

УДК 617.7-092.9:615.211
ББК 56.7:54.5
К-44

Киселев Александр Владимирович, аспирант кафедры фармакология Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-офтальмолог Краснодарского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, т.: (918)1360009, e-mail: alexxxkiselev@gmail.com;

Галенко-Ярошевский Павел Александрович, член-кор. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, т.: (861)2623499, т. 79284292122, e-mail: kybfarma@rambler.ru;

Сахнов Сергей Николаевич, директор Краснодарского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, кандидат экономических наук, заведующий кафедрой офтальмологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, т.: (861)2220443, e-mail: okocentr@mail.kuban.ru.

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ СОЧЕТАНИЯ ЛИДОКАИНА С ВИЗИТОНОМ-ПЭГ, ПРИ ИХ 1- И 24-ЧАСОВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ В УСЛОВИЯХ ПЕРЕДНЕКАМЕРНОЙ АНЕСТЕЗИИ ГЛАЗА (рецензирована)

Проведено изучение местноанестезирующей активности сочетания лидокаина с визитоном-ПЭГ в зависимости от времени его экспозиции (1 и 24 часа) в условиях переднекамерной анестезии в опытах на кроликах. Показано, что лидокаин+ визитон-ПЭГ при 1- и, особенно, 24-часовой экспозиции по местноанестезирующей активности, превосходит лидокаин, приготовленный на физиологическом растворе.

Ключевые слова: переднекамерная анестезия глаза, лидокаин, визитон-ПЭГ, лидокаин + визитон-ПЭГ

Kiselev Alexander Vladimirovich, postgraduate student of the Department of Pharmacology of the State Budget Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, an ophthalmologist of the rasnodar branch of the Federal State Budget Institution "Intersectoral Research and Technology Complex" Eye Microsurgery named after acad. S.N. Fedorov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: (918) 1360009, e-mail: alexxxkiselev@gmail.com;

Galenko-Yaroshevsky Pavel Alexandrovich, corresponding member of RAMS, Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Pharmacology of the SBEI HPE "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel.: (861) 2623499, e-mail: kybfarma@rambler.ru;

Sakhnov Sergey Nicholaevich, director of the Krasnodar branch of the Federal State Budget Institutin "Intersectoral Research and Technology Complex "Eye Microsurgery" named after acad. S.N. Fedorov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Candidate of Medicine, Candidate of Economics, head of the Department of Ophthalmology of State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, honored doctor of the Russian Federation, tel.: (861) 2220443, e-mail: okocentr@mail.kuban.ru.

LOCAL ANAESTHETIC EFFECT OF COMBINATION OF LIDOCAINE WITH VISITONE –PEG AT THEIR 1- AND 24 H EXPOSURE IN VENTRAL CHAMBER EYE ANESTHESIA (Reviewed)

The study of the local anesthetic effect of a combination of lidocaine with visitone - PEG depending on the time of exposure (1 and 24 h) in ventral chamber anesthesia in experiments on rabbits has been conducted.

Lidocaine + visitone -PEG at 1 - and especially the 24-hour exposure exceed lidocaine prepared in saline in local anesthetic effect.

Keywords: ventral chamber eye anesthetic, lidocaine, visitone-PEG, lidocaine + visitone-PEG.

Известно, что для проведения оперативных вмешательств на переднем отрезке глаза используется терминальная, или эпibuльбарная анестезия, однако в определенных случаях она не всегда бывает достаточной и часто вызывает ряд осложнений, что требует проведение переднекамерного обезболивания (ПКО) [1, 2, 3]. Кроме того, современные высокотехнологические операции требуют применения вискоэластиков, в частности визитона-ПЭГ (В-ПЭГ), которые защищают внутриглазные ткани, облегчают выполнение манипуляций, поддерживают объем, обладают лечебными свойствами [4, 5]. Для обезболивания тканей применяется сочетание вископротекторов с местными анестетиками (МА), включая лидокаин.

