
	Ропивакаин
	Артикаин
	Левобупивакаин

ЭФИРНЫЕ МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

- Малотоксичные вещества
- Метаболизм – плазменные и тканевые эстеразы (один из метаболитов – парааминобензойная кислота)
- Короткий период полувыведения
- Неактивные метаболиты выводятся почками



АМИДНЫЕ МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

- Метаболизм – печеночные амидазы (из прилокаина образуется толуидин, являющийся метгемоглобинообразователем)
- Метаболиты выводятся почками
- Может быть замедленный метаболизм (лидокаин → прилокаин → ропивакаин → бупивакаин)
- Возможна кумуляция метаболитов



МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Взрослые без печеночной дисфункции	Новокаин	Лидокаин	Артикаин
Относительная сила действия	1	2,5	5
Относительная токсичность	1	1,4	1,5
Анестетический индекс	1	1,8	3,3
Константа диссоциации, рK _a	8,9	7,9	7,8
Коэффициент липофильности	1	43	257
Период полувыведения, T _{1/2}	<1	1,5-3	0,3-0,65
Время латентного периода, мин	5-10	4-8	1-8
Длительность действия, ч	0,5-1	1-1,5	1-3,75
Связывание с белками плазмы, %	5-6	50-80	76-95
Метаболизм в печени, %	<10	91	<10

Концентрация препарата и толщина нерва



НОВОКАИН



- Эталонный местный анестетик
- Максимальная доза – 800 мг
- Можно вводить до 350-600 мл 0,25-0,5% раствор, 20-25 мл 1-2% раствор, 1-2 мл 5% раствор
- Препарат применяется для инфильтрационной, проводниковой, эпидуральной и спинальной анестезии



НОВОКАИН



- Эталонный местный анестетик
- Максимальная доза – 800 мг
- Можно вводить до 350-600 мл 0,25-0,5% раствор, 20-25 мл 1-2% раствор, 1-2 мл 5% раствор
- Препарат применяется для инфильтрационной, проводниковой, эпидуральной и спинальной анестезии



НОВОКАИН



- Парааминобензойная кислота – метаболит (90%)
- Относительно высокая частота аллергических реакций
- Препарат выбора при угрозе развития синдрома злокачественной гипертермии



НОВОКАИН



- Ганглиоблокирующий эффект, угнетение висцерорефлексов, нарушение нейромышечной проводимости, судороги и кардиодепрессия
- Конкурентный антагонист сульфаниламидов

The effect of low dosage of procaine on lung cancer cell proliferation

X.-W. Ma, Y. Li, X.-C. Han, Q.-Z. Xin

Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital and College of Clinical Medicine of HENAN University of Science and Technology, Luoyang City, Henan, China. maxiaowu@126.com

PHARMACOLOGY

OBJECTIVE: Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of human lung cancer leading cause of cancer death worldwide. However, first-line drugs such as gefitinib and erlotinib showed great drug resistance in the clinical.

MATERIALS AND METHODS: The cell proliferation was evaluated by MTT assay; gene expression was detected by qPCR assay. The protein expression was analyzed by Western blotting.

RESULTS: Our results showed that in mouse models of lung cancer by A549 or NCI-H1975 xenograft, the local anesthetic drug Procaine (PCA) with 50 mg/kg specifically attenuated tumors compared with the vehicle-treated group. In vitro, PCA suppressed both two human NSCLC cell lines A549 and NCI-H1975 proliferation in a lower dose (at nM grade). The cell proliferation marker PCNA was also downregulated after PCA treatment in vivo. Furthermore, low-dose of PCA could inhibit the mRNA expression of the key NSCLC target EGFR selectively in the A549 cells, however, it was not observed in another cell line NCI-H1975, implying a specific signaling by PCA in the cell type.

CONCLUSIONS: Taken together, our data indicate that PCA treatment leads to suppression of tumor growth and proliferation in A549 and NCI-H1975, and there is an EGFR transcription pathway by PCA in A549 cells.



