

## Химико-аналитический подход к оценке эффективности местных анестетиков

© Э.В. ВЕЛИЧКО<sup>1</sup>, Т.А. ЛОБАЕВА<sup>1</sup>, С.А. РАБИНОВИЧ<sup>2</sup>, Ю.Л. ВАСИЛЬЕВ<sup>3</sup>, Я.А. МАЗОВ<sup>3</sup>,  
Ю.Н. ЛОБАНОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Выбор местного анестетика в практике врача-стоматолога является сложной клинической задачей, связанной как с маркетинговым подходом, так и с дефицитом надлежащих знаний по химико-аналитической составляющей раствора препарата, а также с его динамическими свойствами в тканях.

**Цель исследования.** Определение причины вариабельности клинической эффективности местных анестетиков, содержащих активные вещества — артикаин и эpineфрин, и обоснование показателей для их выбора в торговых наименованиях.

**Материал и методы.** В нашем эксперименте мы использовали математический подход для расчета соотношения ионизированной и неионизированной форм препаратов-анестетиков, находящихся в различных биожидкостях и тканях человека. Для исследования были выбраны анестетики на основе артикаина, содержащие эpineфрин в разведении 1:100 000 или 1:200 000: «Артикаин-Бинергия», «Брилокаин», «Артикаин Инибса», «Ораблок», «Примакаин», «Септанест» с адреналином, «Убистезин» и «Ультракаин» с адреналином, по которым получены данные из их аналитических паспортов или из научной литературы.

**Результаты.** Местные артикаинсодержащие анестетики являются по своей химической природе основаниями, которые, подвергаясь гидролизу, реализуют свой непосредственный эффект в зоне воздействия в виде обратимого нарушения возбуждения нервных клеток и прекращения болевой импульсации на определенный период времени, пролонгация которого зависит от дозы введенного искусственного адреналина. При сопоставлении некоторых характеристик артикаинсодержащих лекарственных форм местноанестезирующих веществ, в составе которых присутствует эpineфрин, выявлены разные значения pH растворов в зависимости от его концентрации, это объясняется тем, что адреналин по своей сути тоже является основанием, которое надо удерживать от гидролиза.

**Заключение.** Чем ниже pH в лекарственной форме содержащего артикаин препарата, тем больше, согласно математическому расчету по уравнению Дж. Кларка и Д.Д. Перрена, процент стабильной ионизированной формы местного анестетика.

**Ключевые слова:** ионизированная форма, неионизированная форма, местный анестетик, артикаин, лимонная кислота, хлористоводородная кислота.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Величко Э.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6196-0422>

Лобаева Т.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5677-1141>

Рабинович С.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2756-1468>

Васильев Ю.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-3541-6068>

Мазов Я.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7520-0387>

Лобанова Ю.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-0934-4315>

**Автор, ответственный за переписку:** Васильев Юрий Леонидович — e-mail: [y\\_vasiliev@list.ru](mailto:y_vasiliev@list.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Величко Э.В., Лобаева Т.А., Рабинович С.А., Васильев Ю.Л., Мазов Я.А., Лобанова Ю.Н. Химико-аналитический подход к оценке эффективности местных анестетиков. *Российский журнал боли.* 2023;21(3):35–42. <https://doi.org/10.17116/pain20232103135>

## Chemical-analytical approach to evaluating the effectiveness of local anesthetics

© E.V. VELICHKO<sup>1</sup>, T.A. LOBAEVA<sup>1</sup>, S.A. RABINOVICH<sup>2</sup>, YU.L. VASILIEV<sup>3</sup>, YA.A. MAZOV<sup>3</sup>, YU.N. LOBANOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

### ABSTRACT

**Objective.** To determine the cause of variable clinical efficacy of local anesthetics containing active substances (articaine and epinephrine) and to substantiate the indicators for their selection in trade names.

**Material and methods.** In our experiment, we used a mathematical approach to calculate the ratio of ionized and non-ionized forms of anesthetic drugs found in various biological fluids and human tissues. Articaine-based anesthetics containing epinephrine

at a dilution of 1:100,000 or 1:200,000 were chosen for the study: Articain-Bynergy, Brilocaine, Articaine Inibsa, Orablok, Primakain, Septanest with adrenaline, Ubistezin and Ultracain with adrenaline. We obtained appropriate data from analytical passports or literature databases.

**Results.** Articaine-containing local anesthetics are bases by their chemical nature. Being subjected to hydrolysis, these anesthetics realize their direct effect, i.e. reversible disturbance of nerve cell excitation and cessation of pain impulses for a certain period of time. Prolongation of these effects depends on the dose of injected artificial adrenaline. When comparing some characteristics of articaine-containing local anesthetic substances with epinephrine, we found different pH of solutions depending on concentration. Adrenaline is also a base that must be kept from hydrolysis.

**Conclusion.** Lower pH of articaine-containing drug is accompanied by higher percentage of stable ionized form of local anesthetic.

