

УДК 615.211.099–06:[611.91+611.93]:591.4

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ НЕОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ В ОБЛАСТЬ ГОЛОВЫ И ШЕИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА****И. О. Походенько-Чудакова<sup>1</sup>, Е. В. Максимович<sup>2</sup>, С. Ф. Кураленя<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск<sup>2</sup>Белорусский Сотрудничающий Центр Европейской Ассоциации черепно-челюстно-лицевой хирургии, г. Минск<sup>3</sup>Минский консультативно-диагностический центр

Целью работы было изучение возможных патологических изменений (хронической токсичности) макроорганизма при повторных введениях местных анестетиков в терапевтических дозах. Были сформированы три серии лабораторных животных. В 1 серии — 16 особей, которым вводили 2 % раствор лидокаина гидрохлорида. Во 2 серии — 5 особей, в 3 — 17 особей, которым вводили 4 % раствор артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200000 разных производителей. Выполняли 5 введений, через 3–4 дня. Результаты позволяют сделать вывод, что повторные введения местных анестетиков могут приводить к развитию хронической токсичности, что диктует необходимость дальнейших исследований с целью разработки методов профилактики и прогнозирования развития подобных побочных токсических эффектов.

Ключевые слова: хроническая токсичность, анестетики.

**RESULTS OF THE STUDY OF CHRONIC TOXICITY IN THE REPEATED APPLICATION OF LOCAL ANESTHETIC AGENTS INTO THE REGIONS OF HEAD AND NECK IN EXPERIMENT****I. O. Pokhodenko-Chudakova<sup>1</sup>, E. V. Maksimovich<sup>2</sup>, S. F. Kuralenya<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Belarussian State Medical University, Minsk<sup>2</sup>Belarussian Cooperative Center of European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Minsk<sup>3</sup>Minsk Consultative Diagnostic Center

The aim of the work was to study the possible pathological changes (in chronic toxicity) of a macroorganism in the repeated introduction of local anesthetic agents in therapeutic doses. We singled out three series of laboratory animals. 16 animals formed the first series and were treated with 2-percent solution of lidocaine hydrochloride. The second series included 5 animals, the third series — 17 animals who were treated with 4-percent solution of articaine hydrochloride with adrenaline 1:200000 from different producers. We performed 5 injections every 3–4 days. The achieved results made it possible to make a conclusion that the repeated introductions of the local anesthetic agents could provoke the development of chronic toxicity which required further research aimed at the determination of the prophylaxis methods and prediction for the development of the similar toxic side effects.

Key words: chronic toxicity, anesthetic agents.

**Введение**

Обезболивание стоматологических манипуляций было и продолжает оставаться одним из наиболее актуальных вопросов в стоматологии [1, 9]. Эффективность и безопасность местной анестезии во многом определяется не только качеством анестетика, но и общим состоянием пациента, индивидуальной общей резистентностью его организма, а также наличием сопутствующих заболеваний [6, 14].

В настоящее время участились сообщения о неадекватной реакции пациентов на повторное введение местных анестетиков при проведении амбулаторных хирургических вмешательств стоматологом-хирургом. При этом фармакокинетика и фармакодинамика используемых специалистами местных анестетиков не предполагали развития хронической токсичности при повторном введении через временные интервалы, превышающие период полувыведения данных лекарственных средств.

Следует обратить внимание на тот факт, что как в странах СНГ, так и во всем мире отмечается тенденция к старению населения [13]. Так, в Европейском статистическом обзоре за 2010 г. имеются сведения, что к 2030 г. доля населения 65 лет и старше в Республике Беларусь составит 19 %. По данным на 2009 г. этот показатель равнялся 14,1 %. Стоматологический статус населения в целом в настоящее время делает значительной в количественном отношении группу пациентов, которым требуются неоднократные введения местных анестетиков при санации полости рта по ортопедическим показаниям. Таким пациентам местные анестетики применяются неоднократно, как правило, через 2–3 дня. Кроме того, подавляющее большинство упомянутых пациентов относятся к старшей возрастной группе, в которой заболеваемость патологией сердечно-сосудистой системы составляет 15,41 % [8]. При этом 12 % (77,8 % из группы сердечно-сосудистой

