

Н.В. Кудряшов,  
к.б.н., старший преподаватель кафедры фармакологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, старший научный сотрудник НИИ фармакологии им. В.В. Закусова

## Комбинированные инъекционные лекарственные формы артикаина: основные заблуждения

В настоящее время на рынке РФ для местного обезболивания в стоматологии используется большое количество лекарственных препаратов. Одним из самых распространенных является анестетик на основе артикаина. Это местный анестетик группы амидов. Обладает очень хорошей диффузионной способностью в тканях. Артикаин имеет низкую  $pK_a$  (7,8), поэтому он хорошо гидролизуется в тканях и действует быстро (1–4 мин). Используется для инфильтрационной и проводниковой анестезии. Низкая токсичность данной молекулы позволяет использовать 4% раствор, имеющий высокую анестезирующую активность, что и обеспечивает возможность применения препаратов артикаина у детей, пожилых и беременных.

Несмотря на то что препарат артикаинового ряда применяется длительное время в мировой практике, существует ряд

расхожих мнений об эффективности и безопасности артикаина, применяемого в стоматологической практике.

Для того чтобы прояснить ситуацию, мы задали ряд вопросов Кудряшову Никите Викторовичу, кандидату биологических наук, старшему преподавателю кафедры фармакологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, старшему научному сотруднику НИИ фармакологии им. В.В. Закусова.

Добрый день, Никита Викторович! Мы получаем вопросы от врачей-стоматологов, которые хотят разобраться в составе лекарственного препарата, его безопасности, дозировках, применяемых для анестезии. Давайте ответим на эти вопросы с точки зрения фармакологии.

**Синтетический аналог адреналина может содержаться в лекарственных препаратах местных анестетиков для стоматологии в виде двух солей: адреналина (эпинефрина) гидрохлорида или адреналина (эпинефрина) гидротартрата. Гидротартрат — соль винной кислоты, после применения которой пациенту не рекомендуется управлять транспортными средствами. Так ли это?**

Данное заявление не имеет под собой каких-либо научных обоснований.

Во-первых, адреналина (эпинефрина) гидротартрат является наиболее используемой солевой формой адреналина с качеством, регламентируемым ведущими зарубежными фармакопеями: Европейской фармакопеей и Фармакопеей США.

Ни в одной из зарубежных фармакопеей качество адреналина гидрохлорида не прописано! Адреналина гидротартрат в комбинации с артикаином успешно применяется в США и Европе в составе комбинированных инъекционных лекарственных форм, выпускаемых под известными торговыми брендами «Septocaine», «Zocaine», «Septanest», что подчеркивает высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость этой комбинации.

В России зарегистрированы и применяются препараты артикаина в комбинации как с адреналина гидрохлоридом (8 препаратов), так и адреналина гидротартратом (17 препаратов), в том числе всемирно известных производителей.

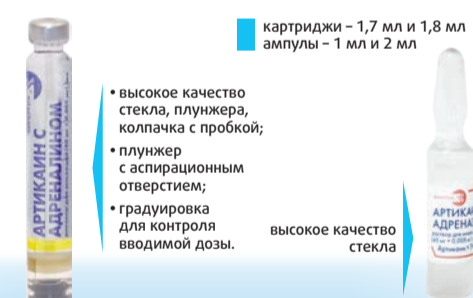
Во-вторых, соли винной кислоты используются во многих инъекционных и пероральных лекарственных препаратах. Винная кислота (диоксиянтарная) — двухосновная оксикислота — получила свое название потому, что впервые была получена как побочный продукт в винодельческой промышленности, хотя к вину и спирту совершенно никакого отношения не имеет. Основным свойством винной кислоты является ее антиоксидантная активность. В незначительных количествах она не только безопасна для человека, но и оказывает положительное действие на организм. Винная кислота является жизненно необходимой для человека. Суточная потребность в винной кислоте составляет для женщин — 13–15 мг, для мужчин — 15–20 мг, для детей — от 5 до 12 мг. Винная кислота в огромных количествах содержится в фруктах и является природным антиоксидантом, который улучшает обменные процессы в организме. Соли винной кислоты называют тартратами.