**Keywords:** ionized form, non-ionized form, local anesthetic, articaine, citric acid, hydrochloric acid.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Velichko E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6196-0422>

Lobaeva T.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5677-1141>

Rabinovich S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2756-1468>

Vasil'ev Yu.L. — <https://orcid.org/0000-0003-3541-6068>

Mazov Ya.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7520-0387>

Lobanova Yu.N. — <https://orcid.org/0000-0002-0934-4315>

**Corresponding author:** Vasil'ev Yu.L. — e-mail: [y\\_vasiliev@list.ru](mailto:y_vasiliev@list.ru)

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Velichko EV, Lobaeva TA, Rabinovich SA, Vasil'ev YuL, Mazov YaA, Lobanova YuN. Chemical-analytical approach to evaluating the effectiveness of local anesthetics. *Russian Journal of Pain*. 2023;21(3):35–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20232103135>

## Введение

В начале XX века был синтезирован и активно введен в практику врачей-стоматологов прокаин, известный многим пациентам как новокаин. Долгое время он не имел альтернативы, однако низкая клиническая эффективность при проведении многих стоматологических манипуляций и высокая токсичность препарата привели к тому, что при появлении в конце Второй мировой войны лидокаина многие проблемы при работе со стоматологическими больными были разрешены [1, 2]. Несмотря на это, оставалась категория больных, у кого применение лидокаина было ограниченным ввиду его проаритмического эффекта и по ряду других причин, которые были частично нивелированы, созданием следующих анестетиков амидного ряда — мепивакаина, а затем артикаина, биодоступность в тканях которых составляет 100% вне зависимости от концентрации препарата и места его введения [1].

Ввиду того, что в работе врачам-стоматологам для выполнения манипуляций не требуется выключение чувствительности тканей челюстно-лицевой области на продолжительный период времени, как это необходимо при выполнении операций врачами общего профиля [1], основными анестетиками, которые сейчас используют врачи-стоматологи, являются препараты, содержащие лидокаин, артикаин и мепивакаин [3]. Лидокаин, являясь первым представителем амидной группы анестетиков, клинически более испытан в разных областях медицины [4], поэтому разрешен к применению у детей в возрасте от 1 года [5]. Для артикаина и мепивакаина в связи с отсутствием такой обширной доказательной базы возраст применения у детей ограничен — с 4 лет [5, 6]. Как правило, на данном этапе развития стоматологии в случаях ведения больных в возрасте, разрешенном для применения местных анестетиков (МА), большая часть специалистов отдают предпочтение артикаину, нежели лидокаину или мепивакаину. Это обусловлено их большей токсичностью [1], которая зависит не только от жирорастворимости МА, но и от их способ-

ности связываться с белками. Так, у лидокаина это 65%, а у мепивакаина — 75–78%, в то время как у артикаина это 95% [1, 7]. Поэтому у пациентов риск проявления токсичности анестетиков особенно возрастает при случайном введении их в системный кровоток [8, 9], а при наличии гипоальбуминемии, часто встречающейся при патологиях печени, сердца и почек, развивается быстрее [10, 11]. Итогом этого является большая распространенность артикаина при проведении местной анестезии в стоматологии [5, 7, 12–14].

За последние годы произошло увеличение количества торговых наименований МА, используемых в стоматологии для проведения местной анестезии. Среди этого многообразия выбор того или иного препарата может быть обусловлен разными факторами: его эффективностью и безопасностью с учетом особенностей общесоматического состояния пациента и конкретной стоматологической нозологии; относительно низкой закупочной ценой; заинтересованностью потенциального покупателя в получении скидок при приобретении других стоматологических товаров у конкретного продавца/магазина; активностью рекламной кампании производителя, направленной на повышение популярности продукции; другими причинами [12, 15–17]. Кроме этого, врачи-стоматологи обращают внимание и на то, что эффективность МА с одинаковыми действующими веществами *in vivo* тоже разная.

Цель данного исследования — определение причины вариабельности клинической эффективности МА, содержащих активные вещества — артикаин и эпинефрин, и обоснование показателей для их выбора в торговых наименованиях.

## Материал и методы

В практической медицине используется большое количество лекарственных веществ, которые по химической

природе являются солями слабых оснований. Проблема использования этих лекарственных веществ заключается в том, что они легко гидролизуются, переходя в неионизированное состояние, не растворимое в воде, что ограничивает срок их применения и меняет фармакокинетические параметры. Кроме того, в биосистемах при контакте с биосредами (такими как кровь, ликвор, межтканевая жидкость, цитозоль) у этих лекарственных веществ вследствие изменения показателя кислотности (рН) меняется соотношение между ионизированной и неионизированной формами. Большую роль в прогнозировании фармакокинетических параметров и безопасности лекарственных средств имеет оценка химической природы вещества, наличие вспомогательных веществ в составе конечной лекарственной формы [18, 19].

Для исследования были выбраны анестетики на основе артикаина, содержащие эpineфрин в разведении 1:100 000 или 1:200 000: «Артикаин-Бинергия», «Брилокаин», «Артикаин Инибса», «Ороблок», «Примакаин», «Септанест» с адреналином, «Убистезин» и «Ультракаин» с адреналином, по которым получены данные из их аналитических паспортов или из научной литературы [20].

В нашем эксперименте мы использовали математический подход для расчета соотношения ионизированной и неионизированной форм препаратов-анестетиков, находящихся в различных биожидкостях и тканях человека.

