

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е. В. Синявская, В. А. Николаевский, И. С. Копытина

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 12.10.2010 г.

Аннотация. В статье отражена оценка эффективности и безопасности современных местных офтальмологических анестезирующих средств, исследование показало высокую производительность 0.5 % раствора пропаракаина и 0.3 % раствора леокаина. Выраженную эффективность показал 0.4 % раствор инокаина. Умеренная эффективность была зарегистрирована у 0.25 % раствора дикаина, 5 % тримекаина, 0.5 % бупивакаина. 0.05 % и 0.1 % раствор пропаракаина показали низкую эффективность.

Ключевые слова: эффективность, пропаракаин, леокаин, инокаин, тримекаин, бупивакаин.

Abstract. In article is reflected evaluation of efficiency and safety of modern local ophthalmologic anesthetics. The study revealed the high efficiency of 0.5 % propacaine solution and 0.3 % leocaine solution. The weaker efficiency showed 0.4 % inoaine solution. Moderate efficiency was registered in 0.25 % dicaine, 5 % trimecaine, 0.5 % bupivacaine solutions. 0.05 % and 0.1 % propacaine solutions showed low efficiency.

Keywords: efficiency, propacaine, leocaine, inoaine, trimecaine, bupivacaine.

В современной офтальмологической практике широко используются местные анестетики для проведения поверхностной (капельной) анестезии глазного яблока. Данная группа препаратов занимает значительное место в диагностических исследованиях, лечебных манипуляциях, при хирургических и лазерных вмешательствах. Распространение лазерных операций, при которых местные анестетики применяют в ходе вмешательства и с целью устранения болевого синдрома после фото-рефракционной кератэктомии, дало новый толчок для изучения токсических и местнораздражающих свойств препаратов и поиска новых соединений, сочетающих высокую активность и минимальную токсичность при поверхностной анестезии глазного яблока [1, 2, 4, 5, 10]. Основным критерием выбора препаратов для капельной анестезии операций является низкая эпителиальная токсичность. Использование 0,5 % и 1 % дикаина нежелательно из-за выраженных изменений эпителия, быстрого его слущивания во время вмешательства и частого развития дистрофических состояний после операции, хотя этот препарат и обеспечивает стойкую анестезию. Из отечественных препаратов наиболее приемлемыми для этих целей считают 0,3 % леокаин, 2 % лидокаин и 0,5 % пропаракаин [1, 3, 10].

По мнению многих исследователей, местные анестетики оказывают токсическое воздействие на

ткани роговой оболочки при использовании их в высоких концентрациях или длительно. Механизм действия местных анестетиков связан с проникновением молекул в возбужденную мембрану и включением в структуру белков и липидов, что вызывает нарушение обмена натрия, калия и кальция. Включение в метаболические процессы мембраны влечет за собой дефицит энергии и блокирование транспорта ионов, индуцирующую генерацию и передачу нервного импульса [1,2,5].

Требования, предъявляемые к капельным местным анестетикам в различных сферах офтальмологии, имеют свои особенности. Для анестезии хирургических и лазерных операций необходимы препараты более высоких концентраций, вызывающих длительную и глубокую потерю чувствительности тканей глазного яблока. В оптометрии для купирования боли после рефракционных операций достаточно использовать минимальные концентрации раствора анестетика, которые не оказывают токсического воздействия на эпителий роговицы и вызывают неглубокую поверхностную анестезию [1]. Вместе с тем до настоящего времени не вполне изучена активность различных препаратов при поверхностной анестезии глазного яблока. Имеющиеся в доступной литературе сведения противоречивы, что объясняется использованием различных методов исследования. В настоящее время наибольшее распространение получили: 0,25—1,0 % дикаин (тетракаин, аметокаин), 0,5 % пропаракаин (алкаин, Alcon, Бельгия),

0,4 % р-р оксибупрокаин (инокаин, Promed exp. Pvt. Ltd., Индия), 2—4 % лидокаин (ксилокаин, Astra, Швеция), 0,5—0,75 % бупивакаин (маркаин, Astra, Швеция), 0,3 % леокаин («БиоЛ», Россия), 3—5 % тримекаин (Россия). Для качественной и количественной оценки анестезии роговицы под действием местных анестетиков применяются альгезиметры (эстеziометры) моделей А. Я. Самойлова (1930), Б. Л. Радзиховского (1960), А. М. Добромыслова — В. А. Ромашевского (1970), Voberg-Ans (1955) и Cochet-Bonnet (1960) [1]. Эти приборы устроены по принципу оказываемого давления нейлоновой нити (стержня, волоса) на поверхность роговицы, вызывающей раздражение ее механорецепторов, и позволяют определить в основном тактильную чувствительность. Однако пороги болевой и тактильной чувствительности не совпадают: болевой порог значительно ниже, чем тактильный. Более точным прибором для этих целей считают пневматический альгезиметр, с его помощью можно определить даже незначительное снижение чувствительности роговицы [1, 6, 7, 9].

