

# 1. Местные анестетики

Местные анестетики относятся к сравнительно малотоксичным препаратам, но и при их использовании возможно развитие аллергических реакций, а при их передозировке, внутрисосудистом введении или в случаях имеющих у пациентов соматических заболеваний с нарушением метаболических процессов, а следовательно, и скорости выведения местных анестетиков, возможно проявление их системного токсического действия, прежде всего на центральную нервную систему (ЦНС) и (или) миокард (Рабинович С.А., Заводиленко Л.А., 2017).

## 1.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Эфирные местные анестетики быстро гидролизуются эстеразами тканей и крови (в том числе бутирилхолинэстеразой или псевдохолинэстеразой), поэтому при заболеваниях печени и почек коррекции их дозы не требуется. Период полувыведения местных анестетиков группы эфиров обычно короткий, в частности для прокаина (Новокаина<sup>★</sup>) и хлорпрокаина<sup>♠</sup> — менее минуты (Барер Г.М., Зорян Е.В., 2006).

Метаболизм амидных местных анестетиков происходит в основном в печени. В процессе метаболизма сначала происходит N-деалкилирование их аминокончаний. Образующийся при этом вторичный амин большинства

амидов подвергается гидролизу, но может также происходить конъюгация, гидроксилирование или дальнейшее их дезалкилирование. Скорость метаболизма разных амидных местных анестетиков весьма вариабельна, в результате период их полувыведения колеблется от 21,9 мин у артикаина до 163 мин у бупивакаина (Tucker G.T., Mather L.E., 1979, 1986; Grigoleit H.G., 1996; Yagiela J.A., Dowd F.J., Neidle E.A., 2004).

Хотя артикаин является анестетиком группы амидов, наличие дополнительной эфирной связи обуславливает биотрансформацию его не только ферментными системами печени, но и эстеразами тканей и крови с образованием неактивной артикаиновой кислоты, что обуславливает наличие у него наиболее короткого периода полувыведения (табл. 1.1).

**Таблица 1.1.** Фармакокинетические параметры наиболее широко применяемых местных анестетиков\*

Препарат	Лидокаин	Артикаин	Мепивакаин
Кoeffициент разделения (окта-нольный буфер)	110	17	42
Связывание с белками	77%	94%	78%
Токсичность (по отношению к прокаину)	2	1,5	2
Период полувыведения	96 мин	21,9 мин	114 мин

\* Yagiela J.A., Dowd F.J., Neidle E.A. (ed.). Pharmacology and Therapeutics for Dentistry. 5<sup>th</sup>. Mosby, Inc. 2004.

Некоторые метаболиты (например, лидокаина и прилокаина) могут быть фармакологически активными и токсичными. Главным органом выведения местных анестетиков и их метаболитов являются почки. Почечный клиренс зависит от связывания препарата с белками плазмы и рН

мочи. В неионизированной форме местные анестетики проникают через липидные слои, но в этом виде они почти не попадают в мочу. В печени и плазме крови местные анестетики приобретают большую гидрофильность и выводятся с мочой. Подкисление мочи вызывает ионизацию третичных оснований, более растворимых в воде и легче выводящихся с мочой.

На фармакокинетику местных анестетиков (скорость биотрансформации, клиренс и объем распределения) оказывают влияние не только их физико-химические свойства, способ введения, доза, место инъекции, наличие в растворе вазоконстриктора, но и состояние функции печени, почек и печеночного кровотока, что следует учитывать при работе с пациентами, имеющими сопутствующие заболевания печени, почек и сердечно-сосудистой системы. Например, средний период полувыведения лидокаина у пациентов без соматической патологии составляет 1,8 ч, а у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени может быть увеличен до 6 ч и более. Скорость всасывания, биотрансформации и экскреции лекарств у детей коррелирует с возрастом и массой тела, что следует учитывать при выборе для ребенка местного анестетика и его дозы.

Действие местного анестетика развивается в месте введения или нанесения на ткани путем блокады потенциалзависимых натриевых каналов, что препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению импульсов по нервным волокнам, уменьшается центральный ответ на стимуляцию нерва и развивается анестезия тканей.

Местные анестетики в растворе находятся в виде солей соляной кислоты, поэтому рН этих растворов 4,5–6,5, а при наличии в местноанестезирующем растворе нестабильного в щелочной среде эпинефрина (адреналина) рН еще больше

снижается (до 3,5–5,0), что обуславливает болезненность при введении этих препаратов (табл. 1.2).

**Таблица 1.2.** Значение водородного показателя местных анестетиков

Препарат	pH раствора без вазоконстриктора	pH раствора с вазоконстриктором
Новокаин	5,0–6,5	–
Лидокаин 2%	7,9	5,0–5,5
Мепивакаин 3%	4,5–6,4	3,0–3,5
Артикаин 4%	–	3,5–5,1
Ропивакаин	5,5–6,0	–

При использовании местноанестезирующих растворов, имеющих низкое значение pH, в месте инъекции pH тканей уменьшается, в связи с чем при их быстром повторном введении может наблюдаться снижение обезболивающего эффекта препарата, т.е. развитие тахифилаксии.