патологии) приходится на долю артериальной гипертензии [10]. По данным стоматологического отделения УЗ «5-я поликлиника» г. Минска, на прием к врачу-стоматологу в течение года обращаются 87 % пациентов с артериальной гипертензией, чей возраст превышает 50 лет, 56,4 % — старше 60 лет. Следует также отметить, что у данной группы пациентов резко увеличивается риск развития общих осложнений при случайном внутрисосудистом введении анестетика, что обуславливает обязательное проведение аспирационной пробы и медленное (1 мл/мин) введение раствора [5, 11]. По данным А. Ф. Бизяева и соавт. (2002), от 30 до 76 % пациентов, обращающихся к стоматологу, страдают соматическими заболеваниями [7]. В то же время известно, что указанные факты могут способствовать развитию хронической токсичности лекарственных средств [3].

Все изложенное диктует необходимость экспериментального исследования данного вида осложнений местной анестезии и разработки новой системы профилактики и прогнозирования их развития.

#### **Цель работы**

Изучение возможных патологических изменений (хронической токсичности) макроорганизма при повторных введениях местных анестетиков в терапевтических дозах.

#### **Объекты и методы**

Для изучения хронической токсичности были выбраны анестезирующие средства, наиболее часто используемые в повседневной стоматологической практике в учреждениях здравоохранения: 2 % раствор лидокаина гидрохлорида и 4 % раствор артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200 000.

В качестве экспериментальной модели были выбраны белые лабораторные мыши, альбиносы. Выбор был обусловлен тем, что по данным специальной литературы именно эти животные используются для определения токсичности химических веществ при стандартизации фармакологических препаратов [15]. В процессе проведения исследований была учтена возможность влияния на результаты гормональных колебаний, в связи с чем в эксперимент включали только половозрелых самцов с массой тела 22–35 г. Все животные были получены из питомника Центральной научно-исследовательской лаборатории УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Перед экспериментом животные прошли двухнедельный карантин и содержались на стандартном рационе вивария. Экспериментальные исследования выполняли в соответствии с требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными [4].

Терапевтические дозы местных анестетиков рассчитывались на единицу массы тела исходя из данных клинической фармакологии [2].

Были сформированы три серии лабораторных животных. Всем животным анестетики вводились из расчета 50 мг/кг массы тела в поднижнечелюстную область (вариант выполнения мандибулярной анестезии внеротовым поднижнечелюстным доступом). В 1 серии было 16 особей, которым вводили 2 % раствор лидокаина гидрохлорида. Во 2 серии наблюдали 5 особей, в 3 — 17 особей, которым вводили 4 % раствор артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200000 разных производителей. Было выполнено по 5 введений, осуществляемых каждые 3–4 дня, после чего животные были выведены из эксперимента.

В контрольную серию вошли 4 здоровых половозрелых самца. Данные животные каким-либо воздействиям не подвергались.

В процессе исследования изучались поведенческие реакции экспериментальных животных на введение лекарственных средств, отмечались токсические влияния на центральную нервную систему (ЦНС): судорожные явления, вялость, явления гемипареза или парепареза, гиперактивность. Регистрировали наличие одышки. Фиксировали факты летальности.

У погибших и выведенных из эксперимента особей, в том числе и контрольной серии, проводили забор паренхиматозных органов на патоморфологическое исследование на каждом из этапов выполнения эксперимента. Полученный материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, проводили по стандартной схеме через спирты восходящей крепости и заключали в гистомикс. Изготовленные серийные гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином с последующим заключением в бальзам [12]. Изготовленные гистологические препараты подверглись тщательному изучению с использованием световой микроскопии.