На основании рН растворов этих анестетиков и данных кислотности сред, встречаемых в стоматологии, рассчитаны средние величины их водородного показателя и процентный состав ионизированной и неионизированной форм анестетика с учетом, что константа ионизации ( $pK_a$ ) основания (в данном случае  $pK_a$  артикаина равна 7,8) определяется на основании уравнения Дж. Кларка и Д.Д. Перрена:

$$pK_a = pH + \lg [BH^+] / [B], (1)$$

где  $K_a$  — константа ионизации кислоты  $BH^+$ , сопряженной основанию В.

Откуда:

$$B = 100 / [1 + 10^{(pK_a - pH)}] (2)$$

По уравнению 2 были рассчитаны величины процента ионизации анестетиков в зависимости от значений рН и  $pK_a$ .

По сведениям, взятым из инструкций по применению лекарственных препаратов, произведен анализ состава и роли вспомогательных веществ выбранных анестетиков на основании литературных источников, опубликованных российскими и зарубежными учеными за последние годы.

## Результаты и обсуждение

МА, содержащие артикаин, являются по своей химической природе основаниями, которые, подвергаясь гидролизу, реализуют свой непосредственный эффект в зоне воздействия в виде обратимого нарушения возбуждения нервных клеток и прекращения болевой импульсации на определенный период времени, пролонгация которого зависит от дозы введенного искусственного адреналина.

Вспомогательные компоненты, входящие в состав МА, используются и для улучшения свойств, и для повышения стабильности местноанестезирующих растворов. При сопоставлении некоторых характеристик содержащих артикаин лекарственных форм местноанестезирующих веществ, в составе которых присутствует эpineфрин,

выявлены разные значения рН растворов в зависимости от его концентрации, это объясняется тем, что адреналин по своей сути тоже является основанием, которое надо удерживать от гидролиза (табл. 1). Чем ниже рН в лекарственной форме содержащего артикаин препарата, тем больше, согласно математическому расчету по уравнению Дж. Кларка и Д.Д. Перрена, процент стабильной ионизированной формы МА.

Полный анализ состава вспомогательных веществ в содержащих артикаин анестетиках с добавлением эpineфрина 1:100 000 или 1:200 000 показал, что во всех местноанестезирующих препаратах присутствуют не только вещества, стабилизирующие синтетический адреналин (сульфиты, дисульфиты (синоним: пиросульфиты натрия)) (табл. 2). Роль каждого дополнительного компонента, входящего в состав препарата, отражена в табл. 3.

Сложность оценки эффективности того или иного местноанестезирующего препарата на основе артикаина заключается в том, что он труднопрогнозируемо гидролизует: в организме при взаимодействии с биологическими жидкостями внутриклеточными и внеклеточными пространствами, кровью, лимфой из-за их смешивания происходят локальные изменения рН в зоне введения анестетика и меняется соотношение между ионизированной и неионизированной формами [21].

Исходя из данных, отраженных в табл. 4, видно, что многие препараты-анестетики имеют близкие расчетные показатели ионизированной и неионизированной форм. При физиологическом значении рН среды вне воспалительного процесса наиболее высокие показатели содержания стабильной формы анестетика (более 99,5%) получены в порядке убывания у лекарственных форм МА: «Брилокаин», «Ультракаин\*\*», «Ультракаин\*», «Примакаин», «Артикаин Инибса\*\*». При введении препаратов в зону, где потенциально рН среды ниже, что может наблюдаться не только при воспалительных процессах, но и на фоне чрезмерной работы жевательной группы мышц (патология прикуса, бруксизм), наиболее высокие показатели ионизированной формы анестетика (99,9% и более) выявлены в порядке убывания у препаратов: «Брилокаин», «Ультракаин\*\*», «Ультракаин\*», «Артикаин Инибса\*\*», «Примакаин», «Ороблок», «Артикаин Инибса\*», «Убистезин».

Однако конечный выбор и целесообразность назначения препарата будут связаны и с совпадением расчетной доли ионизированной/неионизированной форм, и с реальным соотношением их в тканях и биожидкостях пациента, на что также влияют и другие факторы: плотность, концентрация раствора, состояние органов, участвующих в метаболизме [21]. В связи с этим большое значение приобретает оценка роли и взаимоотношения вспомогательных веществ в составе лекарственной формы [22—24]. В частности, в препарате «Артикаин Инибса» среди прочих вспомогательных веществ имеется слабая трикарбонная гидроксикислота, метаболит важнейшего процесса в организме человека цикла трикарбонных кислот, — лимонная кислота (табл. 2).