Поскольку pH местноанестезирующих растворов варьирует от 3,0 до 6,8, а pKa большинства из них составляет 7,7–9,0, большая часть анестетика в растворе находится в ионизированной катионной форме и менее 3% присутствует в виде неионизированного свободного основания, растворимого в жирах и проникающего через фосфолипидную мембрану нервного волокна.

Добавление химических веществ, которые увеличивают pH раствора местного анестетика до нормального pH тканей (7,35–7,5), за минуты до инъекции повышает количество липофильного анестетика-основания, ускоряет, увеличивает и удлиняет анестезирующий эффект, уменьшает боль при введении местного анестетика (Морган Д.Э., Михаил М.С., 2005; Malamed S.F., 2012). Пассивный транспорт анестетика-основания в клетку осуществляется по градиенту концентрации со скоростью прямо пропорциональной рас-

творимости препарата в жирах. Чем выше липофильность местного анестетика, тем легче он проникает через фосфолипидную мембрану нервного волокна, создавая более высокую концентрацию на рецепторе, что обуславливает его активность (Зорян Е.В. и соавт., 2003; Морган-мл. Дж. Э., Мэгид С., 2005; Рабинович С.А. и соавт., 2005). В то же время при высокой липофильности препарат лучше проходит гистогематические барьеры, что увеличивает его токсичность. Лидокаин превосходит по жирорастворимости прокаин (Новокаин<sup>А</sup>), поэтому он активнее проходит мембрану нервного волокна, действует быстрее и сильнее; в то же время он в большей степени всасывается в кровь, что увеличивает вероятность развития системного, в том числе токсического действия. Внутри клетки, где рН ниже, чем на наружной поверхности нейрональной мембраны, часть молекул местного анестетика вновь переходит в катионную форму, которая взаимодействует с белком-рецептором потенциалзависимых натриевых каналов на внутренней поверхности мембраны нервного волокна, изменяя ее физико-химические свойства и нарушая проницаемость для ионов (Морган Д.Э., Михаил М.С., 2005; Malamed S.F., 2004).

Эффекты, которые могут развиваться после всасывания местных анестетиков в системный кровоток, рассматриваются как нежелательные или побочные. Высокая васкуляризация тканей челюстно-лицевой области и наличие у большинства местных анестетиков (исключение — мепивакаин, прилокаин, ропивакаин) сосудорасширяющих свойств обуславливают необходимость добавления к их растворам сосудосуживающих средств.

Многочисленные исследования, проведенные с использованием различных местноанестезирующих препаратов, подтвердили, что увеличение длительности анестезии, а также уменьшение кровопотери при проведении

травматичных вмешательств в обильно васкуляризированной челюстно-лицевой области можно получить сочетанием местных анестетиков с вазоконстрикторами (Евдокимов А.И., Васильев Г.А., 1959; Зорян Е.В., Анисимова Е.Н., Шугайлов И.А., 1996; Анисимова Е.Н. и соавт., 1998; Рабинович С.А. и соавт., 2005; Зорян Е.В., Рабинович С.А., 2015; Buckley J.A. et al., 1984; Bourchard U., 1989; Carpenter R.L. et al., 1989; Myers R., Heckman H.M., 1989; Yagiella J.A., 1994; Jastak J.T. et al., 1995; Rahn R., 1996; и др.).

Введение в местноанестезирующий раствор вазоконстрикторов уменьшает капиллярный кровоток в месте инъекции, замедляет всасывание местных анестетиков, усиливая и пролонгируя их действие. Это позволяет уменьшить дозу анестетика, необходимую для блокады нервных окончаний и волокон, что снижает максимальную концентрацию в плазме крови и токсичность препарата (Yagiella J.A. et al., 1991; Andren S.S., 1993; Bonde J. et al., 1993).

Кроме того, снижение эpineфрином (Адреналином<sup>★</sup>) кровотока в месте введения влияет на функционирование толстых миелинизированных периферических нервных волокон, очень чувствительных к изменениям кислородного режима, но в то же время мало чувствительных к действию местных анестетиков, что также повышает эффективность обезболивания (Рабинович С.А., 2000).

После инъекции местноанестезирующего раствора максимальная концентрация эpineфрина (Адреналина<sup>★</sup>) в плазме крови достигается в течение нескольких первых минут, постепенно снижаясь в следующие 10–20 мин. Таким образом, всасывание эpineфрина (Адреналина<sup>★</sup>) замедляется его сосудосуживающими свойствами (Lindorf H.H., 1979). При уменьшении концентрации эpineфрина (Адреналина<sup>★</sup>) в тканях снижается его влияние на  $\alpha 1$ -адренорецепторы и

начинает превалировать влияние на  $\beta_2$ -адренорецепторы, в результате сосуды расширяются, что может стать причиной вымывания образовавшегося тромба и возникновения повторного кровотечения (синдром рикошета).