Основное назначение тартратной составляющей в соли адреналина гидротартрата — повышение растворимости и дополнительная стабилизация молекулы адреналина, который сам по себе плохо растворим в холодной воде и легко окисляется под действием внешних факторов. И только для этого.

Ввиду плохой растворимости в холодной воде и высокой способности адреналина к окислению (разлагается на воздухе под воздействием кислорода и света) его применение в медицине возможно только в виде соли —

## СОВРЕМЕННЫЕ АНЕСТЕТИКИ РОССИЙСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

### АРТИКАИН С АДРЕНАЛИНОМ



картриджи – 1,7 мл и 1,8 мл  
ампулы – 1 мл и 2 мл

- высокое качество стекла, плунжера, колпачка с пробкой;
- плунжер с аспирационным отверстием;
- градуировка для контроля вводимой дозы.

высокое качество стекла

Содержание артикаина	<b>40 мг/мл</b>
Содержание эпинефрина	<b>0,005 мг/мл</b>
Время наступления эффекта	<b>от 1 до 3-х минут</b>
Время эффективной анестезии	<b>НЕ МЕНЕЕ 45 МИНУТ</b>
Эффективность в хирургии	<b>99,9%</b>
Эффективность в терапии	<b>98,5%</b>
Не содержит парабенов	

Показания к применению комбинации артикаина (40 мг/мл) и эпинефрина (0,005 мг/мл)

Инфильтрационная и проводниковая анестезия в стоматологии:

- плановые вмешательства, такие как несложное удаление одного или нескольких зубов, обработка кариозных полостей, obtachивание зубов перед протезированием.

Оптимальный состав препаратов:

Благодаря наличию эпинефрина (адреналина) в препаратах Артикаин с адреналином форте и Артикаин с адреналином пролонгируется действие лекарственного средства, снижается риск возникновения кровотечений в области хирургического вмешательства.

Минимум побочных эффектов:

Эпинефрин (адреналин) препятствует излишней абсорбции артикаина и развитию его побочных эффектов. Вследствие низкого содержания эпинефрина (адреналина) в препаратах его действие на сердечно-сосудистую систему незначительно: почти не отмечается повышение артериального давления и увеличение числа сердечных сокращений. Применение препаратов Артикаин с адреналином форте и Артикаин с адреналином не задерживает процесс заживления операционной раны и сводит к минимуму возможность развития осложнений.

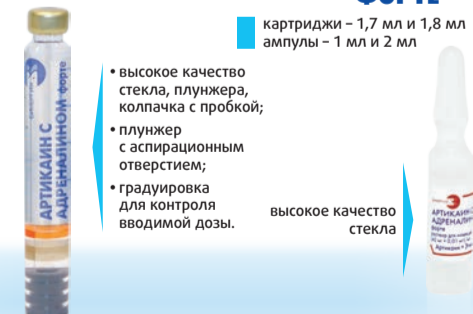
- безопасное применение у пациентов группы риска;
- возможно применение в детском возрасте (у детей старше 4 лет);
- препараты характеризуются хорошей тканевой переносимостью и минимальным сосудосуживающим действием;
- активные вещества в минимальной степени проникают через плацентарный барьер, практически не выделяются с грудным молоком.

Показания к применению комбинации артикаина (40 мг/мл) и эпинефрина (0,01 мг/мл)

Инфильтрационная и проводниковая анестезия в стоматологии:

- инфильтрационная и проводниковая анестезия в стоматологии;
- при травматических вмешательствах и при необходимости выраженного гемостаза или улучшения визуализации операционного поля;
- стоматологические операции на слизистой оболочке или костях, требующие создания условий более выраженной ишемии;
- операции на пульпе зуба (ампутация или экстирпация);
- удаление сломанного зуба (остеотомия) или зуба, пораженного апикальным пародонтитом;
- продолжительные хирургические вмешательства, чрескостный остеосинтез;
- экзцизия кист;
- вмешательства на слизистой оболочке десны;
- резекция верхушки корня зуба

### АРТИКАИН С АДРЕНАЛИНОМ ФОРТЕ



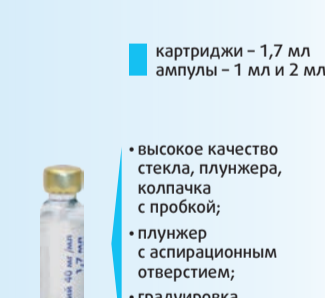
картриджи – 1,7 мл и 1,8 мл  
ампулы – 1 мл и 2 мл

- высокое качество стекла, плунжера, колпачка с пробкой;
- плунжер с аспирационным отверстием;
- градуировка для контроля вводимой дозы.

