

Костина И.Н.¹, Чередников С.М.², Белоконова Н.А.¹, Лелекова Р.П.¹, Наронова Н.А.¹, DOI 10.25694/URMJ.2020.09.20

Физико-химические аспекты местной анестезии в стоматологии: сравнение *in vitro* растворов восьми местных анестетиков

¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург;

² ООО «Медицинский центр Гарант», г. Екатеринбург

Kostina I.N., Cherednikov S.M., Belokonova N.A., Lelekova R.P., Naronova N.A.

Physical and chemical aspects of local anesthesia in dentistry: comparison of *in vitro* solutions of eight local anesthetics

Резюме

В стоматологии используют МА разных химических классов для обеспечения интраоперационной анестезии и обезболивания при заболеваниях зубов. Отечественный рынок фармпрепаратов предоставляет широкий выбор МА для инъекционного введения в стоматологии. При введении МА ряд химико-фармацевтических и биологических факторов способны оказать существенное влияние на его биодоступность. МА, содержащие одно и то же фармакологическое вещество в одинаковой дозе и лекарственной форме, но от разных производителей могут быть неравнозначными по терапевтической эффективности, скорости всасывания, распространения и выведения его из организма. Цель работы – провести сравнительную оценку свойств растворов МА разных химических классов *in vitro*, используемых при выполнении стоматологических манипуляций. Экспериментальное исследование включало изучение водородного показателя, плотности раствора, поверхностного натяжения и осмоляльности водных растворов восьми МА разных производителей. Статистическая обработка данных проведена с помощью методов описательной статистики. Выводы. Полученные данные о некоторых физико-химических свойствах растворов МА разных производителей демонстрирует наличие различий. Используемые в стоматологии МА имеют сходную химическую структуру, но отличаются физико-химическими свойствами. Это должно влиять на их выбор для использования в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: местный анестетик, водородный показатель, плотность раствора, поверхностное натяжение раствора, осмоляльность

Для цитирования: Костина И.Н., Чередников С.М., Белоконова Н.А., Лелекова Р.П., Наронова Н.А., Физико-химические аспекты местной анестезии в стоматологии: сравнение *in vitro* растворов восьми местных анестетиков, Уральский медицинский журнал, №09 (192) 2020, с. 101 - 106, DOI 10.25694/URMJ.2020.09.20

Summary

In dentistry, MA of different chemical classes is used to provide intraoperative anesthesia and analgesia for dental diseases. The domestic pharmaceutical market provides a wide range of MA for injection in dentistry. When introducing MA, a number of chemical, pharmaceutical and biological factors can have a significant impact on its bioavailability. MA containing the same pharmacological substance in the same dose and dosage form, but from different manufacturers may be unequal in therapeutic effectiveness, the rate of absorption, distribution and excretion of it from the body. The purpose of this work is to conduct a comparative assessment of the properties of MA solutions of different chemical classes *in vitro* used for performing dental manipulations. The experimental study included the study of the hydrogen index, the density of the solution, the surface tension and osmolality of aqueous solutions of eight MA from different manufacturers. Statistical data processing was performed using descriptive statistics methods. Conclusions. The obtained data on some physical and chemical properties of MA solutions from different manufacturers shows that there are differences. MA used in dentistry have a similar chemical structure, but differ in physical and chemical properties. This should influence their choice for use in various clinical situations.

Key words: local anesthetic, hydrogen index, solution density, solution surface tension, osmolality

For citation: Kostina I.N., Cherednikov S.M., Belokonova N.A., Lelekova R.P., Naronova N.A. Physical and chemical aspects of local anesthesia in dentistry: comparison of in vitro solutions of eight local anesthetics, Ural Medical Journal, No. 09 (192) 2020, p. 101 - 106, DOI 10.25694/URMJ.2020.09.20

Введение

Местные анестетики (МА) способны вызывать временную и обратимую блокаду чувствительных или двигательных аксонов нервных клеток периферической нервной системы [1, 2]. Этим объясняется широкое использование МА для обеспечения интраоперационной анестезии и обезболивания в различных областях медицины.