Проведенные исследования показали, что вазоконстриктор в большей степени влияет на эффективность местноанестезирующих растворов, содержащих анестетики, обладающие сосудорасширяющим действием. Так, по данным S.F. Malamed (2004), добавление к растворам местных анестетиков эпинефрина (Адреналина<sup>▲</sup>) в концентрации 1:200 000 снижает максимальное содержание лидокаина в крови примерно в 1,5 раза, но незначительно изменяет уровень прилокаина, не влияющего на тонус сосудов.

В качестве вазоконстриктора в местноанестезирующих растворах, зарегистрированных в нашей стране, используется эпинефрин (Адреналин<sup>▲</sup>), активирующий  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, оказывающий выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему, активирующий тканевый обмен, стимулирующий гликолиз и липолиз, повышающий содержание сахара и свободных жирных кислот в крови. Это следует учитывать при применении местноанестезирующих препаратов, содержащих эпинефрин (Адреналин<sup>▲</sup>), у пациентов с сопутствующей патологией.

Противопоказания к применению местноанестезирующих препаратов, содержащих эпинефрин (Адреналин<sup>▲</sup>):

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний (декомпенсированная сердечная недостаточность, пароксизмальная тахикардия и другие виды аритмий, артериальная гипертензия, порок сердца и т.д.);
- закрытоугольная глаукома;
- прием пациентами трициклических антидепрессантов [амитриптилин, имипрамин (Мелипрамин<sup>▲</sup>) и др.], не-

селективных  $\beta$ -адреноблокаторов (пропранолол, пиндолол и др.), гормонов щитовидной железы;

- сахарный диабет (СД) с высокими показателями глюкозы в крови;
- гипертиреоз.

В ампулах некоторых местноанестезирующих растворов могут дополнительно содержаться консерванты (парабены), этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) и другие компоненты, влияющие на активность и токсичность препарата. Консерванты и стабилизаторы служат для увеличения срока годности местноанестезирующих препаратов (Николаев А.И., Цепов Л.М., 2000; Рабинович С.А., 2000; Кононенко Ю.Г. и соавт., 2002; Зорян Е.В. и соавт., 2007, 2015). Присутствие ЭДТА позволяет сохранять приближенное к нейтральному значение рН раствора местного анестетика после конечной стерилизации, а также удерживать эпинефрин в стабильном состоянии в течение всего срока хранения карпулы.

Таким образом, основными составными компонентами современных местноанестезирующих препаратов, используемых для инъекционных методов обезболивания, являются четыре группы веществ (Петрикас А.Ж., 1997).

- Действующее вещество — местный анестетик.
  - Прокаин (Новокаин<sup>♦</sup>).
  - Лидокаин.
  - Прилокаин.
  - Мепивакаин.
  - Артикаин.
  - Бупивакаин.
  - Ропивакаин.
- Вазоконстрикторы.
  - В России используются местноанестезирующие препараты, содержащие в качестве вазоконстриктора эпинефрин (Адреналин<sup>♦</sup>).



- В некоторых странах в состав местноанестезирующих препаратов могут входить:
  - ✧ норэпинефрин (Норадреналин<sup>▲</sup>);
  - ✧ фенилэфрин (Мезатон<sup>▲</sup>);
  - ✧ октапрессин<sup>Ⓢ</sup> (Фелипрессин<sup>Ⓢ</sup>).
- Стабилизаторы.
  - Сульфиты натрия и калия.
- Консерванты.
  - Парагидроксibenзоаты — добавляют только в местноанестезирующие растворы, выпускаемые в ампулах.
  - ЭДТА.

При выборе местноанестезирующего препарата следует учитывать все компоненты, входящие в его состав, что особенно важно для пациентов группы риска, имеющих соматическую или психоневрологическую патологию (Зорян Е.В. и соавт., 1997, 2007, 2015; Стош В.И. и соавт., 1998, 2002; Рабинович С.А. и соавт., 2005).

Около 7% всех людей, страдающих бронхиальной астмой, имеют повышенную чувствительность к сульфитам. У некоторых приступы бронхиальной астмы могут вызывать сульфиты — метабисульфит калия, бисульфит калия, метабисульфит натрия, бисульфит натрия, сульфит натрия, двуокись серы. Чаще же всего приступ бронхиальной астмы вызывает метабисульфит калия. **Реакция на сульфиты может проявляться в виде различной интенсивности кожной сыпи (крапивница) или выраженной бронхообструкции** (<http://www.webmd.com/asthma/asthma-and-sulfites-allergies#1>).