RESEARCH ARTICLE

Procaine is a specific DNA methylation inhibitor with anti-tumor effect for human gastric cancer

Yong-Chao Li, Yun Wang, Dan-Dan Li, Ying Zhang, Tian-Cheng Zhao, Chang-Feng Li

First published: 19 September 2017 | <https://doi.org/10.1002/jcb.26407> | Citations: 18

Read the full text >



Abstract

DNA hypermethylation and the silencing of tumor suppressor genes caused by DNA hypermethylation is considered as a molecular hallmark of many kinds of cancers. Procaine, a local anesthetic, has been shown as a potential DNA methylation inhibitor in some types of cancers. However, the influence of procaine on DNA methylation regulation as well as the biological function in gastric cancer is still unknown. We report here that procaine represses the DNA-methylation level and promotes the proliferation arrest and apoptosis of gastric cancer cells. Global DNA methylation measurement demonstrates that procaine significantly reduces the global DNA methylation level. Analyses of the DNMTs expression and activity show procaine represses the activity, but not the expression, of DNMT1/DNMT3A. Further evidence on specific genes shows that procaine reduces the DNA methylation level in the promoter regions of CDKN2A and RARβ genes through abrogating the binding of DNMT1/DNMT3A toward these regions. This repression would not be reversed by the overexpression of DNMT1/DNMT3A. Moreover, RT-qPCR and luciferase report assays demonstrate that procaine leads to the upregulation of CDKN2A and RARβ due to the activation of the promoter of these genes. In the end, we test the function of procaine toward gastric cancer cells and find that procaine has the growth inhibitory and apoptosis induction effect toward gastric cancer cells. Collectively, our data not only uncovers the regulation mechanisms of procaine to DNA methylation but also suggests an anti-tumor potential of procaine specific to the gastric carcinoma and provides a new therapeutic strategy for gastric carcinoma.

НОВОКАИН

- Новокаин обладает противоопухолевым действием

Oncology Research, Vol. 25, pp. 1463-1470
Printed in the USA. All rights reserved.
Copyright © 2017 Cognizant, LLC.

0965-0407/17 \$90.00 + .00
DOI: <https://doi.org/10.3727/096504017X14878518291077>
E-ISSN 1555-3906
www.cognizantcommunication.com

This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Procaine Inhibits Proliferation and Migration and Promotes Cell Apoptosis in Osteosarcoma Cells by Upregulation of MicroRNA-133b

Boda Ying,* Hong Huang,† Hongfei Li,* Meng Song,* Sizhan Wu,* and Hongliang Ying†

*Norman Bethune Health Science Center of Jilin University, Changchun, P.R. China

†Department of Orthopedics, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun, P.R. China

Procaine (PCA) is a conventional chemotherapeutic agent for osteosarcoma. Recent studies have proposed that the growth-inhibitory effect of PCA is through regulation of microRNAs (miRNAs). miR-133b has been proven to be a tumor suppressor in osteosarcoma, but whether it is involved in the anti-tumor effects of PCA on osteosarcoma has not been investigated. In this study, we aimed to explore the effects of PCA on osteosarcoma MG63 cells by regulation of miR-133b, as well as its underlying mechanisms. MG63 cells were treated with different concentrations of PCA, and cell viability, apoptosis, and miR-133b expression were then detected by MTT, flow cytometry, and qRT-PCR, respectively. Cells were then transfected with the miR-133b inhibitor and treated with 2 μM PCA. Thereafter, cell viability, migration, and apoptosis were detected. Analysis of signaling pathways was detected by Western blot. Our results showed that PCA significantly inhibited cell viability and promoted apoptosis and the expression level of miR-133b in a dose-dependent manner ($p < 0.05$ or $p < 0.01$). Moreover, we observed that PCA + miR-133b inhibitor dramatically reversed the effects of PCA on cell viability, apoptosis, and migration ($p < 0.05$ or $p < 0.01$). In addition, PCA significantly decreased the levels of p1-AKT (p308 or p473), p1-ERK, and p1-S6, whereas PCA + miR-133b inhibitor rescued these effects. Our results suggest that PCA inhibits proliferation and migration but promotes apoptosis in osteosarcoma cells by upregulation of miR-133b. These effects may be achieved by inactivation of the AKT/ERK pathways.