высокое качество стекла

Содержание артикаина	<b>40 мг/мл</b>
Содержание эпинефрина	<b>0,01 мг/мл</b>
Время наступления эффекта	<b>от 1 до 3-х минут</b>
Время эффективной анестезии	<b>НЕ МЕНЕЕ 75 МИНУТ</b>
Эффективность в хирургии	<b>99,9%</b>
Эффективность в терапии	<b>98,5%</b>
Не содержит парабенов	

### АРТИКАИН



картриджи – 1,7 мл  
ампулы – 1 мл и 2 мл

- высокое качество стекла, плунжера, колпачка с пробкой;
- плунжер с аспирационным отверстием;
- градуировка для контроля вводимой дозы.

высокое качество стекла

Содержание Артикаина	<b>40 мг/мл</b>
Время наступления эффекта	<b>от 1 до 3-х минут</b>
Время эффективной анестезии	<b>НЕ МЕНЕЕ 20 МИНУТ</b>
Эффективность в хирургии	<b>99,9%</b>
Эффективность в терапии	<b>98,5%</b>
Не содержит проаллергенов и консервантов (парабены, сульфиты, ЭДТА)	

Препарат выбора в стоматологической практике:

- не содержит эпинефрин (адреналин);
- не содержит сульфиты;
- обладает сильным обезболивающим действием, превышающим действие новокаина в 6 раз, лидокаина в 3 раза и мепивакаина в 1,5 раза;
- менее токсичен, чем другие анестетики, в связи с тем, что почти полностью связывается с белками плазмы крови (95%);
- возможно использование при лечении беременных и кормящих матерей. В меньшей степени, чем другие анестетики, проникает через плаценту, не оказывает действия на плод при любой технике применения и дозе. Практически не попадает в грудное молоко. В период лактации нет необходимости прерывать кормление грудью;
- быстро инактивируется в организме (период полувыведения составляет около 25 минут), что является причиной его низкой токсичности, возможны повторные введения препарата

Показания к применению артикаина в дозировке 40 мг/мл:

Инфильтрационная и проводниковая анестезия при стоматологических операциях:

- для коротких процедур у пациентов, у которых применение эпинефрина не допустимо (например, при сердечно-сосудистых заболеваниях);
- при необходимости введения небольших объемов препарата (в области передних зубов, неба);
- у пациентов с аллергической реакцией на сульфиты (возможно использование при сопутствующей бронхиальной астме).

Препарат оптимален при работе с пациентами с аллергологическим анамнезом, в геронтологической и детской стоматологии (для детей старше 4 лет).

АРТИКАИН  
срок годности 3 года — картриджи и ампулы.  
Регистрационное удостоверение ЛСР-008522/10 от 23.08.2010

АРТИКАИН С АДРЕНАЛИНОМ  
срок годности 2,5 года — картриджи; 3 года — ампулы.  
Регистрационное удостоверение ЛП-001943 от 20.12.2012

АРТИКАИН С АДРЕНАЛИНОМ ФОРТЕ  
срок годности 2,5 года — картриджи; 3 года — ампулы.  
Регистрационное удостоверение ЛСР-008523/10 от 23.08.2010

гидротартрата или гидрохлорида. Адреналина гидрохлорид получают непосредственно в растворе, используя расчетные стехиометрические количества адреналина основания и соляной кислоты. Или того же значительно более стойкого адреналина гидротартрата и соляной кислоты. Именно поэтому субстанция адреналина (эпинефрина) гидрохлорида не описана ни в одном нормативном документе, регламентирующем качество лекарственных средств, включая все известные фармакопеи.