Эпинефрин (Адреналин<sup>▲</sup>) нестойк и очень быстро окисляется, поэтому в содержащие его растворы добавляется стабилизатор — бисульфит натрия. Бисульфит натрия — антиоксидант, активно взаимодействующий со свободным кислородом, что предотвращает окисление вазоконстриктора в местноанестезирующем растворе. Но следует учи-

тывать, что сульфиты могут провоцировать аллергические реакции, сопровождаемые внезапным потением, ускорением сердцебиения, удушьем, особенно у пациентов с повышенной чувствительностью к сере и с аллергологическим анамнезом, в частности с астматическим компонентом.

В растворах современных анестетиков концентрация вазоконстрикторов невысокая (1:100 000 и 1:200 000), что уменьшает риск развития выраженных системных эффектов сосудосуживающего компонента. Однако до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о безопасности использования содержащих вазоконстрикторы местноанестезирующих препаратов у пациентов с сопутствующей патологией, особенно с заболеваниями сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Сравнительные исследования эффективности и безопасности местноанестезирующих растворов, содержащих различные концентрации вазоконстрикторов, показали, что для стоматологической практики в большинстве случаев добавление эпинефрина (Адреналина<sup>▲</sup>) в концентрации 1:100 000 не имеет клинически значимых преимуществ перед препаратами, содержащими эпинефрин (Адреналин<sup>▲</sup>) в концентрации 1:200 000. В то же время увеличение концентрации вазоконстриктора значительно повышает риск возникновения местных и системных нежелательных реакций (Рабинович С.А. и соавт., 2005; Зорян Е.В. и соавт., 2006, 2007, 2015; Lemay Н. и соавт., 1984; Rahn R., 2000; Yagella J.A., 2004), в связи с чем было предложено использовать 4% раствор артикаина с эпинефрином 1:400 000 для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Rahn R., Jakobs W., 2006). Местноанестезирующие препараты с содержанием эпинефрина (Адреналина<sup>▲</sup>) в концентрации 1:100 000 могут использоваться в хирургической стоматологии у пациентов без выраженной сопутствующей патологии (Рабинович С.А. и соавт., 2002; Lindorf Н.Н.,

1979; Buckley J.A. et al., 1984; Pape K., Rechel K.D., 1991; Yagiela J.A., 1994; Rahn R., 2000; и др.).

Вазоконстриктор способствует созданию и поддержанию более высокой концентрации местного анестетика локально в области вмешательства. При наличии противопоказаний к применению вазоконстрикторов могут использоваться местноанестезирующие препараты без вазоконстриктора (3% раствор мепивакаина, 4% раствор артикаина), но следует помнить, что продолжительность обезболивания при этом невысока.

По статистическим данным, среди пациентов амбулаторного стоматологического приема не менее 30–45,9% страдают различными общесоматическими заболеваниями в компенсированной форме (Daublander M. и соавт., 2013). Особенно много отягощенных соматически пациентов (до 70–80%) среди лиц пожилого возраста (Столяренко П.Ю. и соавт., 2009; Кузнецов С.В., 2013).

Появление современных эффективных местноанестезирующих препаратов позволило значительно расширить объем вмешательств, проводимых в амбулаторных условиях, и уменьшить количество пациентов, испытывающих психоэмоциональное напряжение и страх при посещении стоматологического кабинета (Бизяев А.Ф. и соавт., 2002; Рабинович С.А. и соавт., 2004).

Однако необходимо учитывать, особенно при работе с пациентами, имеющими высокий уровень личностной тревожности, что местные анестетики действуют только в месте введения и не снимают страх и волнение. Именно поэтому пациентам с высоким уровнем тревожности, испытывающим страх и волнение перед стоматологическим вмешательством, необходима медикаментозная подготовка с использованием препаратов, обладающих седативными свойствами.

Следует особенно отметить, что наш практический опыт говорит об отсутствии необходимости в применении высокой концентрации вазоконстриктора (1:100 000) у детей при амбулаторных стоматологических вмешательствах. Известно, что повышение концентрации вазоконстриктора предрасполагает к повышению осложнений, в том числе самоповреждение тканей из-за нечувствительности тканей, и к возможности феномена рикошета или феномена отрицательного последствия, который рассматривается, как разновидность синдрома отмены. Это связано с тем, что синдром отмены характерен в первую очередь для препаратов, быстро выводящихся из организма: чем быстрее выводится из организма препарат, тем ярче может быть выражен синдром отмены.

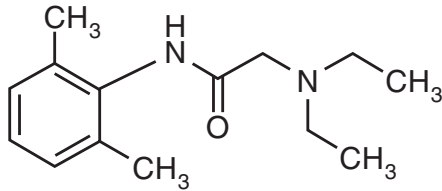
Кроме того, следует учитывать, что для детей минимальные токсические дозы всех местных анестетиков значительно меньше, чем для взрослых. Для достижения гарантированного полного обезболивания и минимизации вероятности токсического действия у них следует применять наиболее эффективные и безопасные современные местноанестезирующие препараты на основе артикаина, мепивакаина или лидокаина, ограничив дозировку используемого препарата согласно инструкции (Рабинович С.А. и соавт., 2005; Зорян Е.В., Рабинович С.А., 2007).