Key words: Procaine (PCA); Osteosarcoma; Proliferation; Migration; Apoptosis; MicroRNA-133b

INTRODUCTION

recently been proven to be a DNA-demethylating agent.

Procaine Inhibits Proliferation and Migration and Promotes Cell Apoptosis in Osteosarcoma Cells by Upregulation of MicroRNA-133b

Authors: Ying Boda^{1,*}, Huang Hong^{2,†}, Li Hongfei^{1,*}, Song Meng^{1,*}, Wu Sizhan^{1,*}, Ying Hongliang^{2,†}

Source: Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics, Volume 25, Number 9, 2017, pp. 1463-1470(8)

Publisher: Cognizant Communication Corporation

DOI: <https://doi.org/10.3727/096504017X14878518291077>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

< previous article | view table of contents | next article > | ADD TO FAVORITES

Abstract | References | Citations | Supplementary Data | Article Media | Metrics | Suggestions

Procaine (PCA) is a conventional chemotherapeutic agent for osteosarcoma. Recent studies have proposed that the growth-inhibitory effect of PCA is through regulation of microRNAs (miRNAs). miR-133b has been proven to be a tumor suppressor in osteosarcoma, but whether it is involved in the anti-tumor effects of PCA on osteosarcoma has not been investigated. In this study, we aimed to explore the effects of PCA on osteosarcoma MG63 cells by regulation of miR-133b, as well as its underlying mechanisms. MG63 cells were treated with different concentrations of PCA, and cell viability, apoptosis, and miR-133b expression were then detected by MTT, flow cytometry, and qRT-PCR, respectively. Cells were then transfected with the miR-133b inhibitor and treated with 2 μM PCA. Thereafter, cell viability, migration, and apoptosis were detected. Analysis of signaling pathways was detected by Western blot. Our results showed that PCA significantly inhibited cell viability and promoted apoptosis and the expression level of miR-133b in a dose-dependent manner ($p < 0.05$ or $p < 0.01$). Moreover, we observed that PCA + miR-133b inhibitor dramatically reversed the effects of PCA on cell viability, apoptosis, and migration ($p < 0.05$ or $p < 0.01$). In addition, PCA significantly decreased the levels of p1-AKT (p308 or p473), p1-ERK, and p1-S6, whereas PCA + miR-133b inhibitor rescued these effects. Our results suggest that PCA inhibits proliferation and migration but promotes apoptosis in osteosarcoma cells by upregulation of miR-133b. These effects may be achieved by inactivation of the AKT/ERK pathways.

Keywords: Apoptosis; MicroRNA-133b; Migration; Osteosarcoma; Procaine (PCA); Proliferation

Document Type: Research Article

Affiliations: 1: Norman Bethune Health Science Center of Jilin University, Changchun, P.R. China; 2: Department of Orthopedics, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun, P.R. China



ЛИДОКАИН



- Максимальная доза – 3 мг/кг (200-800(!) мг)
- Существенная местная нейро- и миотоксичность
- При внутривенном введении в высокой концентрации вызывает судороги, вазодилатацию, брадикардию


ЛИДОКАИН



- Разовая доза эпидурально: 100-300 мг
- Инфильтрационная анестезия: до 200 мг
- Препарат применяется для инфильтрационной, проводниковой, эпидуральной, спинальной и внутривенной регионарной анестезии

ЛИДОКАИН

- Риск развития транзиторных неврологических нарушений выше при выполнении спинальной анестезии лидокаином, чем бупивакаином, левобупивакаином, ропивакаином, прилокаином, прокаином

 **Cochrane Library** Trusted evidence. Informed decisions. Better health. Cochrane Database of Systematic Reviews

[Intervention Review]

Transient neurological symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics in adult surgical patients: a network meta-analysis

Patrice Forget^{1,2}, Josip A Borovac³, Elizabeth M Thackeray⁴, Nathan L Pace⁴

¹Institute of Applied Health Sciences, Epidemiology Group, School of Medicine, Medical Sciences and Nutrition, University of Aberdeen, Aberdeen, UK. ²Department of Anaesthesia, NHS Grampian, Aberdeen, UK. ³School of Medicine, University of Split, Split, Croatia. ⁴Department of Anesthesiology, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA

Contact address: Patrice Forget, Institute of Applied Health Sciences, Epidemiology Group, School of Medicine, Medical Sciences and Nutrition, University of Aberdeen, Aberdeen, UK. forgetpatrice@yahoo.fr.