Согласно исследованиям Галенко-Ярошевского П.А. и соавт. 2009 [6] и Галенко-Ярошевского А.П. и соавт., 2011 [7], МА при растворении В-ПЭГ способны образовывать комплексные соединения, химическая устойчивость и обезболивающий эффект которых зависит от времени экспозиции их ингредиентов.

Целью работы явилось исследование местнообезболивающей активности сочетаний лидокаина с В-ПЭГ при их 1- и 24-часовой экспозициях в условиях ПКО.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на кроликах породы "шиншилла" обоего пола массой 2,4-3,2 кг, находившихся в условиях вивария на стандартном пищевом рационе согласно принятым требованиям [8, 9]. После однократной инстилляцией инокаина (0,0125%) на ФР, который давал полную поверхностную анестезию в пределах 3-5 мин., формировали парацентез роговицы и вводили исследуемый комплекс МА в переднюю камеру в количестве 0,1 мл.

Степень терминальной анестезии определяли на 3, 5, 10, 15, 20 мин. и т.д. (с интервалом 5 мин.) после введения в переднюю камеру испытуемого раствора МА. Величиной степени терминальной анестезии служило количество раздражений (прикосновений к роговице), вызывающих смыкание век в течение последних (начиная с 5-й мин.) 13 испытаний, причем отсутствие анестезии всегда выражается цифрой 13 (1x13), полная же анестезия в течение 60 минут – цифрой 1300,0 (13x100,0).

МАО исследуемых сочетаний в одной из концентрации лидокаина определялась не менее чем на 8 глазах. В-ПЭГ во всех случаях использовался с 1% содержанием гидроксипропилметилцеллюлозы. Цифровые величины (индексы анестезии), полученные в каждом из 8-ми опытов, суммировались, и вычислялось среднее арифметическое значение – величина, выражающая силу анестезирующего действия МА в испытуемой концентрации и фигурирующая под названием "индекс Ренье".

Сравнивая активность композиции РУ-1117 + В-ПЭГ в любой из избранных концентраций, мы исходили из указаний Валета, 1926 [10]. Вычисляли индексы Валета, характеризующие относительную МАА. Для сравнительной характеристики активности и безопасности исследованных композиций – лидокаин + В-ПЭГ и лидокаин + физиологический раствор (ФР), взятой в качестве референтной, рассчитывали (по анестетику) их средние эффективные концентрации ($ЭК_{50}$) и терапевтические индексы [средняя летальная доза ($ЛД_{50}$)/ $ЭК_{50}$], или широты терапевтического действия (ШТД).

Для анализа этапов переднекамерной анестезии (ПКА) определяли время начала анестезии (НА), начало полной анестезии (НПА) и её окончание (ОПА), общую продолжительность обезболивания (ОПО).

Наряду с МА композиций исследовали влияние их на величину зрачка. При этом использовали прозрачную геометрическую линейку с отверстиями различного диаметра, размеры зрачка выражали в мм. Полученные данные подвергали обработке методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что лидокаин + В-ПЭГ и лидокаин + ФР (при экспозиции 1 час от времени приготовления раствора до момента проведения опыта), минимальной обезболивающей концентраций (МОК) для анестетика находящегося в сочетании с В-ПЭГ является 0,5%, а для растворенного в ФР – 1%. Концентрацией лидокаина, вызывающей полный (100%) обезболивающий эффект, для сочетания лидокаин + В-ПЭГ оказалось 1,0%, тогда как для сочетания лидокаин + ФР – 2,0%. Индексы Ренье для композиции лидокаин + В-ПЭГ, исследованной в 0,5, 1,0 и 2,0% концентрациях, составляют 75,5, 260,6 и 523,1, тогда как для лидокаин + ФР, взятого в 1,0 и 2,0% растворах – 137,1 и 348,1 соответственно. Индексы Валета для сочетания лидокаин + В-ПЭГ по отношению к композиции лидокаин + ФР, в которых лидокаин взят для сопоставления в 1,0 и 2,0% растворах, равны 1,5 и 1,5; ЭАК составляют 0,67 и 1,33% соответственно (табл. 1).