#### **Результаты**

Летальность после введения составила в 1 серии — 6 (37,5 %) особей, во 2 — 3 (60 %), в 3 серии — 4 (23,53 %). Причем в 1 и 2 сериях летальность отмечалась в течение 5 минут после введения препарата с выраженными явлениями гемипареза на стороне введения, без судорожных явлений, в отдельных наблюдениях «на игле», что можно было расценить как результат внутрисосудистого введения. В 3 серии было 2 (11,77 %) факта летальности в течение суток после введения. Кроме того, у животных 3 серии были зарегистрированы явления гиперактивности и гиперактивности, а также агрессивность отдельных особей. У всех экспериментальных животных констатировалась одышка с участием в дыхании вспомогательной мускулатуры.

При патоморфологическом исследовании особей серии контроля в печени определялись эктазия и умеренное полнокровие сосудов центральных и портальных трактов. При исследовании почек отмечалось обычное гистологическое строение.

По результатам патоморфологического исследования в 1 серии в печени экспериментальных животных наблюдаются при 1 и 2 введении препарата умеренный паренхиматозный и интерстициальный отек, мелкие очаги некроза гепатоцитов, преимущественно, центрлобулярно и возле центральных вен с перифокальной клеточной воспалительной реакцией. В единичных портальных трактах констатируется скудная воспалительная реакция и слабый холестаза. После 5 введений у особей 1 серии в отдельных препаратах печени наблюдается слабо выраженный ядерный полиморфизм и мелкие очаги некроза гепатоцитов с перифокальной воспалительной реакцией (в инфильтрате отмечено большое число эозинофилов), скудная воспалительная инфильтрация в отдельных портальных трактах, резко выраженный, преимущественно внутрипротоковый холестаза. В других препаратах печени воспалительная реакция в портальных трактах была более выражена, определялась во всех портальных трактах. Отмечалась также воспалительная инфильтрация вокруг центральных вен. Воспалительный инфильтрат был представлен преимущественно лимфоцитами с примесью небольшого количества эозинофилов и единичных нейтрофилов. Мелкие очаги некроза гепатоцитов были более многочисленные. В отдельных ядрах отмечались эозинофильные внутриядерные включения. В 1 серии при патоморфологическом исследовании в почках после 1–2 введений определялась эктазия и полнокровие сосудов юкстамедуллярной зоны, диапедезные и мелкоочаговые кровоизлияния, неравномерное полнокровие клубочков, единичные мелкие, преимущественно периваскулярные, круглоклеточные инфильтраты. После 5 введений в части препаратов регистрировалось нерезко выраженное полнокровие с единичными диапедезными кровоизлияниями, неравномерное полнокровие клубочков. В других препаратах отмечалось неравномерное полнокровие клубочков, дистрофические изменения канальцевого эпителия и мелкие многочисленные круглоклеточные инфильтраты в интерстиции. В третьих препаратах — число инфильтратов и размеры их были больше, констатировались клубочковые сосудистые нарушения (мукоидное и фибриноидное набухание).

Во 2 серии при патоморфологическом исследовании печени после 1–2 введений определялась эктазия и умеренное полнокровие центральных и портальных вен, мелкие множественные очажки некроза гепатоцитов с периваскулярной воспалительной инфильтрацией (лимфоциты, макрофаги, единичные нейтрофилы и эозинофилы). Присутствовали нерезко выраженные воспалительные изменения и слабый холестаза в отдельных портальных трактах, а также слабо выраженная среднекапельная жировая дистрофия гепатоцитов и отек синусоидов. После 5 введений

выявлялось полнокровие, отек синусоидов, мелкие немногочисленные некрозы гепатоцитов с воспалительной инфильтрацией, васкулиты и мелкие периваскулярные, воспалительные инфильтраты единичных центральных вен, портальный и перипортальный холестаза и скудные периваскулярные инфильтраты во многих портальных трактах, а также очаговый центрлобулярный холестаза и увеличение ядер гепатоцитов. При изучении почек у особей 2 серии после 1–2 введений препарата регистрировалась эктазия и полнокровие сосудов на границе коры и мозгового слоя. Отмечались немногочисленные диапедезные кровоизлияния, неравномерное полнокровие клубочков. В одной из почек — периваскулярный очажок круглоклеточной инфильтрации в интерстиции. После 5 введений было выявлено умеренно выраженное полнокровие коры и мозгового слоя.