Editorial group: Cochrane Anaesthesia Group.
Publication status and date: Edited (no change to conclusions), published in Issue 12, 2019.

Citation: Forget P, Borovac JA, Thackeray EM, Pace NL. Transient neurological symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics in adult surgical patients: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 12. Art. No.: CD003006. DOI: 10.1002/14651858.CD003006.pub4.

Copyright © 2019 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

Background

Spinal anaesthesia has been implicated as one of the possible causes of neurological complications following surgical procedures. This painful condition, occurring during the immediate postoperative period, is termed transient neurological symptoms (TNS) and is typically observed after the use of spinal lidocaine. Alternatives to lidocaine that can provide high-quality anaesthesia without TNS development are needed. This review was originally published in 2005, and last updated in 2009.

Objectives

To determine the frequency of TNS after spinal anaesthesia with lidocaine and compare it with other types of local anaesthetics by

ЛИДОКАИН

- Внутривенная инфузия лидокаина оказалась более эффективной, чем назначение декскетопрофена у пациентов с головной болью напряжения высокой интенсивности



АРТИКАИН



- РАЗРЕШЕНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ –
общехирургическая практика и стоматология

- Максимальная доза – 400 мг

Взрослые – 6-7 мг/кг с адреналином и без него

Дети с 4-х лет – 5 мг/кг без адреналина

- Препарат применяется для инфильтрационной, проводниковой, эпидуральной и внутривенной регионарной анестезии

АРТИКАИН



- Разовая доза эпидурально: 100-300 мг
- Инфильтрационная анестезия: до 300 мг
- Метаболизируется в тканях и плазме эстеразами
- Наименьшая токсичность в группе
- Препарат выбора при гнойно-воспалительных заболеваниях
- Внутривенное введение не разрешено

АРТИКАИН




- Частота неблагоприятных эффектов при применении артикаина и лидокаина в стоматологии приблизительно одинаковая

АРТИКАИН




INTERNATIONAL JOURNAL OF
PAEDIATRIC DENTISTRY

ORIGINAL ARTICLE

Articaine efficacy and safety in young children below the age of four years: An equivalent parallel randomized control trial

Ahmad Abdel Hamid Elheeny 

First published: 29 March 2020 | <https://doi.org/10.1111/ijpd.12640> | Citations: 3

Read the full text >   

Abstract

Background

Pain control is a mandatory aspect in pediatric dentistry office through local anesthesia.

Aim

To assess the safety and efficacy of 4% articaine local anesthetic in young children below four years old.

Design

An equivalent randomized control trial with two parallel arms included 184 young children (92 per group) aged from 36 to 47 months seeking pulpotomy of mandibular primary molars which performed after buccal infiltration injection. The control group received lidocaine hydrochloride 2% with epinephrine 1:100 000. The intervention was articaine hydrochloride 4% with epinephrine 1:100 000. Children's behavior during injection and treatment have assessed using Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability (FLACC) and child's behavior using Frankl Behavior Rating Scale (FBRS). In addition, post-operative complications have been addressed.

Results

Both anesthetic agents were equivalent during the injection phase. During the treatment

- Применение артикаина у детей младше 4 лет оказалось безопасным



АРТИКАИН

INTERNATIONAL ENDODONTIC JOURNAL
The official Journal of the British Endodontic Society and the European Society of Endodontology

Review | Free Access

Is articaïne more effective than lidocaine in patients with irreversible pulpitis? An umbrella review

V. Nagendrababu, H. F. Duncan, J. Whitworth, M. H. Nekoofar, S. J. Pullikkotil, S. K. Veettil, P. M. H. Dummer

First published: 06 September 2019 | <https://doi.org/10.1111/iej.13215> | Citations: 5

SECTIONS PDF TOOLS SHARE

Abstract

Background

Pain management can be challenging during root canal treatment of teeth with irreversible pulpitis.