Расчеты ЭК₅₀ и ШТД для исследованных композиций произвести не удалось, так как данные сочетания не давали достаточной глубины и продолжительности анестезирующее действие.

Следует отметить, что лидокаин, в композиции как с В-ПЭГ, так и с ФР, в исследованных концентрациях не вызывает раздражающего действия на ткани переднего отрезка глаза (роговицы, радужки, конъюнктивы и склеры); не вызывает расширение зрачка.

Таблица 1 - Активность сочетаний лидокаин + В-ПЭГ и лидокаин + ФР (экспозиция обоих сочетаний 1 ч.) при ПКА глаза кролика

Концентрация лидокаина, %	Индексы Ренье		ЭАК, % лидокаин + В-ПЭГ	Индекс Валета ¹
	лидокаин + В-ПЭГ	лидокаин + ФР		
0,5	75,5 ± 1,9 (71,0 ÷ 80,0)	НА	-	-
1	260,6 ± 5,6 (247,1 ÷ 274,1)	137,1 ± 6,3 (122,1 ÷ 152,2)	0,67	1,5
2	523,1 ± 7,3 (505,6 ÷ 540,7)	348,1 ± 8,7 (327,1 ÷ 369,1)	1,33	1,5

¹ По отношению к лидокаину + ФР.

Примечание. 1. Представлены средние арифметические, вычисленные из 8 опытов, со стандартной ошибкой средней. 2. В скобках: круглых – доверительные границы при $p = 0,05$. 3. НА – не активно.

Анализ этапов ПКА выявил, что времяНО при применении сочетания лидокаин + В-ПЭГ, содержащей лидокаин в пороговой концентрации (0,5%) составило 3,0 мин.; полной анестезии не наблюдалось; ОПА составила 10,5 ± 0,3 мин. Увеличение концентрации лидокаина до 1% в сочетаниях его с В-ПЭГ и с ФР время НО оказалось равным 2,8 и 3,0 мин. Сочетание лидокаин + В-ПЭГ индуцировало времяНПА и ОПА равное 5,0 и 10,0 ± 0,9 мин., ОПО составила 21,3 ± 0,8 мин. Сочетание лидокаин (1%) + ФР не индуцировал полного обезболивания, при этом ОПО составила 13,8 ± 0,8 мин. Следовательно, по первому показателю оба сочетания сопоставимы, а по последнему лидокаин + В-ПЭГ в 1,5 раза более значимо, чем лидокаин + ФР.

Последующее повышение концентрации лидокаина до 2% в композиции как с В-ПЭГ, так и с ФР индуцировало НО для обоих сочетаний на 2,0 мин., НПА и ОПА наблюдалось на 3,0 и 16,3 ± 0,8 мин., 3,0 и 10,6 ± 0,6 мин. соответственно, ОПО достигала 31,3 ± 0,8 и 25,6 ± 0,6 мин. Следовательно по первым двум показателям обе композиции сопоставимы, а по последним двум сочетание лидокаин + В-ПЭГ в 1,5 и 1,2 раза более значимо, чем лидокаин + ФР.

В случаях экспозиции ингредиентов композиций лидокаин + В-ПЭГ и лидокаин + ФР 24 час. от времени приготовления раствора до момента проведения опыта, МОК для лидокаина находящегося в сочетании с В-ПЭГ является 0,5%, а для растворенного в ФР – 1%. Концентрацией лидокаина, вызывающей полный (100%) обезболивающий эффект, для сочетания лидокаин + В-ПЭГ оказалось 1,0%, тогда как для сочетания лидокаин + ФР – 2,0%. Индексы Ренье для композиции лидокаин + В-ПЭГ, исследованной в 0,5, 1,0 и 2,0% концентрациях, составляют 92,7, 330,6 и 665,2, тогда как для лидокаин + ФР, взятого в 1,0 и 2,0% растворах – 135,5 и 351,6 соответственно. Индексы Валета для сочетания лидокаин + В-ПЭГ по отношению к композиции лидокаин + ФР, в которых лидокаин взят для сопоставления в 1,0 и 2,0% растворах, равны 1,7 и 1,9; ЭАК составляют 0,59 и 1,06% соответственно (табл. 2).