В-третьих, неуместно рассуждать о системных побочных эффектах (тем более центральных) при местном применении стоматологических анестетиков, содержащих адреналина (эпинефрина) гидротартрат, аргументируя это свойствами тартратовой составляющей.

О положительных свойствах винной кислоты уже было сказано выше.

Если этого недостаточно, то в качестве аргумента могу сказать, что сейчас винная кислота широко применяется в различных отраслях промышленности. Например в пищевой промышленности это добавка Е334. Благодаря ее антиоксидантным свойствам увеличивается срок годности продуктов питания. Присутствует она в кондитерских изделиях, фруктовом желе, джемах, соках и напитках. Содержание винной кислоты в виноградном соке может достигать 13,0 г/л (в среднем — 10,0 г/л), т.е., выпивая стакан сока объемом 250 мл, в организм поступает 2,5 г винной кислоты. Содержание эпинефрина гидротартрата (в пересчете на 100% вещество) в препарате «Артикаин с адреналином форте» составляет 0,018 мг (в пересчете на эпинефрин — 0,01 мг), следовательно, содержание тартрата в картридже объемом 1,8 мл составляет приблизительно 0,014 мг [при введении максимальной дозы — 12,5 мл (7 картриджей) препарата содержание тартрата составляет 0,1 мг].

Да, на самом деле, в инструкциях по применению стоматологических анестетиков указано, что решение о том, когда пациент после стоматологического вмешательства сможет вернуться к управлению транспортными средствами и занятиям другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, принимается врачом индивидуально.

Прошу обратить внимание, что эта фраза имеется и в инструкциях по применению препаратов артикаина, содержащих эпинефрин и не содержащих эпинефрин вообще (ни в виде гидрохлорида, ни в виде гидротартрата!).

На самом деле, исключительно психоэмоциональный стресс, перенесенный пациентом при ожидании и непосредственно во время оперативного вмешательства, оказывает влияние на концентрацию внимания и быстроту реакций после перенесенных стоматологических манипуляций.

**Верно ли, что в связи с разницей в относительной молекулярной массе эпинефрина гидрохлорида и гидротартрата (333,3 у гидротартрата и 219,66 у гидрохлорида), гидротартрат для достижения терапевтического эффекта требуется использовать в большей дозе?**

По действию адреналина гидротартрат не отличается от адреналина гидрохлорида. Очевидно, что в данном случае неверно трактовано понятие «молекулярная масса». Молекулярная масса — сумма масс атомов, входящих в состав данной молекулы и необходимая для идентификации химических соединений, а также характеристики размеров молекулы относительно пор биологических мембран. Данный показатель никак не влияет на количество адреналина (эпинефрина) основания, входящего в состав лекарственного препарата и обуславливающего фармакологическую активность препарата.

Именно содержание адреналина в любой из солей определяют (фармакопейными методами количественного определения) в пересчете на бессолевую форму — адреналин-основание. Во время количественного химического определения адреналин выделяют из соли в виде основания (чистого адреналина), после чего проводят определение его количества (согласно Европейской фармакопее и Фармакопеи США).

Значение молекулярной массы учитывается только при производстве препарата в момент расчета загружаемых количеств эпинефрина гидротартрата, чтобы обеспечить необходимое количество фармакологически активной части — адреналина (эпинефрина) в препарате.

Именно по этим причинам в инструкции к лекарственному средству указывают массу соли и количество

адреналина в пересчете на основание, т.е. «чистый» адреналин.

К слову, количество адреналина гидрохлорида, указываемое производителями артикаиновых препаратов с адреналина гидрохлоридом (0,006 мг/мл или 0,012 мг/мл), вообще цифра искусственная, так как эпинефрина гидрохлорид не существует в виде субстанции (порошка)!

Если внимательно ознакомиться с инструкциями к комбинированным лекарственным формам артикаина с адреналином, то можно увидеть, что содержание адреналина в виде основания как для гидротартрата, так и для гидрохлорида эквивалентно 0,005 мг/мл (1:200 000) и 0,010 мг/мл (1:100 000), что исключает необходимость изменения режима дозирования.