В современной стоматологии применяют разные синтетические МА, к которым относят: новокаин, лидокаин, артикаин, мепивакаин и др. Особенности строения МА, производных бензойной кислоты, позволяют выделить среди них класс препаратов с эфирным звеном (прокаин и др.) и с аминным звеном (лидокаин, мепивакаин, артикаин и др.). Изучению свойств МА посвящено много научных работ [3, 4, 5, 6, 7], т.к. это позволяет понять аспекты клинического применения препаратов: начало, продолжительность обезболивающего действия, токсичность, возможность аллергических реакций.

Для блокады проведения импульсов по нервным волокнам достаточно лишь одного МА, однако для пролонгирования его действия и усиления эффекта используют вазоконстрикторы [4, 8, 9]. Вазоконстриктор сужает просвет сосудов, замедляет всасывание, создает высокую концентрацию МА в месте введения. Это усиливает эффект анестезии и уменьшает токсическое действие [2].

Отечественный рынок фармпрепаратов предоставляет широкий выбор МА для инъекционного применения в стоматологии. При введении лекарственного препарата внесосудистым путем, ряд химико-фармацевтических и биологических факторов способны оказать существенное влияние на его биодоступность.

К эндогенным факторам, влияющим на терапевтический эффект МА относят физиологические (масса тела, пол, возраст, характер пищи, физическая активность), патофизиологические (патологические состояния печени, почек, сердечно-сосудистой системы), клинические (выбор дозы, место инъекции) [10]. Лекарственные препараты, содержащие одно и то же фармакологическое вещество в одинаковой дозе и лекарственной форме, но от разных производителей могут быть неравнозначными. Непатентованные лекарственные препараты должны быть идентичны в отношении активного вещества, пути введения, стандартов качества.

Цель работы – провести сравнительную оценку свойств растворов МА разных химических классов in vitro, используемых при выполнении стоматологических манипуляций.

Материалы и методы

Образцы МА приобретены в аптеках и у торговых представителей медицинских фирм в г. Екатеринбурге. Для анализа отобраны растворы МА в ампулах/картрид-

жах с наличием или без вазоконстриктора российских и зарубежных производителей (табл. 1).

Растворы разных по химической структуре МА представлены бесцветной прозрачной жидкостью, упакованной в ампулы по 2 мл и картриджи по 1,7-1,8 мл. Исследуемые МА содержат действующее вещество в форме гидрохлорида (табл. 1). Четыре образца МА не содержали вазоконстриктор, четыре образца МА – содержали синтетический вазоконстриктор – эпинефрин в форме гидрохлорида или гидротартрата (табл. 1).

Физико-химические показатели определяли с применением методов осмометрии, сталагмометрии, рН-метрии.

Метод осмометрии позволяет по величине температуры замерзания исследуемого образца (точность $\pm 0.0010\text{C}$) определить концентрацию осмотически активных частиц с точностью до 1 ммоль/кг растворителя. Измерение проводили на осмометре-криометре медицинском «ОСКР-1М». Достоинство метода в том, что для исследования достаточно 0,3 мл образца.

Методом сталагмометрии определяли поверхностное натяжение (σ) растворов МА. Метод основан на подсчете числа капель стандартной (дистиллированной) воды и исследуемых растворов МА, вытекающих из сталагмометра. Единица измерения поверхностного натяжения: 1 ньютон на метр [Н/м] = 1000 эрг на квадратный сантиметр [эрг/см²].

Водородный показатель растворов МА определяли методом потенциометрии на рН-метре «рН150МИ». Водородный показатель характеризует меру активности ионов водорода в растворе, количественно выражающая его кислотность. Если рН раствора менее 7, то он является кислым, а если более 7 – щелочным.

Плотность растворов (масса жидкости в единице объема) МА рассчитана по формуле: $\rho = m/V$, где ρ – плотность, m – масса раствора, V – его объем. Плотность выражена в граммах на миллилитр (г/мл).

Поверхностное натяжение (σ) растворов МА определено методом сталагмометрии, основанном на подсчете числа капель стандартной (дистиллированной) воды и исследуемых растворов МА, вытекающих из сталагмометра. Единица измерения поверхностного натяжения: 1 ньютон на метр [Н/м] = 1000 эрг на квадратный сантиметр [эрг/см²].

Анализ и статистическая обработка результатов проводились с помощью программного пакета Microsoft Excel 2010. Статистическая обработка данных проведена с использованием методов описательной статистики.