Ниже приведена характеристика местных анестетиков, наиболее широко применяемых в стоматологии.

### **1.1.1. Лидокаин**

Это первый местный анестетик группы амидов, широко использующийся для всех видов местного обезболивания (рис. 1.1). Препарат обладает местноанестезирующим действием, блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, что препятствует генерации импульсов в окончаниях чув-

ствительных нервов и проведению импульсов по нервным волокнам.



**Рис. 1.1.** Химическая формула лидокаина

По анестезирующей активности лидокаин в 2–4 раза превосходит прокаин (Новокаин<sup>▲</sup>), действует быстрее (через 2–5 мин) и длительнее (до 75–90 мин), а после добавления эpineфрина (Адреналина<sup>▲</sup>) — более 2 ч. Лидокаин расширяет сосуды, используется с вазоконстрикторами, не оказывает местнораздражающего действия. Водородный показатель (рН) анестетика составляет 7,9.

Для поверхностной анестезии лидокаин выпускают в виде 10% аэрозоля, 5% геля или мази. Однако из-за отсутствия градуировки флакона точное дозирование не представляется возможным, что повышает риск развития системных осложнений, связанных с передозировкой препарата. Аэрозольную форму мы не рекомендуем использовать, так как при ней отсутствует возможность точного дозирования препарата, возникает вероятность аспирации и проглатывания, а также нежелательной анестезии мягкого нёба.

Для всех видов инъекционного обезболивания лидокаин выпускают в виде 2% раствора или его сочетания с вазоконстриктором (эpineфрином 1:50 000–1:100 000). Максимально допустимая доза лидокаина без вазоконстриктора составляет 4,4 мг/кг, с вазоконстриктором — 6,5 мг/кг.

Обращаем внимание врачей-стоматологов на отсутствие на российском рынке карпульных форм раствора лидокаина с вазоконстриктором и без него. В этой связи ручное добавление раствора вазоконстриктора запрещено.

**Важно отметить, что в виде 10% раствора в ампулах по 2 мл лидокаин выпускается для внутривенного введения. Для инъекционного обезболивания в стоматологии 10% раствор лидокаина не применяется!**

Лидокаин противопоказан при гиперчувствительности, нарушении сердечной проводимости, кардиогенном шоке, печеночной недостаточности.

При использовании лидокаина возможно развитие побочных эффектов и токсических реакций: аллергическая реакция, возбуждение или угнетение ЦНС, беспокойство, эйфория, головная боль, головокружение, тошнота, шум в ушах, нарушение речи, зрения, мышечные подергивания, тремор, судороги, дезориентация, гипотензия, брадикардия, нарушение сердечной проводимости, коллапс, ощущение жара, холода или онемение конечностей, нарушение сознания.

В 2014 году Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США (FDA) выпустило предупреждение, согласно которому рецептурный 2% оральный вязкий раствор (гель) лидокаина не должен использоваться для облегчения болей у младенцев при прорезывании зубов. FDA требует новых предупреждающих надписей, которые должны быть добавлены к тексту этикетки препарата и в которых данная информация должна быть существенно выделена. Оральный гель лидокаина не рекомендуется для лечения боли при прорезывании зубов. Применение его у младенцев и маленьких детей может нанести им серьезный ущерб, вплоть до летального исхода.

В 2014 году FDA получило 22 сообщения о случаях серьезных побочных реакций, в том числе смертельных, у

младенцев и маленьких детей от 5 мес до 3,5 лет, которым был дан орально 2% гель лидокаина для обезболивания полости рта, в том числе при прорезывании зубов и стоматите, или препарат попадал в рот случайно и был проглочен. В дополнение к предупреждению на розничной упаковке, FDA требует внести изменения в разделы «Предупреждения» и «Порядок применения и дозы маркировки препарата», где должен быть описан риск тяжелых побочных эффектов, а также включить дополнительные предупреждения в инструкции по применению, в случае, когда препарат назначают для разрешенных применений.

Медицинские работники не должны назначать или рекомендовать этот продукт для лечения боли при прорезывании зубов. Родители и воспитатели для снижения боли у младенцев при прорезывания зубов должны следовать рекомендациям Американской академии педиатрии:

- используйте зубное кольцо, охлажденное в холодильнике (но не замороженное);
- аккуратно потрите или сделайте массаж десен ребенка пальцем, чтобы облегчить боль.

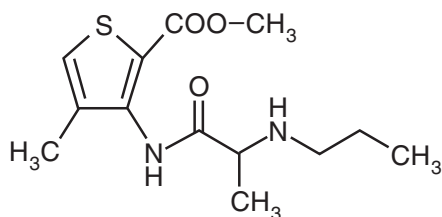
### 1.1.2. Артикаин

Артикаин является наиболее популярным в стоматологии местным анестетиком. На фармацевтическом рынке России артикаин представлен препаратами, выпускаемыми разными фирмами и имеющими различные торговые названия.