Сейчас многие производители препаратов артикаина с адреналином, чтобы снять этот часто задаваемый вопрос о необходимости какого-то не имеющего под собой основания пересчета, указывают в нормативной документации, в том числе и инструкции по медицинскому применению препаратов, только содержание артикаина (эпинефрина) основания. При этом становится абсолютно неважным, в виде какой соли в препарате содержится эпинефрин, гидрохлорида или гидротартрата. Минздрав РФ это поддерживает и абсолютно правильно.

Исходя из приведенных данных следует, что для достижения терапевтического эффекта препаратов артикаина, содержащих эпинефрина гидротартрат, не требуется использовать их в большей дозе.

**pH раствора артикаина с адреналином, производимого компанией «Бинергия», находится в диапазоне от 2,7 до 5,2, в то время как у некоторых других производителей pH раствора 5,3 с небольшой погрешностью. Известно, что более высокие значения pH раствора местного анестетика способствуют более качественной местной анестезии. Так ли это?**

Действительно, pH раствора местного анестетика имеет важное значение, поскольку влияет на скорость наступления анестезии. При кислых значениях pH молекула местного анестетика находится в ионизированном состоянии, в котором местный анестетик не способен проникать через клеточные мембраны. Переход в неионизированное состояние, необходимое для преодоления клеточных мембран, происходит после введения препарата в ткани под действием буферных систем организма и требует времени, что объясняет некоторую задержку между введением анестетика и началом анестезии. Кроме того, кислые значения pH раствора местного анестетика могут вызывать болевые ощущения в месте введения.

Качество растворов артикаина с эпинефрином (не важно, гидрохлорид это или гидротартрат) регламентируется монографией Фармакопеи США и нормативными документами, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации на все препараты артикаина с адреналином. Согласно этим документам, допустимое значение pH препаратов находится в диапазоне от 2,7 до 5,2. Соответствие pH раствора местного анестетика этим значениям подтверждает качество данного препарата, регламентированное на государственном уровне в США, странах Европы и Российской Федерации.

Повышение pH раствора местного анестетика до 5,0–6,0 не будет оказывать существенного влияния ни на скорость наступления анестезии, ни на болезненность инъекции, поскольку pH все равно остается в пределах кислых значений (pH < 7,0). В то же время существуют клинически доказанные способы достижения этих характеристик. Однако для этого недостаточно просто повысить pH раствора местного анестетика, необходимо предварительное смешивание раствора местного анестетика с буферным раствором (способным удерживать pH в заданном диапазоне, например, бикарбонат натрия) для достижения pH > 7,0 близкого к физиологическим значениям 7,35–7,45. Сейчас такой подход не приобрел широкой популярности, поскольку увеличивает стоимость препарата и повышает ответственность врача за смешивание двух растворов в стерильных условиях.

Дополнительно могу сказать, что сразу после приготовления pH препарата у всех производителей находится на верхнем пределе (5,2), а далее, в процессе хранения, pH начинает снижаться, так как со временем происходит закисление раствора. Однако это никак не влияет на эффективность и безопасность препарата.

Относительно болевых ощущений следует учесть то, что абсолютно безболезненное введение иглы в десну или небо можно достичь только при применении дополнительных средств анестезии (спреи, гели, содержащие лидокаин, и т.д.).

**pKa молекулы артикаина 7,4. Как изменится это значение в 4% растворе?**

Никак не изменится, так как это характеристика кислотно-основных свойств молекулы, которая называется несколько сильной органической кислотой является артикаин. pH раствора артикаина гидрохлорида составляет 4,2–5,2 согласно Фармакопеи США. С учетом добавления к артикаину адреналина гидротартрата и вспомогательных веществ pH готового раствора будет составлять 2,7–5,2.

**ЗАО «БИНЕРГИЯ»**  
предлагает Вашему вниманию  
**СОВРЕМЕННЫЕ АНЕСТЕТИКИ**  
**РОССИЙСКОГО ПРОИЗВОДСТВА**



**Артикаин**  
**Артикаин с адреналином**  
**Артикаин с адреналином форте**