

ИММУНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Походенько-Чудакова И.О., Максимович Е.В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский
университет», Минск, Беларусь

Введение. Лекарственная аллергия, как и проблема безопасности лекарственных средств в настоящее время относятся к одной из самых актуальных в современной медицине и фармации. Известно, что нет ни одного лекарственного препарата, не обладающего побочными эффектами, особенно при нарушении рациональных условий их применения.

Число сообщений о нежелательных реакциях на фармакологические препараты, используемые для медикаментозной терапии в различных областях медицины, ежегодно увеличивается (в том числе и на местные анестетики, применяемые в стоматологии). До недавнего времени было принято считать, что только 5% лекарственных средств вызывают подобные реакции, но по данным клинических фармакологов за 2010 год, уже от 30% до 70% лекарств сопровождаются побочными реакциями [1, 3, 4].

В течение последних десятилетий имеется тенденция использовать термин «аллергия» для обозначения не только и не столько истинных аллергических реакций, но и для всего многообразия других типов нежелательных реакций. Однако подобная трактовка не пользовалась поддержкой у клиницистов и для того, чтобы дифференцировать указанные состояния, был введён термин «гиперчувствительность» [5].

Гиперчувствительность – это тип реагирования, при котором объективно воспроизводимые симптомы под воздействием определенных стимулов проявляются в дозе, нормально переносимой обычными субъектами.

Аллергическими» именуется клинические реакции, для которых доказан иммунологический механизм. Они представляют собой реакцию гиперчувствительности у сенсibilизированного индивидуума, в основе которой лежит специфический иммунный ответ (с участием специфических антител или клеток) на лекарственное средство или его метаболиты.

При этом реакции, обусловленные неиммунными механизмами, относят к неаллергической лекарственной гиперчувствительности. К препаратам способным их вызывать, относятся лекарственные средства, включающие сульфиты, в том числе и местные анестетики, содержащие вазоконстрикторы, консервантами которых являются сульфиты.

Способность к сенсibilизации лекарственного средства зависит не только от его химической структуры, но во многом определяется его биотрансформацией в организме.

Одним из важных путей метаболизма является ацетилирование с участием системы цитохрома CYP450, поэтому при снижении активности ацетилтрансферазы в печени риск осложнений фармакотерапии возрастает. Конъюгированные с метаболитами лекарственного препарата молекулы переносчика в дальнейшем претерпевают конформационные изменения, особенно выраженные при наличии в организме воспалительного процесса, которые приводят к индукции иммунного ответа. Соответственно у лиц с нарушениями процессов утилизации лекарств, к которым следует относить пациентов с заболеваниями печени, почек, желудочно-кишечного тракта всегда будет повышена вероятность развития осложнений медикаментозной терапии.

На современном этапе местные анестетики из группы амидов являются наиболее часто используемыми в амбулаторной стоматологической практике. Они метаболизируются в печени с помощью двух последовательных реакций: окисления, которое ведет к образованию полярных метаболитов, и конъюгации гидроксированных метаболитов с глюкуроновой кислотой или аминокислотами. Лидокаин метаболизируется в печени с образованием моноэтилглицинксилидида и глицинксилидида. Моноэтилглицинксилидин и глицинксилидин оказываются способными частично сохранять активность и могут оказывать токсическое действие.

Реакция дегрануляции тучных клеток (РДТК) – один из первых методов диагностики аллергических реакций 1 типа и заключается в способности базофильных лейкоцитов к дегрануляции под влиянием фиксированного на них комплекса аллерген-антитело. И до настоящего времени является одной из наиболее часто используемых для выявления аллергии на местные анестетики.

Цель исследования - изучить реакцию дегрануляции тучных клеток (РДТК) у экспериментальных животных при повторных введениях местного анестетика 2% раствора лидокаина гидрохлорида и 4% раствора артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200 000 в область головы и шеи.

Объекты и методы. Исследование проведено на 4-х сериях лабораторных животных: на 2-х сериях кроликов породы «шиншилла», по 10 особей в каждой серии, на 2-х сериях лабораторных белых мышей, по 10 особей в каждой серии. Животные были получены из питомника центральной научно-исследовательской лаборатории УО «Белорусский государственный медицинский университет». Перед экспериментом они прошли двухнедельный карантин и содержались на стандартном рационе вивария. Исследования выполняли в соответствии с требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными [2].

Терапевтические дозы лекарственных средств рассчитывались на единицу массы тела каждого животного исходя из данных клинической фармакологии [1].