Лимонная кислота является слабой органической кислотой, которая может эффективно поддерживать рН от 3 до 6,2. Буферные свойства лимонной кислоты и ее соли нужны как для поддержания рН самого препарата, так и для поддержания химического равновесия между ионизированной и неионизированной формами лекар-

Таблица 1. Изменение соотношения ионной и свободной форм местных анестетиков в зависимости от pH готового раствора  
 Table 1. Ratio of ionic and free forms of local anesthetics depending on pH of solution

Характеристики МА	Торговое название МА										
	Бинергия*	Бинергия**	Брилокаин**	Артикаин Инбса*	Артикаин Инбса**	Ораблор**	Примакаин**	Септанест*	Септанест**	Убистезин**	Ультракаин**
pK <sub>a</sub> артикаина	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8
pH анестетика	4,42	5,13	3,01	4	3,7	3,9	3,64	5,06	5,2	3,98	3,58
[МА] <sup>+</sup> /[МА]	99,96/0,04	99,79/0,21	100/0	99,98/0,02	99,99/0,01	99,99/0,01	99,99/0,01	99,82/0,18	99,75/0,25	99,98/0,02	99,99/0,01

Примечание. МА — местный анестетик; \* — с эпинефрином 1:200 000; \*\* — с эпинефрином 1:100 000; [МА]<sup>+</sup> — ионная форма местного анестетика; [МА] — свободная (нейонная) форма местного анестетика; из аналитических паспортов — выделено зеленым цветом; по данным литературы — выделено желтым цветом.

Таблица 2. Вспомогательные вещества, входящие в состав содержащих артикаин местных анестетиков  
 Table 2. Excipients in articaine-containing local anesthetics

Вспомогательные вещества МА	Торговое название МА										
	Бинергия*	Бинергия**	Брилокаин**	Артикаин Инбса*	Артикаин Инбса**	Ораблор**	Примакаин**	Септанест*	Септанест**	Убистезин**	Ультракаин**
Натрия сульфит	+									+	
Натрия дисульфит (натрия метабисульфит)		+		+	+	+	+	+	+		+
Натрия пиросульфит			+								
Натрия хлорид	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Трилон Б (ЭДТА) — динатрия эдетат											
Натрия гидроксид			+	+	+		+	+	+	+	
Хлористоводородная кислота				+	+		+	+	+	+	
Лимонная кислота				+	+		+	+	+	+	
Вода для инъекций	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. МА — местный анестетик; \* — с эпинефрином 1:200 000; \*\* — с эпинефрином 1:100 000; (+) — присутствует.

Таблица 3. Роль вспомогательных веществ в составе инъекционных лекарственных форм анестетиков

Table 3. Role of excipients in injectable forms of anesthetics

№	Название возможного вспомогательного вещества в составе анестетика	Химическая формула	Роль вспомогательного вещества
1	Натрия сульфит	$\text{Na}_2\text{SO}_3$	Восстанавливающие АО — вещества, имеющие более низкий окислительно-восстановительный потенциал, чем ЛВ Консервант [22—24]
2	Натрия дисульфит (натрия метабисульфит)	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$	Восстанавливающие АО — вещества, имеющие более низкий окислительно-восстановительный потенциал, чем ЛВ Химические вещества, тормозящие гидролитические процессы
3	См. п. 3 Натрия пиросульфит	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{H}_2\text{O} = 2\text{NaHSO}_3$ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$	Консервант [22—24] Восстанавливающие АО — вещества, имеющие более низкий окислительно-восстановительный потенциал, чем ЛВ
	(синонимы: натрия бисульфит, натрия бисульфит, натрия метабисульфит) См. п. 2	В воде гидролизуется и дает натрия гидросульфит $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{H}_2\text{O} = 2\text{NaHSO}_3$	Химические вещества, тормозящие гидролитические процессы Консервант [20, 21]
4	Натрия хлорид	$\text{NaCl}$	Регулятор осмотического давления [24 —27]
5	ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота (синонимы: трилон Б, комплексон II) $\text{Na}_2$ -ЭДТА (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, динатрия эдетат, комплексон III)		Синергисты АО — вещества, собственное антиокислительное действие которых незначительно, но они способствуют усилению действия других АО Химические вещества, тормозящие гидролитические процессы Хелатирующий агент (В фармацевтических технологиях применяют для усиления проницаемости лекарств через слизистые оболочки, в молекулярной биологии используется в растворах для хранения ДНК, т.к. ингибирует действие многих металлозависимых нуклеаз. В токсикологии используется как антидот) [22—24]
6	Натрия гидроксид	$\text{NaOH}$	Регулятор pH (зашелачивающий компонент) Компоненты буферных систем Химические вещества, тормозящие гидролитические процессы (для солей слабых кислот и сильных оснований) [18, 19, 22—24]
7	Хлористоводородная кислота	$\text{HCl}$	Регуляторы pH (закисляющий компонент) Компонент буферных систем Химические вещества, тормозящие гидролитические процессы (для солей слабых оснований и сильных кислот) [18, 19, 22—24]
8	Лимонная кислота		Консервант Регуляторы pH и компоненты буферных систем Синергисты АО — вещества, собственное антиокислительное действие которых незначительно, но они способствуют усилению действия других АО [22—24]
9	Вода для инъекций	$\text{H}_2\text{O}$	Растворитель [18, 19]

Примечание. ЛВ — лекарственное вещество; АО — антиокислители (антиоксиданты).

ственного средства при попадании в биосистемы (см. рисунок).

Это отличие по составу препарата «Артикаин Инибса» от других препаратов придает ему большую стабильность и возможность иметь более прогнозируемый фармакологический эффект, так как в нем, по сути, создан буфер, состоящий из слабой органической кислоты и ее соли. Таким образом, в препарате достигается образование буферной системы, которая представляет собой смесь слабой кислоты и ее сопряженного основания. pH буферной системы практически не изменяется, когда к данному МА

добавляются небольшие количества кислоты или щелочи. Это делает крайне важным использование цитрата не только как консерванта, но и как компонента буферных систем в составе лекарственных форм анестетиков, значение pH которых должно поддерживаться на определенном постоянном уровне, как *in vitro*, так и *in vivo* [22—24].