Торговые названия препаратов, содержащих артикаин: артикаин + эпинефрин (Артикаин ИНИБСА<sup>★</sup>, Артикаин Перрель, Артифрин<sup>★</sup>, Брилокаин, Ораблок<sup>®</sup>, Примакаин, Септонест, Убистезин<sup>★</sup>, Ультракаин Д<sup>★</sup>, Ультракаин Д-С<sup>★</sup>, Ультракаин Д-С форте<sup>★</sup>).

Артикаин (рис. 1.2) имеет низкую рКа (7,8), поэтому он хорошо гидролизуется в тканях и местноанестезирующий

эффект развивается быстро (через 1–4 мин). Коэффициент разделения у артикаина ниже в сравнении с другими амидными анестетиками, что препятствует попаданию препарата в системный кровоток. Препарат хорошо (до 95%) связывается с белками плазмы крови. Он плохо проникает через плацентарный барьер и практически не выделяется с грудным молоком (Рабинович С.А., Лукьянов М.В., Московец О.Н., Зорян Е.В., 2004). Максимальный уровень артикаина в сыворотке крови зависит от его дозы и создается в промежутке от 10 до 15 мин после введения независимо от наличия вазоконстриктора. Период полувыведения составляет около 20–30 мин и зависит от содержания вазоконстриктора. Препарат обладает средней длительностью действия, вероятно за счет высокого процента связывания с белками.



**Рис. 1.2.** Химическая формула артикаина

Максимальный уровень артикаиновой кислоты в сыворотке крови наблюдается через 45 мин после введения артикаина. По сравнению с другими амидными анестетиками он имеет самый большой плазматический клиренс и самый короткий период полувыведения (Rahn R., 1996). Препарат в 3–5 раз активнее и в 1,5 раза токсичнее прокаина (Новокаина<sup>®</sup>). Артикаин имеет оптимальное соотношение показателей активности и токсичности, самую большую широту терапевтического действия. Как и все анестетики группы амидов, метаболизируется в печени путем гидролиза. Дополнительно



инактивация происходит в тканях и крови неспецифическими эстеразами, в результате гидролиз карбоксигруппы артикаина идет быстро, образуемая при этом артикаиновая кислота является неактивным водорастворимым метаболитом, выделяющимся почками (Rahn R., 1996).

Используется для инфильтрационной и проводниковой анестезии. Артикаин обладает более высокой диффузионной способностью по сравнению с другими местными анестетиками, что позволяет использовать его для инфильтрационной анестезии при проведении вмешательств во фронтальном участке (включая премоляры) нижней челюсти. По сравнению с другими местными анестетиками артикаин меньше теряет активность при применении в воспаленных тканях.

Кардиодепрессивный эффект у артикаина выражен слабее по сравнению с другими амидными анестетиками. По сосудорасширяющей активности артикаин сходен с лидокаином, что обуславливает его применение в сочетании с вазоконстрикторами, но высокая местноанестезирующая активность препарата позволяет уменьшить содержание эпинефрина (Адреналина<sup>▲</sup>) в растворе до 1:200 000. В 2006 г. в России прошел сертификацию артикаинсодержащий местный анестетик без вазоконстриктора: артикаин + эпинефрин (Ультракаин Д<sup>▲</sup>).

Артикаин используется в виде 4% раствора без вазоконстриктора или с эпинефрином (Адреналином<sup>▲</sup>) в концентрации 1:100 000 или 1:200 000 при применении инъекционных методов местной анестезии:

- для инфильтрационного обезболивания вмешательств на верхней челюсти и во фронтальном участке (включая премоляры) нижней челюсти;
- проводниковой, интралигаментарной, внутрипульпарной, внутрикостной анестезии.

Максимальная разовая доза артикаина с вазоконстриктором для взрослых составляет 7 мг/кг, для детей (от 4 до 12 лет) — 5 мг/кг (рис. 1.3).

Артикаинсодержащие препараты с вазоконстриктором противопоказаны при бронхиальной астме, тяжелых нарушениях сердечного ритма и функции печени (порфирии), закрытоугольной глаукоме, гиперчувствительности к компонентам препарата, в том числе аллергии на препараты, содержащие серу.

**Артикаинсодержащие препараты нельзя вводить внутривенно!**

Вес, кг	Мг	Мг	Карпула
10	50	1,2	0,5
15	75	1,9	1,0
20	100	2,5	1,4
25	125	3,1	1,7
30	150	3,7	2,0
35	175	4,3	2,4
40	200	5,0	2,8

**Рис. 1.3.** Расчет дозы 4% артикаинсодержащего местного анестетика для детей массой тела до 40 кг

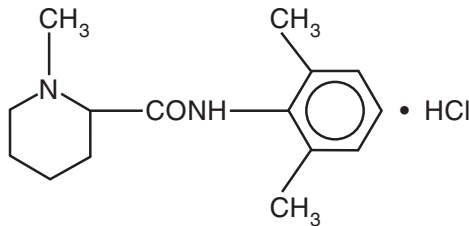
С осторожностью их следует применять при наличии у пациента дефицита холинэстеразы, идиопатической или врожденной метгемоглобинемии, В12-дефицитной анемии, почечной недостаточности, СД, хронической сердечной или дыхательной недостаточности.