Aim

To identify whether articaïne or lidocaine is the most appropriate local anaesthetic solution for teeth with irreversible pulpitis undergoing root canal treatment.

Data source

The protocol of this umbrella review is registered in the PROSPERO database (CRD42019137624). PubMed, EBSCO host and Scopus databases were searched until June 2019.

Study eligibility criteria, participants and interventions

Systematic reviews published in English comparing the effectiveness of local anaesthesia following administration of articaïne or lidocaine in patients undergoing root canal treatment of teeth diagnosed with irreversible pulpitis were included. Two independent reviewers selected the studies and carried out the data extraction and the appraisal of the included reviews. Disagreements were resolved in consultation with a third reviewer.

Study appraisal and synthesis methods

- Артикаин оказался более эффективным, чем лидокаин, в условиях воспаления на примере лечения пульпита



МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Взрослые без печеночной дисфункции	Бупивакаин	Ропивакаин	Левобупивакаин
Относительная сила действия	15	15	15
Относительная токсичность	7-10	6-10	6-10
Анестетический индекс	1,5	1,5	1,5
Константа диссоциации, pK_a	8,16	7,9	8,09
Коэффициент липофильности	3420	775	3420
Период полувыведения, $T_{1/2}$, ч	2,7-3,5	1,9	2,6
Время латентного периода, мин	7-15	7-15	7-15
Длительность действия, ч	3,5	4,2	4,6
Связывание с белками плазмы, %	96	94	97



БУПИВАКАИН



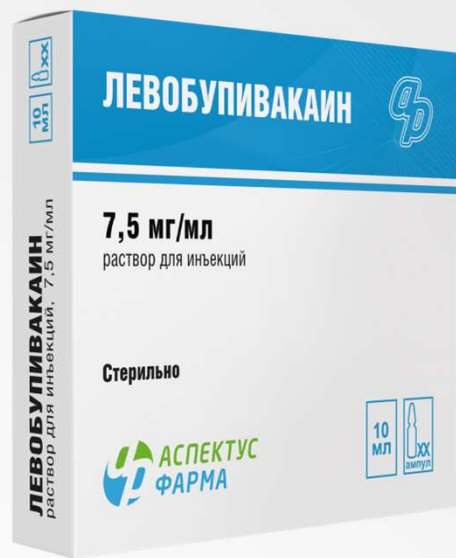
- Первый длительно действующий местный анестетик
- Максимальная суточная доза – 400 мг
- Растворы от 0,5% до 0,75%
- Инфильтрационная анестезия: до 150 мг
- Разовая доза эпидурально: 25-50 мг (Th) – 75-100 мг (L)
- Препарат применяется для инфильтрационной, проводниковой, эпидуральной и спинальной анестезии

РОПИВАКАИН



- Максимальная доза – 670 мг
- Растворы от 0,5% до 0,75%
- Разовая доза эпидурально: 50-200 мг
- Инфильтрационная анестезия: до 225 мг
- Препарат применяется для инфилтратционной, проводниковой, эпидуральной и спинальной анестезии

ЛЕВОБУПИВАКАИН



- Максимальная доза – 400 мг
- Растворы от 0,5% до 0,75%
- Разовая доза эпидурально: 50-150 мг
- Инфильтрационная анестезия: до 150 мг
- Препарат применяется для инфильтрационной, проводниковой, эпидуральной и спинальной анестезии