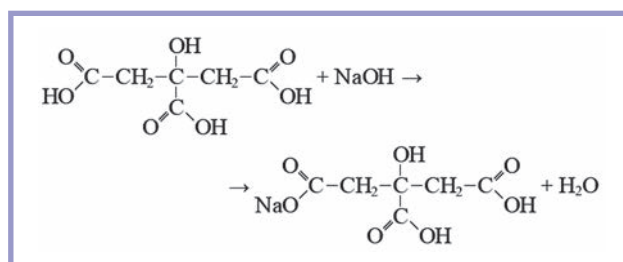
Так, в исследовании М.Ю. Исфандиева и соавт. (2016), проведенном на 40 соматически здоровых пациентах, распределенных поровну в основную группу, пациенты которой получали при удалении зубов для обезболивания препарат «Артикаин Инибса», и в группу кон-



Таблица 4. Изменение соотношения ионной и свободной форм местных анестетиков в зависимости от pH раствора и зоны введения  
 Table 4. Ratio of ionic and free forms of local anesthetics depending on pH of solution and zone of injection

Торговое название МА pH зоны введения	Бинергия**		Брилокаин**		Артикаин Инибса*		Артикаин Инибса**		Ораблук**	
	ср. pH'	[МА] <sup>+</sup> [МА]	ср. pH'	[МА] <sup>+</sup> [МА]	ср. pH'	[МА] <sup>+</sup> [МА]	ср. pH'	[МА] <sup>+</sup> [МА]	ср. pH'	[МА] <sup>+</sup> [МА]
5,6	5,01	99,84 0,16	5,37	99,63 0,37	4,31	99,97 0,03	4,8	99,90 0,10	4,65	99,93 0,07
6,0	5,21	99,74 0,26	5,57	99,42 0,58	4,51	99,95 0,05	5	99,84 0,16	4,85	99,89 0,11
6,5	5,46	99,54 0,46	5,82	98,98 1,02	4,76	99,91 0,09	5,25	99,72 0,28	5,1	99,8 0,2
6,7	5,56	99,43 0,57	5,92	98,71 1,29	4,86	99,89 0,11	5,35	99,65 0,35	5,2	99,75 0,25
7,1	5,76	99,1 0,9	6,12	97,98 2,02	5,06	99,82 0,18	5,55	99,44 0,56	5,4	99,6 0,4
Торговое название МА pH зоны введения	Пирамакин**		Септанест*		Септанест**		Убистезин**		Ульттракин**	
	ср. pH'	[МА] <sup>+</sup> [МА]	ср. pH'	[МА] <sup>+</sup> [МА]	ср. pH'	[МА] <sup>+</sup> [МА]	ср. pH'	[МА] <sup>+</sup> [МА]	ср. pH'	[МА] <sup>+</sup> [МА]
5,6	4,62	99,93 0,07	5,33	99,66 0,34	5,4	99,6 0,4	4,79	99,9 0,1	4,59	99,94 0,06
6,0	4,82	99,9 0,1	5,53	99,47 0,53	5,6	99,37 0,63	4,99	99,85 0,15	4,79	99,9 0,1
6,5	5,07	99,81 0,19	5,78	99,05 0,95	5,85	98,89 1,11	5,24	99,73 0,27	5,04	99,83 0,17
6,7	5,17	99,77 0,23	5,88	98,81 1,19	5,95	98,61 1,39	5,34	99,65 0,35	5,14	99,78 0,22
7,1	5,37	99,63 0,37	6,08	98,13 1,87	6,15	97,81 2,19	5,54	99,45 0,55	5,34	99,65 0,35

Примечание. МА — местный анестетик; \* — с эпинефрином 1:200 000; \*\* — с эпинефрином 1:100 000; ср. pH' — среднее значение pH в зоне после введения МА; [МА]<sup>+</sup> — ионная форма местного анестетика; [МА] — свободная (нейонная) форма местного анестетика.



Взаимодействие лимонной кислоты с гидроксидом натрия с образованием кислой соли (дигидроцитрата натрия) при соотношении кислоты и основания 1:1.

Interaction of citric acid with sodium hydroxide to form an acid salt (sodium dihydrocitrate) at acid-to-base ratio of 1:1.

троля, пациентам которой вводили препарат «Ульттракин Д-С форте», было показано, что обезболивающий эффект был высоким в обеих группах. Однако у больных контрольной группы в 4 раза чаще наблюдались вегетативные реакции, выразившиеся в виде появления дрожи во всем теле, в 8 случаях это сопровождалось выраженной тахикардией и появлением холодного пота, а у 5 человек также отмечалось чувство жара и тошноты. В связи с этим авторы пришли к заключению, что препарат «Артикаин Инибса» обладает более мягким клиническим действием по сравнению с препаратом «Ульттракин Д-С форте» при равной эффективности их применения для обезболивания [29].