Расчеты ЭК₅₀ и ШТД показали, что для сочетания лидокаин + В-ПЭГ они равны 2,0% и 152,9, а для лидокаин + ФР расчет произвести не удалось, так как данное сочетание не давало достаточной глубины и продолжительности анестезирующее действие. Важно отметить, что лидокаин, в композиции как с В-ПЭГ, так и с ФР, в исследованных концентрациях не вызывает раздражающего действия на ткани переднего отрезка глаза (роговицы, радужки, конъюнктивы и склеры); при использовании как первого, так и второго сочетания не наблюдалось расширение зрачка.

Анализ этапов ПКА выявил, что время НО при применении сочетания лидокаин + В-ПЭГ, содержащей лидокаин в пороговой концентрации (0,5%) составило 3,0 мин.; полной анестезии не наблюдалось; ОПО составила 9,4 ± 0,6 мин.

Таблица 2 - Активность сочетаний лидокаин + В-ПЭГ и лидокаин + ФР (экспозиция обоих сочетаний 24 ч.) при ПКА глаза кролика

Концентрация лидокаина, %	Индексы Ренье		ЭАК, % лидокаин + В-ПЭГ	Индекс Валета ¹
	лидокаин + В-ПЭГ	лидокаин + ФР		
0,5	92,7 ± 4,6 (81,8 ÷ 103,7)	НА	-	-
1	330,6 ± 12,3 (301,1 ÷ 360,1)	135,5 ± 12,7 (105,0 ÷ 166,0)	0,59	1,7
2	665,2 ± 16,4 (625,8 ÷ 704,7)	351,6 ± 12,4 (321,9 ÷ 381,4)	1,06	1,9

¹ По отношению к лидокаину + ФР.

Примечание. 1. Представлены средние арифметические, вычисленные из 8 опытов, со стандартной ошибкой средней. 2. В скобках: круглых – доверительные границы при $p = 0,05$. 3. НА – не активно.

При увеличении концентрации лидокаина до 1% в сочетаниях его сВ-ПЭГ и с ФР время НО эффекта оказалось равным 2,8 и 3,0 мин. Сочетание лидокаин + В-ПЭГ индуцировало полную анестезию показатели начала и окончания которой оказались равны 5,0 и 14,4±1,1 мин., ОПО составила 26,3±0,8 мин. 1% раствор лидокаина на ФР не индуцировал полного обезболивания, при этом ОПО составила 14,4±0,6 мин. Следовательно по первому показателю оба сочетания сопоставимы, а по последнему лидокаин + В-ПЭГ в 1,8 раза более значимо, чем лидокаин + ФР.

Последующее повышение концентрации лидокаина до 2% в композиции как с В-ПЭГ, так и с ФР индуцировало НО для обоих сочетаний на 2,0 мин, НПА и ОПА наблюдалось на 3,0 и 27,5 ± 0,9 мин., 3,0 и 10,0 ± 0,9 мин. соответственно, ОПО достигала 41,3 ± 0,8 и 25,0± 0,9 мин. Следовательно по первым двум показателям обе композиции сопоставимы, а по последним двум сочетание лидокаин + В-ПЭГ в 2,75 и 1,65 раза более значимо чем лидокаин + ФР.

Таким образом, в условиях ПКА глаза кролика сочетание лидокаин + В-ПЭГ при **1- и, особенно, 24-часовой** экспозиции по активности, глубине и продолжительности обезболивающего действия превосходит лидокаин + ФР; оба сочетания в принятых условиях эксперимента не оказывают раздражающего действия на ткани переднего отрезка глаза, не влияют на величину зрачка.

Литература:

1. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Кояндер Ю.П. Эффективность эпibuльбарной анестезии в амбулаторной хирургии катаракты и глаукомы // Современные технологии хирургии катаракты: сб. науч. тр. М., 2002. С. 21-28.