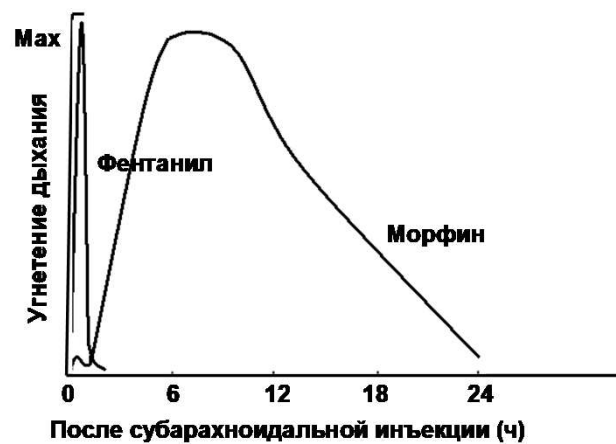
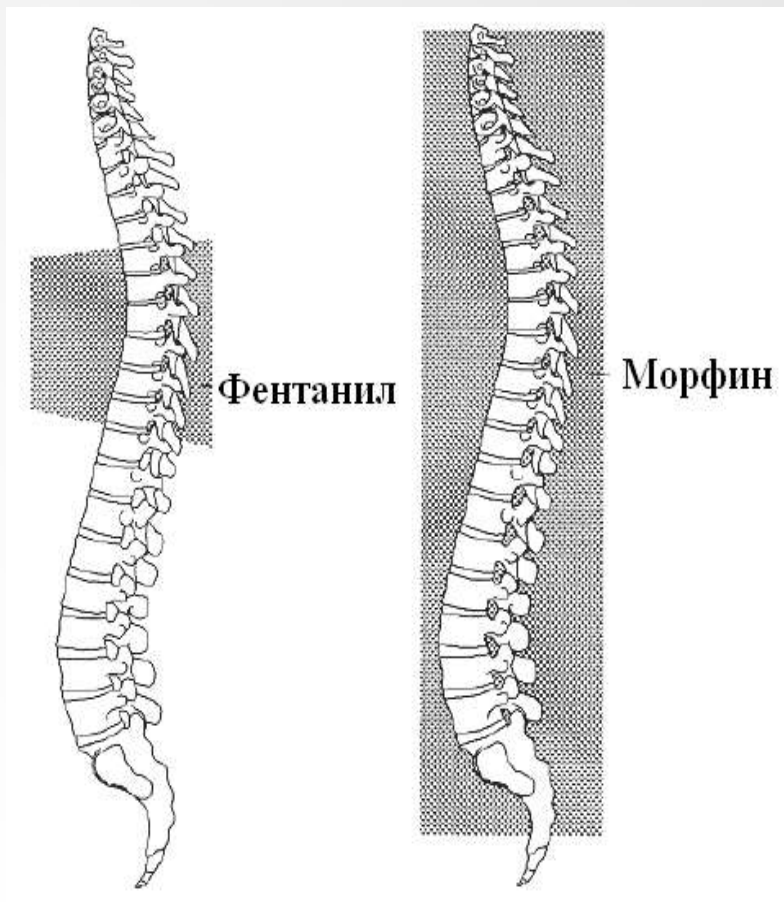


АДЪЮВАНТЫ

- Вазоконстрикторы (адреналин)
- Опиаты (фентанил, морфин)
- Адренергические средства (клофелин, дексмедетомидин)
- Транквилизаторы (мидазолам)
- Кетамин
- Аденозин
- Сернокислая магнезия
- Спирт 96 градусов

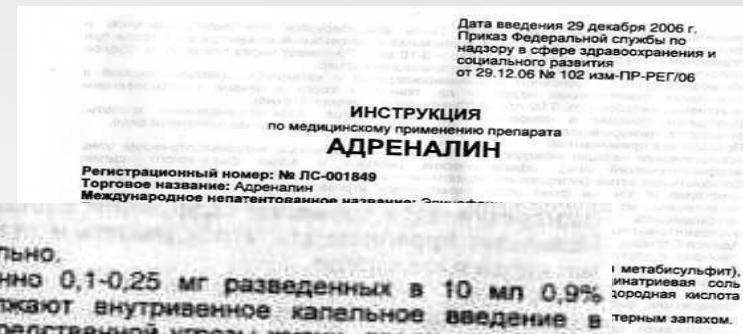


ОПИОИДЫ



ЭПИНЕФРИН

- Увеличивает продолжительность блокады вследствие замедления перемещения молекул местного анестетика в сосудистое русло (системной абсорбции)
- Может привести ишемическому (обратимое или необратимому) повреждению нерва с его дисфункцией