В научной работе И.Н. Костиной и соавт. (2020) было доказано, что применяемые в стоматологической практике МА, имеющие в своем составе одни и те же действующие вещества и используемые в одинаковой дозе, но выпущенные разными производителями, неравнозначны по терапевтической эффективности в связи с различием физико-химических свойств препаратов, что изменяет их биодоступность, скорость всасывания, распространение и выведение из организма. При этом анестетики с более низкими значениями pH обладают лучшим анестезирующим эффектом, время наступления, выраженность и продолжительность которого напрямую зависит не только от биологических, но и от химико-фармацевтических факторов, что и влияет на выбор препарата для использования в разных клинических ситуациях [23].

Многие исследователи осторожно относятся к таким вспомогательным компонентам анестетиков, как дисульфиты натрия или калия, парабены и ЭДТА, в связи с тем, что они способны провоцировать развитие неблагоприятных реакций на МА [25—28, 30—34]. В исследовательской работе О.Н. Чибисовой и соавт. (2022) проводилась оценка гиперчувствительности к готовой форме местноанестезирующих препаратов «Сканданест», «Лидокаин», «Ульттракин Д», «Ульттракин Д-С», «Ульттракин Д-С форте» и «Артикаин Инибса» на основании теста активации базофилов *in vitro* у 106 пациентов. Среди МА артикаинового ряда, содержащих эпинефрин, самый низкий уровень позитивности активации базофилов на лекарственный препарат был на «Артикаин Инибса» (10,7%), а самый высокий — на «Ульттракин Д-С форте» (24,1%), несмотря на то что обе лекарственные формы не содержат парабенов и ЭДТА (табл. 2). Соответственно, наименьшая сенсibilизация *in vitro* также наблюдалась у препарата «Артикаин Инибса» [35].

Впрочем, в исследовании М.В. Громовик и соавт. (2019) было показано, что вспомогательные вещества, применяемые в анестетиках, практически не вызывают аллергических реакций, а развивающиеся нежелательные реакции, как правило, обусловлены повышенным уровнем ситуативной тревожности или недиагностированной артериальной гипертензией [36].

## Заключение

Несмотря на продолжающиеся исследования различных свойств и параметров эффективности местных анестетиков, окончательного, однозначного мнения на этот счет не существует. Это связано с тем, что провести полный спектр исследований, которые могли бы раскрыть все механизмы и факторы, влияющие на местные анестетики в реальных биологических средах, очень сложно. Единым в данном вопросе является то, что не только