2. Бакунина Н.А., Иванов И.Л. Рациональный метод местной анестезии в офтальмологии // VIII Всерос. научно-практ. конф. с межд. участием «Федоровские чтения - 2009»: сб. науч. ст. М., 2009. С. 322-323.

3. Преимущества без инъекционной анестезии в амбулаторной офтальмохирургии / Л.О. Карданова [и др.] // Современные технологии хирургии катаракты: сб. науч. тр. М., 2002. С. 155-161.

4. Canavan K.S., Dark A., Garrioch M.A. Sub-Tenon's administration of local anaesthetic: a review of the technique // Br. J. Anaesth. 2003. Vol. 17. P. 1003-1107.

5. Topical anaesthesia for cataract surgery with photoemulsification: lidocain 2% versus ropivacaine 1%: preliminary results / Lo Martire N. [etc.] // Minerva Anaesthesiol. 2002. Vol. 68. P. 529-535.

6. Галенко-Ярошевский П.А., Лисицына Н.П., Тахчиди Х.П. Активность сочетаний инокаина с визитоном-ПЭГ в условиях анестезии поверхностным методом // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. №2. С. 66-69.

7. Мембранотропная активность соединения РУ-1275 с анестезирующими свойствами и его смеси с визитоном-ПЭГ / А.П. Галенко-Ярошевский [и др.] // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств терапии. 2011. Т. 9, №2. С. 42-50.

8. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк [и др.]. Киев: Вища школа, 1983. 381 с.

9. Каркищенко Н.Н. Лабораторные животные (положение и руководство). М.: Межакад/изд-во «ВПК», 2003. 138 с.

10. Valette G. Sur quelquesbenzhydrylaminesalcoxyeesetnalogenees // Etude chimiqueetpharmacodynamique. Paris, 1926.

References:

1. Anisimova S.Y., Anisimov S.I., Koyander.Y.P. Efficiency of epibulbary anesthesia in outpatient cataract and glaucoma surgery // Modern technologies of cataract surgery: coll. scientific. works. M., 2002. P. 21-28

2. Bakunina N.A., Ivanov I.L. Efficient method of local anesthesia in ophthalmology // VIII All-Russian Scientific and practical conference with Int. participation "Fyodorov's Readings - 2009": coll. scientific articles. M., 2009. P. 322-323.

3. Benefits of non-injection anesthesia in an outpatient eye surgery / Cardanova L.O. // Modern technologies of cataract surgery: coll. scientific. works. M., 2002. P.155-161.

4. Canavan K.S., Dark A., Garrioch M.A. Sub-Tenon's administration of local anaesthetic: a review of the technique // Br. J. Anaesth. 2003. Vol. 17. P. 1003-1107.

5. Topical anaesthesia for cataract surgery with photoemulsification: lidocain 2% versus ropivacaine 1%: preliminary results / Lo Martire N. // Minerva Anaesthesiol. 2002. Vol. 68. P. 529-535.

6. Galenko-Yaroshevsky P.A., Lisitsyna N.P., Takhchidi H.P. Activity of inocaïne combination with visitone -PEG under surface anesthesia method // Kuban Scientific Medical Journal. 2009. № 2. P. 66-69.

7. Membranotropic activity of the compound RU-1275 with anesthetic properties and its mixture with visitone- PEG / Galenko- Yaroshevsky A.P. // *Reviews on clin. farmacol. and remedy therapy*. 2011. V. 9, № 2. P. 42-50.
8. *Laboratory animals. Breeding, keeping, use in the experiments/ Zapadnyuk I.P.* Kiev: Vishcha School, 1983. 381 p.
9. Karkishchenko N.N. *Laboratory animals (Guidance)*. M., 2003. 138 p.
10. Valette G. *Sur quelquesbenzhydrylaminesalcoxyeesetmalogenees.* / / *Etude chimiqueetpharmaco-dynamique*. Paris, 1926.