Результаты и обсуждение

В образцах исследованных растворов МА рН варьировал от 3,5 до 6,6. В растворах МА без вазоконстриктора водородный показатель выше (диапазон 4,8-6,6; среднее

Таблица 1. Названия, характеристика исследуемых МА

№ п/п	МНН или химическое наименование	Торговое название	Краткое описание	Фирма-изготовитель	№ образца
1.	Проканин	Новокаин	прокаина гидрохлорид 20 мг/мл, раствор 2 мл в ампуле	ОАО «Дальхимфарм» Россия	Н1
2.	Лидокаин	Лидокаин	лидокаина гидрохлорид 20 мг/мл; раствор 2 мл в ампуле	ОАО «Органика» Россия	Л2
3.	Артикаин	Ubistesine® forte	артикаина гидрохлорид 40 мг, эпинефрина гидрохлорид 0,012 мг, раствор 1,7 мл в картридже	ЗМ Deutschland GmbH, Германия	АЭ3
4.	Артикаин	Артикаин	артикаина гидрохлорид 40 мг, раствор 1,7 мл в картридже	ФГУП «Армавирская биофабрика» Россия	А4
5.	Артикаин	Артикаин с адреналином	артикаина гидрохлорид 40 мг, эпинефрина гидрохлорид 0,018 мг, раствор 1,7 мл в картридже	ФГУП «Армавирская биофабрика» Россия	АЭ5
6.	Артикаин	Ultracain® D-S forte	артикаина гидрохлорид 40 мг, эпинефрина гидрохлорид 0,012 мг, раствор 1,7 мл в картридже	Sanofi-Aventis Deutschland, GmbH Германия	АЭ6
7.	Артикаин	Ultracain® D-S	артикаина гидрохлорид 40 мг, эпинефрина гидрохлорид 0,006 мг, раствор 1,7 мл в картридже	Sanofi-Aventis Deutschland, GmbH Германия	АЭ7
8.	Мепивакаин	Scandonest®	мепивакина гидрохлорид 30 мг, раствор 1,8 мл в картридже	Septodont, Франция	М8

значение рН=5,55), чем в растворах МА с вазоконстриктором (диапазон 3,5-3,8; среднее значение рН= 3,65). Растворы МА без вазоконстриктора показали слабощелочной рН, растворы МА с вазоконстриктором – кислый рН (рис. 1, 2).

В водных системах МА находятся в виде незаряженных жирорастворимых оснований и заряженных катионоактивных кислот. Соотношение основание-кислота определяется величиной водородного показателя, а также константой ионизации (рКа) [2]. При кислом рН молекулы МА находятся в катионной форме и для диффузии через мембрану нервной клетки нужно время для перехода молекулы в незаряженное состояние [2, 11]. Этим объясняют низкий обезболивающий эффект при введении МА в воспаленные ткани [2].

При сопоставлении свойств МА необходимо учитывать также концентрацию растворов, что влияет на выраженность анестезирующего эффекта. Образцы Н1 и Л2 имели 2% концентрацию растворов, образец А4 – 4% концентрацию раствора, образец М8 – 3% концен-

трацию раствора (рис. 3). Высокая концентрация препарата обеспечивает лучший анестезирующий эффект за счет диффузии незаряженной формы МА через мембрану нервной клетки с двойным слоем фосфолипидов [2]. При этом величина рН раствора МА влияет на концентрацию молекул вещества на поверхности клеточной мембраны.

Растворы МА – водно-солевые системы, обладающие определенной плотностью, что влияет на их степень распределения после введения. Значения плотности образцов исследуемых растворов МА варьировали в диапазоне 0,80-1,05 г/мл (рис. 4). Плотность раствором МА без вазоконстриктора (диапазон 0,99-1,05; среднее значение 1,28) несколько выше, чем растворов МА с вазоконстриктором (диапазон 0,80-1,02; среднее значение 0,94) (рис. 4). Плотность растворов МА больше 1,0 у образцов Н1, Л2, А4, АЭ7, т.е. их можно отнести к гипербарическим растворам. Плотность растворов МА меньше 1,0 у образцов АЭ3, АЭ5, АЭ6, М8, т.е. их можно отнести к гипобарическим растворам.