При использовании препаратов артикаина возможно развитие аллергических и системных токсических реакций.

Подробно их проявления и тактика врача описаны ниже в разделе «Соматические осложнения при введении местно-анестезирующих препаратов».

### 1.1.3. Мепивакаин

Местный анестетик группы амидов, дериват ксилидина, синтезирован в 1957 г. А.Ф. Ekenstam (рис. 1.4).



**Рис. 1.4.** Химическая формула мепивакаина

Торговые названия: Мепивастезин<sup>▲</sup>, Скандикаин<sup>®</sup>, Скандонест<sup>▲</sup>, Мепидонт<sup>®</sup>.

По химической структуре, физико-химическим свойствам и фармакокинетике мепивакаин близок к лидокаину (рис. 1.3). Константа диссоциации мепивакаина (pKa 7,6) близка к таковой лидокаина (pKa 7,7–7,9), в связи с чем скорость их гидролиза и начало развития местноанестезирующего эффекта идентичны (2–4 мин). Водородный показатель (pH) анестетика составляет 4,5–6,4.

Он уступает лидокаину по жирорастворимости, лучше связывается белками плазмы (75–80%). После всасывания мепивакаин быстро метаболизируется в печени микросомальными оксидазами смешанной функции с образованием, в отличие от лидокаина, неактивных метаболитов (3-гидроксимепивакаин и 4-гидроксимепивакаин). В процессе биотрансформации мепивакаина важную роль играет гидроксильрование и N-диметилирование. Период полу-

распада составляет около 90 мин. Выводится мепивакаин почками, в основном в виде метаболитов. В неизменном виде выделяется от 1 до 16% введенной дозы. По активности мепивакаин превосходит прокаин (Новокаин<sup>®</sup>) в 2–4 раза, по токсичности — в 2 раза (Malamed S., 2011).

Проведенные исследования показали, что мепивакаин, в отличие от лидокаина и артикаина, имеет минимальное вазодилатирующее действие (Анисимова Е.Н. и соавт., 1989; Столяренко П.Ю., Кравченко В.В. и соавт., 2000, 2009; Зорян Е.В., 2006), а по данным некоторых авторов (Bornkessel В., 2000) даже имеет сосудосуживающий эффект. Анализ литературы свидетельствует об отсутствии у мепивакаина выраженного сосудорасширяющего действия, что позволяет использовать этот анестетик в стоматологии в виде 3% раствора без эpineфрина (Адреналина<sup>®</sup>). Это делает его препаратом выбора в тех случаях, когда имеются противопоказания к применению вазоконстриктора (при тяжелых формах сердечно-сосудистых заболеваний, тиреотоксикозе, СД, глаукоме и т.д.), а также в случаях аллергии на стабилизатор эpineфрина (бронхиальная астма и аллергия на препараты, содержащие серу). Длительность анестезии при использовании мепивакаина без вазоконстриктора достигает 20–40 мин, что достаточно при проведении небольших по длительности вмешательств.

Продолжительность пульпарной анестезии, вызываемой 3% мепивакаином без вазоконстриктора, составляет 20–40 мин, а анестезии мягких тканей — 2–3 ч. При использовании лидокаина эти показатели составляют 5–10 мин и 60–120 мин соответственно (Malamed S., 2008). Добавление к 2% раствору мепивакаина вазоконстриктора левонордефрина<sup>®</sup> в концентрации 1:20 000 или эpineфрина (адреналина) 1:200 000 удлиняет пульпарную анестезию до 60 мин,

а анестезию мягких тканей — до 3–4 ч (Malamed S., 2011) (табл. 1.3).

**Таблица 1.3.** Продолжительность анестезии пульпы и мягких тканей местными анестетиками\*

Препарат	Продолжительность, мин	
	Пульпарная анестезия	Анестезия мягких тканей
Мепивакаин 3% (инфильтрация)	5–10	90–120
Артикаин 4% + эпинефрин 1:200 000	45–60	180–240
Артикаин 4% + эпинефрин 1:100 000	60–75	180–300
Лидокаин 2% + эпинефрин 1:100 000	60	180–300
Мепивакаин 2% + левонордефрин 1:20 000	60	180–300

\* Malamed S. Handbook of Local Anesthesia, 6-th ed. Mosby, 2013.

Мепивакаин используется при применении инъекционных методов местной анестезии (инфильтрационной, проводниковой и интралигаментарной). Для всех видов инъекционного обезболивания используют 3% раствор мепивакаина без вазоконстриктора или 2% раствор мепивакаина с вазоконстриктором.

Максимально допустимая доза мепивакаина без вазоконстриктора — 4,4 мг/кг, с вазоконстриктором — 6,6 мг/кг.