У особей 3 серии при патоморфологическом исследовании печени после 1–2 введений определялось полнокровие и расширение сосудов, нерезко выраженный, преимущественно перипортальный холестаза, единичные мелкие очажки некроза гепатоцитов с перифокальной воспалительной реакцией, воспалительная инфильтрация единичных портальных трактов от слабой до умеренной. После 5 введений препарата констатировался слабый ядерный полиморфизм, немногочисленные мелкие очажки некроза гепатоцитов с перифокальной воспалительной реакцией, скудная воспалительная инфильтрация единичных портальных трактов, слабый перипортальный и центрлобулярный холестаза. В некоторых препаратах отмечалось большее число очагов некроза и они были крупнее. Воспалительная инфильтрация портальных трактов была выражена слабо, но определялась в значительном их числе. Скудные воспалительные инфильтраты локализовались возле единичных центральных вен. При исследовании почек после 1–2 введений анестетика наблюдалось умеренное полнокровие. После 5 введений в отдельных препаратах в собирательных трубках присутствовали очажки петрификации и уплотненные эозинофильные массы. В других препаратах выявлялись мелкие единичные, преимущественно периваскулярные, круглоклеточные инфильтраты в интерстиции.

Из полученных результатов очевидно, что частые повторные введения местных анестетиков не всегда безопасны для организма. Значительную частоту токсических проявлений со стороны ЦНС можно объяснить, во-первых, особенностями иннервации и васкуляризации головы и шеи, во-вторых, нарушением техники введения анестетика (при введении в сосуд). Гепатотоксическое действие лидокаина может объясняться фармакокинетикой и фармакодинамикой данного препарата. Известно, что 70 % всосавшегося препарата подвергается биотрансформации при

первом прохождении через печень, а 90–95% его дозы метаболизируется в печени микросомальными оксидазами путем окислительного М-дезалкилирования аминогруппы, гидроксирования кольца, расщепления амидной связи и конъюгации. Образующиеся метаболиты (моноэтилглицинксилидин и глицинксилидин) частично сохраняют активность и оказывают токсическое действие. Причем моноэтилглицинксилидин способен вызывать судороги, а глицинксилидин — угнетать ЦНС. Эти соединения обладают ганглиоблокирующим эффектом, влияют на кровяное давление и сердечную деятельность. Кроме того, без вазоконстриктора лидокаин расширяет сосуды, быстро всасывается, что увеличивает риск побочных эффектов и укорачивает действие препарата. Наши исследования будут продолжены с целью разработки методов профилактики побочных токсических эффектов при частых повторных введениях местных анестетиков.

### Вывод

Анализ проведенных исследований позволяет сделать вывод, что повторные введения местных анестетиков могут приводить к развитию хронической токсичности. Это диктует необходимость проведения дальнейших исследований с целью разработки методов профилактики и прогнозирования развития подобных побочных токсических эффектов.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анисимова, Е. Н. Клиническое обоснование выбора средств для местного обезболивания при амбулаторных стоматологических вмешательствах: автореф. дис. ... канд. мед. наук:

14.00.21 / Е. Н. Анисимова; Московский медицинский стоматологический институт. — М., 1998. — 32 с.

2. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия» / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. — М.: Литтерра, 2005. — 288 с.

3. Гажва, С. И. Методы обезболивания в стоматологии при сердечно-сосудистых заболеваниях / С. И. Гажва, В. В. Пичугин, В. В. Соколов. — Н. Новгород: НГМА, 2008. — 124 с.

4. Денисов, С. Д. Требования к научному эксперименту с использованием животных / С. Д. Денисов, Т. С. Морозкина // Здравоохранение. — 2001. — № 4. — С. 40–42.