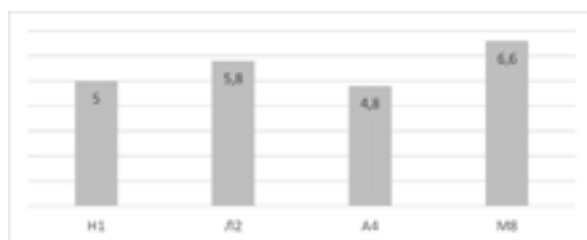


Рис. 1. Водородный показатель исследуемых образцов растворов МА разной химической структуры без вазоконстриктора

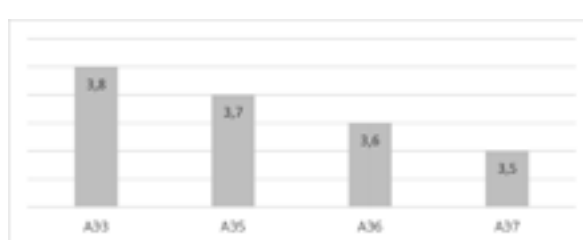


Рис. 2. Водородный показатель исследуемых образцов растворов МА с вазоконстриктором

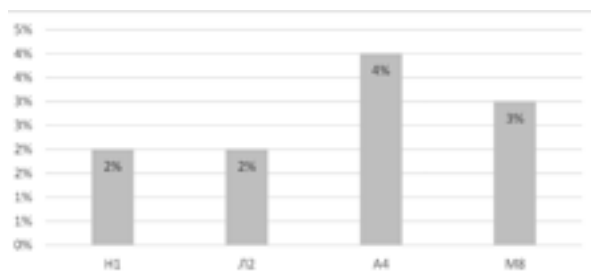


Рис. 3. Концентрация исследуемых образцов растворов МА разной химической структуры

На плотность МА оказывает влияние температура. Раствор МА при температуре 37°C может быть изобарическим, а при комнатной температуре станет гипербарическим [1, 2]. Растворы прокаина, лидокаина, мепивакаина готовятся разной концентрации и с разной баричностью [2].

Поверхностное натяжение образцов исследуемых растворов МА варьировало от 52,9 до 78,9 мН/м (рис. 5). Среднее значение поверхностного натяжения исследуемых образцов МА 69,1 мН/м ниже, чем у воды (72,7 мН/м при 20°C, 70,0 мН/м при 37°C) и плазмы крови (70,5 мН/м) [12].

Поверхностное натяжение растворов МА без вазоконстриктора выше (диапазон 66,06-78,99 мН/м; среднее значение 72,08 мН/м), чем у растворов МА с вазоконстриктором (диапазон 52,9-74,05 мН/м; среднее значение 66,11 мН/м). Наиболее низкое значение поверхностного натяжения определено у образца раствора М8 без вазоконстриктора и у образца раствора АЭ3 с вазоконстриктором (рис. 5). Наиболее высокое значение поверхностного натяжения определено у образца раствора Н1 без вазоконстриктора и у образца АЭ5 с вазоконстриктором (рис. 5).

Ингредиенты, входящие в состав МА, включая консерванты, могут влиять на поверхностное натяжение конечного состава раствора. Исследованные образцы растворов МА в ампулах (Н1, J2) показали более высокие значения поверхностного натяжения, чем образцы

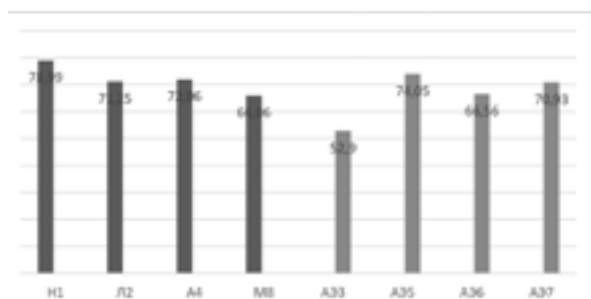


Рис. 5. Поверхностное натяжение (мН/м) исследуемых растворов МА разной химической структуры с вазоконстриктором (АЭ3, АЭ5, АЭ6, АЭ7) и без вазоконстриктора

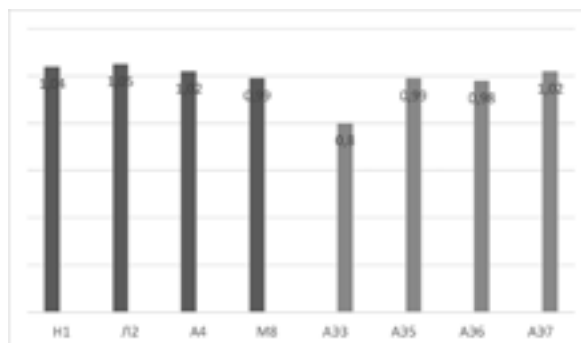


Рис. 4. Плотность (г/мл) исследованных растворов МА разной химической структуры с вазоконстриктором (АЭ3, АЭ5, АЭ6, АЭ7) и без вазоконстриктора

растворов МА в картриджах. Чем ниже поверхностное натяжение, тем выше в растворе ПАВ, имеющих неполярную природу.