активно действующие вещества местных анестетиков, но и их вспомогательные компоненты, а также их взаимоотношение в готовых растворах и трансформация в среде организма, куда они введены, играют огромную роль в формировании конечного результата — в проявлении эффективности лекарственной формы местного анестетика, выпущенного определенным производителем. С точки зрения стабильности буферных систем взаимоотношение вспомогательных компонентов в лекарственной форме содержащего артикаин местного анестетика «Артикаин Инибса», а именно хлористоводородной кислоты и лимонной кислоты, является более физиологичным и наиболее благоприятным вариантом для использования на практике, что подтверждается клиническими исследованиями.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Morozov A.M., Minakova Yu.E., Sergeev A.N., Protchenko P.G., Pakhomov M.A. Выбор местного анестетика при местной анестезии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020;1:36-41. Morozov AM, Minakova YuE, Sergeev AN, Protchenko PG, Pakhomov MA. Choice of local anesthetics in local anesthesia. *Journal of New Medical Technologies*. 2020;1:36-41. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16611>
- Barletta M, Reed R. Local Anesthetics: Pharmacology and Special Preparations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2019;49(6):1109-1125. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31474415. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.07.004>
- St George G, Morgan A, Meechan J, Moles DR, Needleman I, Ng YL, Petrie A. Injectable local anaesthetic agents for dental anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD006487. PMID: 29990391; PMCID: PMC6513572. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006487.pub2>
- Dontukurthy S, Tobias JD. Update on Local Anesthetic Toxicity, Prevention and Treatment During Regional Anesthesia in Infants and Children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26(5):445-454. Epub 2021 June 28. PMID: 34239395; PMCID: PMC8244955. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-26.5.445>
- Bonifacio CC. The efficacy of articaine and lidocaine local anaesthetic in child patients. *Evid Based Dent*. 2018;19(4):105-106. PMID: 30573862. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401340>
- Klingberg G, Ridell K, Brogårdh-Roth S, Vall M, Berlin H. Local analgesia in paediatric dentistry: a systematic review of techniques and pharmacologic agents. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017;18(5):323-329. Epub 2017 Sept 14. PMID: 28913645; PMCID: PMC5651714. <https://doi.org/10.1007/s40368-017-0302-z>
- Montrief T, Chavez S, Gottlieb M, Brady WJ, Long B. Further considerations regarding lipid emulsion for LAST. *Am J Emerg Med*. 2022;59:170-171. Epub 2022 July 16. PMID: 35868994. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.07.027>
- Бутвиловский А.В., Захарова И.А., Володкевич Д.Л. Обезболивание в терапевтической стоматологической практике. *Современная стоматология*. 2019;2(75):13-16. Butvilovsky AV, Zakharova IA, Volodkevich DL. Anesthesia in therapeutic dental practice. *Modern Dentistry*. 2019;2(75):13-16. (In Russ.).
- Унжакон В.В., Нетесин Е.С., Горбачев В.И. Спорные вопросы системной токсичности местных анестетиков. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(1):46-51. Unzhakov VV, Netesin ES, Gorbachev VI. Disputed issues of systemic toxicity of local anesthetics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(1):46-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-1-46-51>
- Shams D, Sachse K, Statzer N, Gupta RK. Regional Anesthesia Complications and Contraindications. *Clin Sports Med*. 2022;41(2):329-343. PMID: 35300844. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2021.11.006>
- Long B, Chavez S, Gottlieb M, Montrief T, Brady WJ. Local anesthetic systemic toxicity: A narrative review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2022;59:42-48. Epub 2022 June 13. PMID: 35777259. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.06.017>
- Ляхин Р.Е., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., Заболотский Д.В., Корячкин В.А., Куликов А.В., Овечкин А.М., Уваров Д.Н., Ульрих Г.Э., Филиппович Г.В., Шифман Е.М. Методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по системной токсичности местных анестетиков. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2019;13(1-4): 31-41. Lachin RE, Bayaliev A Zh, Ezhevsky AA, Zabolotsky DV, Koryachkin VA, Kulikov AV, Ovechkin AM, Uvarov DN, Ulrikh GE, Filippovich GV, Shifman EM. Methodical recommendations of the ministry of health of the Russian federation on systemic toxicity of local anesthetic. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian Journal*. 2019;13(1-4):31-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/1993-6508-2019-13-1-4-31-41>
- Antel R, Ingelmo P. Local anesthetic systemic toxicity. *CMAJ*. 2022;194(37):E1288. PMID: 36162843; PMCID: PMC9512158. <https://doi.org/10.1503/cmaj.220835>
- Пищинский И.А., Захарова И.А. Свойства современных местных анестетиков, применяемых для обезболивания в терапевтической стоматологии. *Современная стоматология*. 2016;4(65):31-34. Pishchinsky IA, Zakharova IA. Properties of modern local anesthetics used for anesthesia in therapeutic dentistry. *Modern Dentistry*. 2016;4(65):31-34. (In Russ.).
- Shree R, Kedia MR, Toshi T, Raj N, Anand K, Shahi N. A Cross-Sectional Study on the Evidence-Based Dentistry, Perception Basis, and Use of Articaine Among Dental Practitioners. *Cureus*. 2022;14(12):e32510. PMID: 36654547; PMCID: PMC9840431. <https://doi.org/10.7759/cureus.32510>
- Martin E, Lee A, Jennings E. Articaine: dental practitioner use, basis of perception and evidence-based dentistry—a cross-sectional study. *BDJ Open*. 2022;8(1):20. PMID: 35788125; PMCID: PMC9253308. <https://doi.org/10.1038/s41405-022-00113-9>
- Stirrup P, Crean S. Does articaine, rather than lidocaine, increase the risk of nerve damage when administered for inferior alveolar nerve blocks in patients undergoing local anaesthesia for dental treatment? A mini systematic review of the literature. *Br Dent J*. 2019;226(3):213-223. PMID: 30734772. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2019.98>
- Тарасенко Е.А., Дворяшина М.М. Рынок частной медицины в России: взгляд маркетолога. *ЭКО*. 2019;6(540):43-61. Tarasenko EA, Dvoryashina MM. Private Healthcare. Market in Russia: a Marketologist View. *ECO*. 2019;6(540):43-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.30680/ECO0131-7652-2019-6-43-61>
- Власова Н.Н., Сологова С.С., Терешкина О.И., Сохова И.А., Чубарев В.Н., Прохоров Н.И., Сологова Д.И. Анализ и профилактика нежелательных реакций на лекарственные препараты, применяемые в стоматологии. *Гигиена и санитария*. 2020;99(1):109-114.