Способ применения и дозы
Подкожно, внутримышечно, внутривенно капельно.
Анафилактический шок: внутривенно медленно 0,1-0,25 мг разведенных в 10 мл 0,9% раствора NaCl, при необходимости продолжают внутривенное капельное введение в концентрации 1:10000. При отсутствии непосредственной угрозы жизни, предпочтительнее введение внутримышечное или подкожное 0,3-0,5 мг, при необходимости повторное введение через 10-20 мин до 3 раз.
Бронхиальная астма: подкожно 0,3-0,5 мг, при необходимости повторные дозы можно вводить через каждые 20 мин до 3 раз, или внутривенно по 0,1-0,25 мг с разведением в концентрации 1:10000.
Как сосудосуживающее средство: внутривенная инфузия 1 мкг/мин, скорость введения можно увеличить до 2-10 мкг/мин.
Для удлинения действия местных анестетиков: в концентрации 0,005 мг/мл (доза зависит от вида используемого анестетика), для спинномозговой анестезии – 0,2-0,4 мг.
При асистолии: внутрисердечно 0,5 мг (разбавляют 10 мл 0,9% раствора NaCl или другим раствором); во время реанимационных мероприятий – по 0,5-1 мг (в разбавленном виде) внутривенно каждые 3-5 мин. Если пациент интубирован возможна эндотрахеальная

АДЪЮВАНТЫ

	ПН доза	Среднее удлинение анальгезии	Побочные эффекты	Лабораторные исследования
Эпинефрин	5 мкг/мл	1 ч	Нет	безопасно
Клонидин	150 мкг	2 ч	Гипотензия/брадикардия/седация	небезопасно
Бупренорфин	0.1-0.3 мг	9 ч	ПОТР	небезопасно
Дексмететомидин	50-60 мкг	5 ч	Гипотензия/брадикардия	безопасно
Дексаметазон	4 мг	8 ч	Повышение гликемии	безопасно

АДЪЮВАНТЫ

Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 59 (2015) 571–577

MEDICAL IMAGING—ORIGINAL ARTICLE

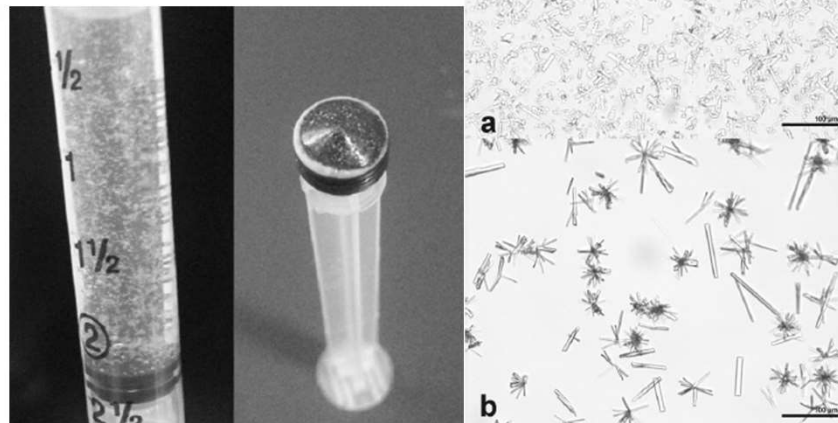
Ropivacaine and dexamethasone: a potentially dangerous combination for therapeutic pain injections

Trevor William Watkins,^{1,3} Simon Dupre^{2,3} and John Richard Coucher¹

1 Department of Medical Imaging, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Queensland, Australia

2 Department of Medical Imaging, Nambour General Hospital, Nambour, Queensland, Australia

3 University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia



www.pain-club.ru

Алексей Евгеньевич КАРЕЛОВ
www.akarelov.ru



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!