В работе А.Д. Зимон [12] отмечено, что в клетку проникают вещества с низкими значениями поверхностного натяжения. МА как гидрофобные вещества адсорбируются на поверхности клеточной мембраны с повышением концентрации в точке адсорбции, что приводит к усилению анестезирующего эффекта и диффузии молекул МА через мембрану клетки [13, 14]. МА с высоким поверхностным натяжением адсорбируются и диффундируют в клетку значительно медленнее, что влияет на время наступления анестезирующего эффекта. С другой стороны, высокие концентрации МА могут вызвать нарушения мембраны и обусловить необратимые повреждения нерва с потерей проводимости [14, 15].

Осмоляльность образцов исследованных раствором МА варьировала от 122 до 387 ммоль/кг (рис.6). У исследованных образцов растворов МА без вазоконстриктора осмоляльность выше (диапазон 122-387 ммоль/кг; среднее значение 276,25 ммоль/кг), чем у растворов МА с вазоконстриктором (диапазон 245-275 ммоль/кг; среднее значение 254,5 ммоль/кг) (рис. 6).

Наиболее высокое значение осмоляльности определено у образца раствора М8 без вазоконстриктора, наиболее низкое значение осмоляльности - у образца Н1 без вазоконстриктора (рис. 6). Среднее значение осмоляльности исследуемых образцов МА 265,3 ммоль/кг ниже,

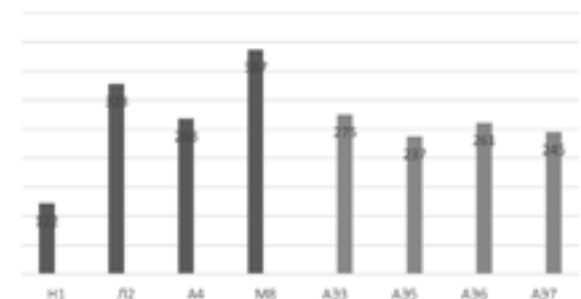


Рис. 6. Осмоляльность (ммоль/кг) исследуемых растворов МА разной химической структуры с вазоконстриктором (АЭ3, АЭ5, АЭ6, АЭ7) и без вазоконстриктора

чем у вне- и внутриклеточной жидкости, плазмы крови (285-295 ммоль/кг, 280-310 ммоль/кг) [16, 17]. Проведенное исследование позволяет утверждать, что величина осмоляльности образцов Н1, А4, АЭ3, АЭ5, АЭ6, АЭ7 растворов МА ниже аналогичного показателя внеклеточной жидкости организма. Молекулы перемещаются в соответствии с осмотическим градиентом (из раствора с низкой концентрацией в раствор с высокой концентрацией) ионов так, что концентрация раствора выравнивается. Данный показатель важен для оценки состояния гидратации [18], так как осмоляльность внутри- и внеклеточной жидкостей должна быть одинаковой.

Выводы

1. Водородный показатель образцов растворов МА соответствовал слабощелочным или кислым значениям и варьировал в диапазоне 3,5-6,6. При этом у МА с более низким показателем рН концентрация раствора была выше, что влияет на выраженность анестезирующего эффекта.

2. Образцы МА отличались плотностью растворов, которая варьировала от 0,80 до 1,05 г/мл, что определяет их баричность. Плотность, концентрация, химическая структура МА влияют на время наступления анестезии, ее выраженность и продолжительность.

3. Поверхностное натяжение растворов МА с вазоконстриктором ниже, чем раствором МА без вазоконстриктора. Более низкие показатели поверхностного натяжения раствора МА повышают адсорбцию и улучшают проникновение препарата через мембрану нервной клет-

ки, что влияет на время наступления анестезирующего эффекта.