5. Маламед, С. Ф. Аллергические и токсические реакции на местные анестетики / С. Ф. Маламед // Клиническая стоматология. — 2004. — № 4. — С. 26–30.

6. Маламед, С. Ф. Возможные осложнения при местном обезболивании / С. Ф. Маламед // Клиническая стоматология. — 2000. — № 1. — С. 23–26.

7. Обезболивание в условиях стоматологической клиники / А. Ф. Бизяев [и др.]. — М.: ГОУ ВУМНЦ МЗ РФ, 2002. — 144 с.

8. Основные заболевания сердечно-сосудистой системы и тактика стоматолога при их лечении / Л. П. Егорова [и др.]. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2002. — 66 с.

9. От новокаина к артикаину (к 100-летию синтеза новокаина) / С. А. Рабинович, [и др.]. — М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2005. — 248 с.

10. Профилактика неотложных состояний на амбулаторном стоматологическом приеме с использованием рефлексотерапии / И. О. Походенько-Чудакова [и др.]. // Сб. науч. работ «Труды молодых ученых». — Минск, 2004. — С. 110–114.

11. Процаев, К. И. 140 тезисов об артериальной гипертензии / К. И. Процаев, А. Н. Ильницкий. — Минск, 2003. — С. 104.

12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хибриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.

13. Столяренко, П. Ю. Местная и общая анестезия в геронтостоматологии / П. Ю. Столяренко, В. В. Кравченко. — Самара: СамГМУ, Самарский научный центр РАН, НИИ «Международный центр по проблемам пожилых», 2000. — 196 с.

14. Шугайлов, И. А. Обезболивание и неотложная помощь пациентам в стоматологической практике: лекции / И. А. Шугайлов. — М.: РМАПО, 2003. — 162 с.

15. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous lidocaine with tolerance to articaine: confirmation by in vivo and in vitro tests / A. J. Bircher [et al.] // Contact Dermatitis. — 1996. — Vol. 34, № 6. — P. 387–389.

Поступила 17.06.2011

УДК 616.314.163–089.27–06:616.833.156.6

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЯТРОГЕННОГО ТОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ N. ALVEOLARIS INFERIOR В УСЛОВИЯХ КЛИНИКИ И ЭКСПЕРИМЕНТА

И. О. Походенько-Чудакова<sup>1</sup>, К. В. Вилькицкая<sup>2</sup>, С. Р. Крыжевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

<sup>2</sup>8-я городская поликлиника, г. Минск

Цель работы — на основании клинических и экспериментальных данных определить тактику и сроки проведения хирургического лечения при токсических повреждениях нижнего альвеолярного нерва. В клинике обследовано 7 пациентов с токсическим повреждением нижнего альвеолярного нерва, развившимся в результате эндодонтического лечения жевательной группы зубов. В эксперименте наблюдали 37 кроликов. Из них 25 животных составили опытную серию, а 12 — контрольную. При выведении пломбировочного материала в нижнечелюстной канал следует в сроки до 21 суток удалить инородное тело для предупреждения необратимых морфофункциональных изменений в N. alveolaris inferior, а также с целью профилактики развития гнойно-воспалительных осложнений в костной ткани нижней челюсти и предупреждения стойкого болевого синдрома в отдаленном периоде.

**Ключевые слова:** нижний альвеолярный нерв, ятрогенные повреждения нерва.

## RESULTS OF IATROGENIC TOXIC INJURIES OF N. ALVEOLARIS INFERIOR IN CLINICAL AND EXPERIMENTAL CONDITIONS

I. O. Pokhodenko-Chudakova<sup>1</sup>, K. V. Vilkitskaya<sup>2</sup>, S. R. Kryzhevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarussian State Medical University, Minsk

<sup>2</sup>Municipal Polyclinic No.8, Minsk

The aim of the work was to determine the method and terms of the surgical treatment for toxic injuries of inferior alveolar nerve according to the clinical and experimental indices. We examined 7 patients with a toxic injury of