По имеющимся данным общая длительность анестезии роговицы под действием 0,5 % пропаракаина, 0,3 % леокаина, 0,4 % инокаина, 0,25 % дикаина и 5 % тримекаина находится в пределах 30—60 мин и в среднем составляет от $32,0 \pm 1,3$ мин до $35,0 \pm 1,4$ мин. Полная анестезия роговой оболочки имеет более короткий временной интервал, чем общая длительность анестезии, и начинается уже через 1 мин после введения 0,5 % пропаракаина, 0,4 % инокаина, 0,3 % леокаина, 0,25 % дикаина, 5 % тримекаина, 0,5 % бупивакаина. Длительность полной анестезии роговицы имеет максимальный показатель у 0,5 % пропаракаина — $22,1 \pm 1,3$ мин и 0,3 % леокаина — $21,1 \pm 2,0$ мин, средние показатели у 0,4 % инокаина — $15,5 \pm 2,0$ мин, 0,25 % дикаина — $15,0 \pm 1,8$ мин, 0,5 % бупивакаина — $13,8 \pm 1,8$ мин и 5 % тримекаина — $13,3 \pm 1,5$ мин. В сравнении с 0,5 % пропаракаином и 0,3 % леокаином длительность полной анестезии роговицы достоверно короче под действием 0,4 % инокаина ($t=2,3$; $p<0,02$), 0,25 % дикаина ($t=3,2$; $p<0,002$), 0,5 % бупивакаина ($t=3,7$; $p<0,001$) и 5 % тримекаина ($t=4,4$; $p<0,001$). Бупивакаин (0,5 %) вызывает непродолжительную анестезию роговой оболочки: общей длительностью в среднем $16,3 \pm 2,1$ мин, что в 2 раза короче, в сравнении с 0,5 % пропаракаином, 0,3 % леокаином, 0,4 % инокаином, 0,25 % дикаином и 5 % тримекаином. Полная анестезия роговицы под действием 0,5 %

бупивакаина продолжается в среднем $13,8 \pm 1,8$ мин, что сопоставимо с эффективностью инокаина, дикаина и тримекаина.

Слабые анестезирующие свойства выявлены у 2 % лидокаина, 0,1 % и 0,05 % пропаракаина. Вышеперечисленные препараты не вызывают полной анестезии роговицы, однако степень снижения ее чувствительности различна. Анестезия роговицы под действием 2 % лидокаина продолжается от 10 до 15 мин (в среднем $13,6 \pm 0,4$ мин.), с максимальной глубиной анестезии роговицы 70—80 мм рт.ст. с 1 по 5 мин исследования [1].

Пропаракаин (0,1 %) вызывает анестезию роговицы общей длительностью от 25 до 40 мин (в среднем $30,8 \pm 2,4$ мин), с максимальной глубиной анестезии роговицы 50—60 мм рт.ст. с 1 по 15 мин исследования. Пропаракаин (0,05 %) дает анестезию роговицы еще слабее: общая длительность анестезии роговицы продолжается от 10 до 20 мин (в среднем $15,0 \pm 1,8$ мин) с максимальной глубиной анестезии роговицы 40—50 мм рт.ст. с 1 по 5 мин.

Таким образом, уменьшение концентрации (стандартного) 0,5 % пропаракаина в 5 раз (до 0,1 % р-ра) приводит к снижению глубины анестезирующего эффекта примерно в 2 раза. Исследование местноанестезирующей активности местных анестетиков, применяемых в офтальмологии показало, что препараты значительно отличаются по анестезирующему действию на роговую оболочку глаза при капельном введении. Продолжительность анестезии роговицы длится значительно дольше, чем считалось ранее. Большинство авторов указывает, что анестезия роговицы под действием 0,25 % дикаина, 0,5 % пропаракаина и 0,4 % инокаина продолжается 15 мин. При этом учитывается длительность глубокой (полной) анестезии роговицы и не принимается во внимание менее выраженная степень снижения чувствительности, т. е. период восстановления ее пороговых значений. Это важно учитывать при необходимости устранить только болевую чувствительность роговицы, которая имеет низкий порог и блокируется минимальными концентрациями обезболивающих препаратов. Глубокая анестезия роговицы исключает, помимо болевой, тактильную, температурную и ипрессорную чувствительность [1].

При проведении хирургических и лазерных операций, требующих глубокой и длительной анестезии, могут быть использованы препараты с выраженными анестезирующими свойствами — 0,5 % пропаракаин, 0,3 % леокаин, 0,4 % инокаин, 0,25 % дикаин. Пролонгирование анестезии до-

стигается повторным введением препаратов. Для кратковременных исследований (гониоскопия, тонометрия) и устранения болевого синдрома достаточно использовать минимальные дозы препаратов или слабые растворы анестетиков — 0,1 %, 0,05 % пропаракаин, 2 % лидокаин [1].