- Vlasova NN, Sologova SS, Tereshkina OI, Sochova IA, Chubarev VN, Prokhorov NI, Sologova DI. Analysis and prevention of adverse responses to drugs used in dentistry. *Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2020;99(1):109-114. (In Russ.).
20. Скачилова С.Я., Терешкина О.И., Рудакова И.П., Самылина И.А., Шилова Е.В. Проблема совместимости и безопасности вспомогательных веществ и субстанций в парентеральных (инъекционных) лекарственных формах. *Фармация*. 2015;8:33-37. Skachilova SYa, Tereshkina OI, Rudakova IP, Samylyna IA, Shilova EV. The problem of compatibility and safety of excipients and substances in parenteral (injectable) dosage forms. *Pharmacy*. 2015;8:33-37. (In Russ.).
  21. Гордеева В.В., Мурашкина И.А. *Лекарственные формы для инъекций: учебное пособие*. Иркутский государственный медицинский университет, Кафедра фармакогнозии и фармацевтической технологии. Иркутск: ИГМУ; 2020. Gordееva VV, Murashkina IA. *Dosage forms for injections: a tutorial*. Irkutsk State Medical University, Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Technology. Irkutsk: IGMU; 2020. (In Russ.).
  22. Васильев Ю.Л. *Анатомо-экспериментальное и клиническое обоснование эффективности персонализированного местного обезболивания в стоматологии*: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2019. Vasiliev YuL. *Anatomical, experimental and clinical substantiation of the effectiveness of personalized local anesthesia in dentistry*: Dis. d-ra med. nauk. M. 2019. (In Russ.). <https://www.disserscat.com/content/anatomo-eksperimentalnoe-i-klinicheskoe-obosnovanie-effektivnosti-personalizirovannogo-mestn>
  23. 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*. 2020;9(192):101-106. Kostina IN, Cherednikov SM, Belokonova NA, Lelekova RP, Naronova NA. Physical and chemical aspects of local anesthesia in dentistry: comparison of *in vitro* solutions of eight local anesthetics. *Ural Medical Journal*. 2020;9(192):101-106. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.09.20>
  24. Тишков Т.М., Погребняк А.В., Погребняк Л.В. Современные вспомогательные вещества. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2(1):1-7. Tishkov TM, Pogrebnyak AV, Pogrebnyak LV. Modern excipients. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;2(1):1-7. (In Russ.).
  25. Березина Г.Р. *Вспомогательные вещества в технологии готовых лекарственных форм: учебное пособие*. Под ред. Шапошникова Г.П. ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет». Иваново; 2016. Berezina GR. *Excipients in the technology of finished dosage forms: textbook*. Shaposhnikov GP, ed. Ivanovo State University of Chemistry and Technology. Ivanovo; 2016. (In Russ.).
  26. Верниковский В.В., Третьякова Е.В. Вспомогательные вещества в пероральных суспензиях. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;2(19):116-123. Vernikovskiy VV, Tretyakova EV. Excipients in oral suspensions. *Development and Registration of Medicines*. 2017;2(19):116-123. (In Russ.).
  27. Jangir AK, Lad B, Dani U, Shah N, Kuperkar K. *In vitro* toxicity assessment and enhanced drug solubility profile of green deep eutectic solvent derivatives (DESs) combined with theoretical validation. *RSC Adv*. 2020;10(40):24063-24072. PMID: 35517343; PMCID: PMC9055130. <https://doi.org/10.1039/c9ra10320a>
  28. Haghghat A, Davoudi A, Minaiyan M, Molai M, Afshar A, Basiri K. Effect of a trial pharmaceutical solution on reversing sensations after using lidocaine: An animal study. *Anesth Essays Res*. 2015;9(1):79-82. PMID: 25886425; PMCID: PMC4383105. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.150182>
  29. Исфандиев М.Ю., Бабучиева М.М., Кражан С.Н. Сравнительный анализ применения артикаина инбиса 1:100000 и ультракаина D-S. Fortae. *Международный студенческий научный вестник*. 2016;4-1:117. Isfandiev MYu, Babuchieva MM, Krazhan SN. Comparative analysis of the use of articaine inibs 1:100 000 and ultracaine D-S. Fortae. *International Student Scientific Bulletin*. 2016;4-1:117. (In Russ.).
  30. Бактыбаева М.С., Утеубаева Г.Ж., Ахмедьярова Э.А. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные *in vitro* методы диагностики. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2018;3:470-474. Baktybaeva MS, Uteubaeva GZh, Akhmedyarova EA. Allergic reactions to drugs: modern *in vitro* diagnostic methods. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2018;3:470-474. (In Russ.).
  31. Burbidge MA, Jaffe RA. Excipients in Anesthesia Medications. *Anesth Analg*. 2019;128(5):891-900. PMID: 29505449. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003302>
  32. Ma X, Wang H, Song Y, Pan Y. Skin irritation potential of cosmetic preservatives: An exposure-relevant study. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(1):195-203. Epub 2020 June 03. PMID: 32492262. <https://doi.org/10.1111/jocd.13502>
  33. Jackson-Browne MS, Henderson N, Patti M, Spanier A, Braun JM. The Impact of Early-Life Exposure to Antimicrobials on Asthma and Eczema Risk in Children. *Curr Environ Health Rep*. 2019;6(4):214-224. PMID: 31745828; PMCID: PMC6923583. <https://doi.org/10.1007/s40572-019-00256-2>
  34. Quirós-Alcalá L, Hansel NN, McCormack MC, Matsui EC. Paraben exposures and asthma-related outcomes among children from the US general population. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):948-956.e4. Epub 2018 Sept 05. PMID: 30194988; PMCID: PMC6691726. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.021>
  35. Чибисова О.Н., Луговская Г.И., Хабарова О.В. Тест активации базофилов в диагностике аллергических реакций на местные анестетики. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):124-128. Chibisova ON, Lugovskaya GI, Khabarova OV. Basophil activation test in the diagnosis of allergic reactions to local anesthetics. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):124-128. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-124-128>
  36. Громовик М.В., Анисимова Е.Н., Латышева Т.В. Распространенность реакций гиперчувствительности к местноанестезирующим препаратам на стоматологическом приеме. *Институт стоматологии*. 2019;4(85):90-92. Gromovik MV, Anisimova EN, Latysheva TV. The incidence of hypersensitivity reactions to local anesthetics in dental practice. *Institute of Dentistry*. 2019;4(85):90-92. (In Russ.).

Поступила 03.06.2023

Received 03.06.2023

Принята к печати 16.06.2023

Accepted 16.06.2023