Первой серии кроликов (10 особей) 5 раз в поднижнечелюстную область вводили каждые 3-4 дня 2% раствор лидокаина гидрохлорида. Второй серии кроликов (10 особей) 5 раз в поднижнечелюстную область вводили каждые 3-4 дня 4% раствор артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200000.

Перед первым введением местного анестетика, после 5-го введения и через 7 дней после 5-го введения препарата проводили забор крови из ушной вены животного с целью определения РДТК.

Третьей серии животных (лабораторные белые мыши, 10 особей) 5 раз в поднижнечелюстную область вводили каждые 3-4 дня 2% раствор лидокаина гидрохлорида. Четвёртой серии животных (лабораторные белые мыши, 10 особей) 5 раз в поднижнечелюстную область вводили каждые 3-4 дня 4% раствор артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200000. После чего указанные лабораторные животные были выведены из эксперименты с целью определения РДТК.

Результаты. После 5 введений 2% раствора лидокаина гидрохлорида в поднижнечелюстную область первой серии животных, результаты РДТК составили:

Сроки наблюдения	Данные РДТК у наблюдаемых экспериментальных животных, %									
	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	1.10
Перед введением местного анестетика	16	20	17	8	8	14	18	14	20	12
После 5 введений местного анестетика	10	6	6	6	8	6	6	4	10	10
Через 7 дней после 5 введений местного анестетика	14	8	12	7	4	4	16	15	12	12

После 5 введений 4% раствора артикаина гидрохлорида в поднижнечелюстную область экспериментальным животным второй серии, данные РДТК были:

Сроки наблюдения	Данные РДТК у наблюдаемых экспериментальных животных, %									
	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	2.10
Перед введением местного анестетика	8	6	10	8	6	10	16	8	10	12
После 5 введений местного анестетика	10	7	6	9	8	5	6	8	5	12
Через 7 дней после 5 введений местного анестетика	12	5	14	12	10	4	8	6	8	10

После 5 введений 2% раствора лидокаина гидрохлорида в поднижнечелюстную область третьей серии животных результаты РДТК составили:

Срок наблюдения	Данные РДТК у наблюдаемых экспериментальных животных, %									
	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	3.9	3.10
После 5 введений местного анестетика	10	9	6	18	6	6	8	4	10	9

После 5 введений 4% раствора артикаина гидрохлорида в поднижнечелюстную область экспериментальным животным четвертой серии, данные РДТК были:

Срок наблюдения	Данные РДТК у наблюдаемых экспериментальных животных, %									
	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	3.9	3.10
После 5 введений местного анестетика	15	23	22	22	22	18	22	18	22	15

У животных четвертой серии после 5 введений 4% раствора артикаина гидрохлорида с эпинефрином 1:200000 в поднижнечелюстную область наблюдались повышенные результаты РДТК в 60% наблюдений (при нормальных показателях до 20%), что можно расценивать как аллергическую реакцию на данный препарат.

Заключение. После неоднократных введений местных анестетиков в область головы и шеи экспериментальным животным не отмечается достоверного повышения результатов РДТК. Это подтверждает утверждения аллергологов о том, что большинство нежелательных реакций на местные анестетики не имеют иммунологической основы, хотя по клиническим проявления могут напоминать аллергические и их дифференцировать. Подобные реакции классифицируются в соответствии с номенклатурой аллергических заболеваний Всемирной организации по аллергии как реакции лекарственной гиперчувствительности и провоцируются дозами, нормально переносимыми обычными субъектами, что диктует дальнейшее проведение исследований направленных на разработку способов профилактики реакций гиперчувствительности на местные анестетики.

Литература

1. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: спец. выпуск серии «Рациональна фармакотерапия» / Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич. – М. : «Литтерра», 2005. – 288 с.
2. Денисов, С.Д. Требования к научному эксперименту с использованием животных/ С.Д. Денисов, Т.С. Морозкина // Здоровоохранение. – 2001. - № 4. – С. 40-42.
3. Маламед, С.Ф. Аллергические и токсические реакции на местные анестетики // Клиническая стоматология. 2004. - № 4. - С. 26-30.

4. Новик, Г.А. Механизмы аллергических реакций и методы аллергообследования в клинической практике: учеб.-метод. пособие / Г.А. Новик. – СПб. : Издание ГПМА, 2004, – 76 с.
5. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология: учебник / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. - М. : Медицина, 2010. – 752 с.