4. Осмоляльность образцов раствором МА ниже осмоляльности вне- и внутриклеточной жидкости. Более низкая осмоляльность растворов МА повышает проницаемость мембраны нервной клетки для молекул МА. Диффузия МА через мембрану клетки является важным аспектом блокады нерва. ■

Костина Ирина Николаевна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург, **Чередников Сергей Михайлович** - врач челюстно-лицевой хирург, ООО «Медицинский центр Гарант», г. Екатеринбург, **Белоконова Надежда Анатольевна** - доктор технических наук, профессор, заведующая кафедрой общей химии, ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, **Лелекова Раиса Павловна** - кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии, ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, **Наронова Наталья Анатольевна** - кандидат педагогических наук, доцент кафедры общей химии, ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Автор, ответственный за переписку — Костина Ирина Николаевна, 620028, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Ретина, 3, e-mail: kostinastom@yandex.ru, 8-912-24-05-455

Литература:

1. Becker D.E., Reed K.L. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth. Prog.* 2006; 53 (3): 98-108.
2. Becker D.E., Reed K.L. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth. Prog.* 2012; 59 (2): 90-101.
3. Cepeda M.S., Tzortzopoulou A., Thackrey M., Hudcova J., Arora Gandhi P., Schumann R. Adjusting the pH of lidocaine for reducing pain on injection. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 8 (12): CD006581.
4. Paxton K., Thome D.E. Efficacy of articaine formulations: quantitative reviews. *Dent. Clin. North. Am.* 2010; 54 (4): 643-53.
5. Ranjan R., Santhosh Kumar S.N., Singh M. Comparison of efficacy of 0.75% ropivacaine and 2% lidocaine with 1:200,000 adrenaline in pain control in extraction of mandibular posterior teeth: A double-blind study. *Indian J. Dent. Res.* 2018; 29 (5): 611-15.
6. Srisurang S., Narit L., Prisana P. Clinical efficacy of lidocaine, mepivacaine, and articaine for local infiltration. *J. Investig. Clin. Dent.* 2011; 2 (1): 23-8.
7. St George G, Morgan A, Meechan J, Moles DR, Needleman I, Ng YL, Petrie A. Injectable local anesthetic agents for dental anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 10 (7): CD006487.
8. Budenz A.W. Selection factors for local anesthetic agents. *J. Calif. Dent. Assoc.* 2008; 36 (10): 735-8.
9. Kanaa M.D., Whitworth J.M., Meechan J.G. A comparison of the efficacy of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine and 2% lidocaine with 1:80,000 epinephrine in achieving pulpal anesthesia in maxillary teeth with irreversible pulpitis. *J. Endod.* 2012; 38 (3): 279-82.
10. Hawkins J.M., Moore P.A. Local anesthesia: advances in agents and techniques. *Dent. Clin. North. Am.* 2002; 46 (4): 719-32.
11. Malamed S.F., Tavana S., Falkel M. Faster onset and more comfortable injection with alkalized 2% lidocaine with epinephrine 1:100,000. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2013; 34 (1): 10-20.
12. Зимон А.Д. Адгезия жидкости и смачивание. М.: Химия; 1974.
13. Mizogani M., Tsuchiya H., Takakura K. Local anesthetics adsorbed onto infusion balloon. *Anesth. Analg.* 2004; 99 (3): 764-8.
14. Zhang J., Hadlock T., Gent A., Strichartz G.R. Tetracaine-membrane interactions: effects of lipid composition and phase on drug partitioning, location, and ionization. *Biophys.* 2007; 92 (11): 3988-4001.
15. Kitagawa N., Oda M., Totoki T. Possible mechanism of irreversible nerve injury caused by local anesthetics:

- detergent properties of local anesthetics and membrane disruption. Anesthesiology. 2004; 100: 962–7.*
16. Agrawal V, Agarwal M., Joshi S.R., Ghosh A.K. Hyponatremia and hypernatremia: disorders of water balance. *J. Assoc. Physicians. India. 2008; 56: 956-64.*
17. Argyropoulos C., Rondon-Berrios H., Raj D.S., Malhotra D., Agaba E.I., Rohrscheib M. et al. Hypertonicity: Pathophysiologic Concept and Experimental Studies. *Cureus. 2016; 8 (5): 596.*
18. Chevront S.N., Kenefick R.W., Sollanek K.J., Ely B.R., Sawka M.N. Water-deficit equation: Systematic analysis and improvement. *Am. J. Clin. Nutr. 2013; 97: 79–85.*