Мепивакаинсодержащие препараты противопоказаны при гиперчувствительности, миастении, тяжелых заболеваниях печени и почек, порфирии, детям до 4 лет.

С осторожностью следует применять мепивакаин при тяжелых формах сердечно-сосудистых заболеваний, СД и ожирении. У пожилых и ослабленных пациентов необходимо уменьшать дозу препарата до половины максимально допустимой. Детям до 15 лет следует вводить меньший (в

половину максимально допустимой по массе тела дозы) объем раствора мепивакаина, желателно без вазоконстриктора (рис. 1.5).

Вес, кг	Мг	Мг	Карпула
10	44	1,5	0,8
15	66	2,2	1,2
20	88	2,8	1,4
25	110	3,6	1,7
30	132	4,4	2,4
35	154	5,1	2,8
40	176	5,9	3,0

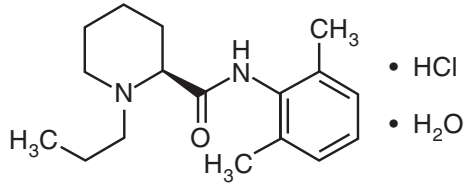
**Рис. 1.5.** Расчет дозы 3% мепивакаинсодержащего местного анестетика для детей массой тела до 40 кг

При использовании препаратов мепивакаина возможно развитие побочных эффектов и токсических реакций: аллергические реакции, головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, шум в ушах, нарушение зрения, речи, глотания, диплопия, судорожные подергивания, мышечный тремор, дезориентация, умеренно выраженные нарушения гемодинамики и сердечного ритма.

### 1.1.4. Ропивакаин

Препарат по химической структуре близок к бупивакаину. Препарат получен путем модификации молекулы бупивакаина с целью снижения его токсичности и действия на ЦНС. Ропивакаин является первым местным анестетиком, который был синтезирован как чистый левовращающий изомер (рис. 1.6) (McClure J.H. // Br. J. Anaesth. 1996. Vol. 76. №. 2. P. 300–307). Ропивакаин является гомологом

мепивакаина и бупивакаина, но, в отличие от них, имеет пропиловую группу, присоединенную к азоту в молекуле пиперидина.



**Рис. 1.6.** Молекула ропивакаина

Константа диссоциации — также 8,1, местноанестезирующий эффект развивается через 5–10 мин, период полувыведения ропивакаина — 25,9 мин.

Оказывает более выраженное действие на волокна, проводящие боль (А-δ, С), чем на двигательные волокна (Аβ). Введение высоких доз вызывает хирургическую анестезию, а низких — сенсорную блокаду с ограниченной двигательной блокадой. Анестетическое действие препарата и его продолжительность зависят от места введения. Параллельное применение вазопрессоров (например, эпинефрина) не изменяет эти параметры. Концентрация ропивакаина в плазме зависит от васкуляризации места инъекции, способа введения и дозы. Добавление вазоконстриктора эпинефрина (Адреналина\*) существенно не влияет на время наступления, продолжительность анестезии и развитие системных реакций ропивакаина, что позволяет использовать этот анестетик без вазоконстриктора при необходимости длительной проводниковой блокады у пациентов пожилого возраста.

Ропивакаин на 90–94% связывается с белками плазмы (в основном с кислым α1-гликопротеином). Ропивакаин хорошо проходит через гистогематические барьеры и плаценту. Категория действия на плод согласно Управлению

по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединенных Штатов Америки — В.

Ропивакаин используется в стационаре для инфильтрационной и проводниковой анестезии в виде 0,2% и 0,75% раствора. Максимально допустимая доза ропивакаина — 3 мг/кг. Эффект проявляется после анестезии малых периферических нервов и инфильтрации через 1–15 мин. Продолжительность действия при анестезии нервных сплетений в концентрации 0,5% — 5–8 ч, в концентрации 0,75% — 6–10 ч. Ропивакаин в значительной степени метаболизируется в печени путем гидроксилирования ароматических колец, 86% дозы выводится почками, при этом 1% выводится в неизменном виде.

Ропивакаин имеет меньшую потенциальную системную токсичность и высокий уровень безопасности, суживает сосуды и медленнее всасывается в системный кровоток, менее токсичен для ЦНС, сердечно-сосудистой системы и плода.

Амидные местные анестетики, такие как ропивакаин (Наропин<sup>▲</sup>), используются в стационарных условиях при проведении длительных челюстно-лицевых операций.

Побочное действие: редкие сердечно-сосудистые нарушения (гипо- или гипертензия, бради- или тахикардия), головная боль, головокружение, парестезия, нейропатия, тошнота, рвота, озноб, повышение температуры тела, задержка мочи, слабость, нарушение зрения, тошнота, рвота, редко — аллергические реакции (крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок).

Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата.

Ограничения к применению: атриовентрикулярная блокада, цирроз печени, хроническая печеночная и почечная недостаточность, беременность, кормление грудью.