По результатам проведенных исследований профессором Николаевским В. А. местноанестезирующей активности производного фенилпропиофенона (этафона) в 1 % концентрации: по силе анестезирующего действия превосходит пиромекаин и не уступает дикаину, а в 0,25 % и 0,5 % концентрациях по длительности действия сравним с пиромекаином и дикаином. По раздражающему действию на роговицу глаза кролика этафон в 0,25 %, 0,5 % и 1 % концентрациях сравним с пиромекаином и дикаином. При инстиляции 0,5 % и 1 % раствора этафона в конъюнктивальный мешок повреждающего действия на конъюнктиву, роговицу и внутренние среды глаза данное биологически активное соединение не оказывает [8]. В результате исследований, проведенных на базе кафедры фармакологии Воронежского государственного университета было установлено, что субстанция производного фенилпропиофенона (этафона), синтезированного 20 лет назад сохранила изначальные спектральные характеристики, не потеряв при этом силу местноанестезирующего действия (длительность местноанестезирующего действия при введении 0,5 % раствора составляет 1 час). Это доказывает стабильность данной субстанции при столь длительном хранении. Исследования по изучению стабильности растворов производного фенилпропиофенона (этафона) показала, что спустя 2 недели растворы сохраняют свою первоначальную активность; это объясняется тем, что в структуре данной производного отсутствует эфирная связь.

ВЫВОДЫ

1. В клиническом исследовании местноанестезирующей активности препаратов высокоэффективными были: 0,5 % пропаракаин, 0,3 % леокаин, несколько слабее — 0,4 % инокаин; умеренно эффективными — 0,25 % дикаин, 5 % тримекаин, 0,5 % бупивакаин. Слабую активность показывают 2 % лидокаин, 0,05 % и 0,1 % пропаракаин.

2. Бупивакаин (0,5 %) вызывает глубокую анестезию роговицы с короткой длительностью эффекта, поэтому целесообразно его использование при непродолжительных диагностических процедурах или в смесях с препаратами, пролонгирующими его действие.

3. Лидокаин (2 %) при капельном введении не вызывает полной анестезии роговицы и обладает короткой продолжительностью действия.

4. Ввиду экспериментально ранее доказанной низкой токсичности этафона и его выраженного местноанестезирующего действия, а также отсутствия влияния этафона на офталмотонус и величину зрачка и стабильности данной субстанции можно сделать предложение об использовании данного биологически активного соединения для внедрения в клинику в качестве глазных капель в концентрациях 0,5 % и 1 %.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов Ю. В., Шахназарова А. А. Сравнительное изучение действия местных анестетиков // Русский медицинский журнал. — 2000. — N.24. — С. 44—48.
2. Косяков И. В. Коррекция местнораздражающего и общетоксического действия дикаина гидрохлорида с помощью янтарной кислоты и ее производных: Автореф... дис. канд. мед. наук. — Р н/Д., 1997. — 24с.
3. Куренков В. В. Эксимерлазерная хирургия роговицы. — М.: БЭБиМ, 1998, с. 70.
4. Леонидов Н. Б., Нестеров А. П., Успенская С. И. и др. // Вестн. Офтальмол. — 1995. — N4. — С. 19—21.
5. Миллер Рональд Д., Хондегем Люк. Н. Местные анестетики // В кн.: Базисная и клиническая фармакология. Под ред. Бертрана Г. Катцунга — М., «Бином», СПб, «Невский Диалект», 1998. — В 2-х т. — т.1. — С. 483—492.
6. Могутин Б. М., Густова Л. И. // Вестн. офтальмол. — 1976. — N. I. — С. 82—83.
7. Нестеров А. П. // Вестн. офтальмол. — 1992. — Т. 108. — №4—6. — С. 6—7.
8. Николаевский В. А. 2-диэтиламиноэтокси-3-фенилпропиофеноны-новый класс местноанестезирующих и антиаритмических веществ: дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: 14.00.25-Волгоград, 1993
9. Рогова Н. А. Определение чувствительности роговой оболочки: Метод, рекомендации — МЗ РСФСР — Ставрополь, 1984. — 19 с. рац. предл. № 218/1983.
10. Шелудченко В. М., Смиренная Е. В. // Вестн. офтальмол. — 2002. — N. 3, 17—19.

Сиявская Е. В. — аспирант кафедры фармакологии Воронежского государственного университета; тел.: (4732) 530380; e-mail sinyavskay@yandex.ru

Sinyavskay E. V. — post-graduate student of the chair pharmacology VSU, tel.: (4732) 530380; e-mail sinyavskay@yandex.ru

Николаевский В. А. — профессор, зав. кафедрой фармакологии Воронежского государственного университета; тел.: (4732) 530380

Nikolaevskii V. A. — professor, head of the chair of pharmacology VSU; tel.: (4732) 530380

Копытина И. С. — студент 4-го курса фармацевтического факультета Воронежского государственного университета; e-mail: irsen002@yandex.ru

Kopytina I. S. — student of the pharmacology department VSU; e-mail: irsen002@yandex.ru