

УДК 577.3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОПИВАКАИНА В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ У ДЕТЕЙ ПРИ ПРОВОДНИКОВОЙ АНЕСТЕЗИИ МЕТОДОМ МУЛЬТИСЕНСОРНОЙ ИНВЕРСИОННОЙ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИИ

© 2022 г. Л.М. Балашова*, **, В.А. Намиот***, И.И. Колесниченко****, Л.С. Коробова*, **, Ю.Д. Кузнецова*, **, А.А. Балашов*, Д.Р. Черкашин*, Н.А. Бакунина*, **, А.Н. Доронин****, С.Н. Удальцов*****

*НП Международный научно-практический Центр пролиферации тканей,
119034, Москва, ул. Пречистенка, 29/14

**Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ,
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

***Институт ядерной физики Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, 1

****Институт физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина РАН,
119071, Москва, Ленинский просп., 31/4

*****ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН»,
142290, Пушкино Московской области, ул. Институтская, 2

E-mail: blm1962@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.07.2021 г.

После доработки 14.10.2021 г.

Принята к публикации 06.12.2021 г.

Для определения эффективной дозировки применяемых и разрабатываемых офтальмологических препаратов требуется оценка динамики изменения во времени их концентрации в слезной жидкости. Для этих целей удобен простой электрохимический метод определения различных веществ — мультисенсорная инверсионная вольтамперометрия. В работе в качестве примера изучена динамика местноанальгезирующего препарата ропивакаина, применяемого для проводниковой анестезии при офтальмологических операциях у детей.

Ключевые слова: мультисенсорная инверсионная вольтамперометрия, планарные электроды, ропивакаин, офтальмология.

DOI: 10.31857/S0006302922010148

Для определения фармакокинетики и эффективной дозировки существующих и вновь разрабатываемых анальгезирующих офтальмологических препаратов требуется оценка динамики изменения их концентрации в слезной жидкости во времени. С этой целью, как показали наши предыдущие исследования, вполне успешно может быть применен разработанный в ИФХЭ РАН (Москва) метод мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии [1, 2]. Этим методом определяется изменение электрохимической активности катионов металлов в растворе в результате их взаимодействия с органическими веществами. На получаемой вольтамперограмме при этом фиксируются изменения пиков токов растворения металлов, которые можно зафиксировать для каждого металла тест-системы по отдельности или оценить изменение всей вольтам-

перограммы интегрально. Измерения проводят на одном индикаторном электроде, что имеет большое преимущество по сравнению с мультисенсорными методами, в которых используют набор электродов.

Ранее работоспособность и эффективность метода экспресс-диагностики биологических объектов с использованием мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии уже была продемонстрирована нами, в частности, при определении ряда препаратов, используемых в офтальмологии — визомитина [3, 4], ланостерола [5], бетоптика и его дженериков [6, 7], фентанила [8].

Целью данной работы являлось исследование методом мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии фармакокинетики поведения в слезной жидкости ряда анестетика ропивакаина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анестезиологическое пособие для детей и взрослых отличается, поскольку дети и взрослые — по сути разные биологические объекты со свойственным их возрасту гомеостазом. Анестетик ропивакаин является препаратом выбора, поскольку менее токсичен по сравнению с другими и при выходе из наркоза дает меньше побочных реакций при достаточной глубине анестезии. Химическое название ропивакаина — (S)-N-(2,6-диметилфенил)-1-пропил-2-пиперидинкарбоксамид, его брутто-формула — $C_{17}H_{26}N_2O$, структурная формула представлена на рис. 1. По фармакологическому действию относится к местноанестезирующим препаратам.

Ропивакаин обратимо блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы, препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и их проведению по нервным волокнам. При попадании в системный кровоток оказывает угнетающее действие на центральную нервную систему и миокард (уменьшает возбудимость и автоматизм, замедляет проводимость). Применяется для местной анестезии — эпидуральной, проводниковой (включая крупные нервы и сплетения), инфильтрационной; используется также для купирования острого болевого синдрома. Ропивакаин усиливает токсическое действие других местных анестетиков и препаратов, по структуре схожих с местными анестетиками амидного типа, а также усиливает (взаимно) действие средств, угнетающих центральную нервную систему.

Всего было прооперировано 36 глаз у 34 больных (50% мальчиков и 50% девочек), из них у 32 больных парные глаза не оперировались. Инъекции анестетика со стороны парных (контрольных) глаз не проводились.

Были использованы различные виды проводниковой анестезии на фоне ингаляционного введения севорана (который практически не обнаруживается в слезной жидкости): у детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет — парабульбарная (около глаза, 10 пациентов), а после 15 лет — ретробульбарная анестезия (за глаз к вершине орбиты, 2 пациента), инфраорбитальная анестезия (в области верхних зубов по направлению к орбите, 7 пациентов), палатинальная анестезия (в области неба, 7 пациентов) и смешанная инфраорбитальная с палатинальной (10 пациентов). Для детей до полутора лет использовали только парабульбарную анестезию. Палатинальное введение применялось у детей старше четырех лет в связи с закладкой зубов. Методики введения были стандартные с применением правила циферблата, расчет дозы вводимого анестетика проводили по общепринятым методам для детей.

Для проведения испытаний методом мульти-сенсорной инверсионной вольтамперометрии на планарные электроды производства ООО НПП

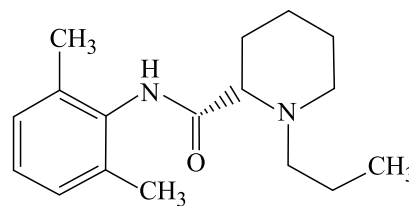


Рис. 1. Структурная формула ропивакаина.

«Автоком» (Москва) сначала наносили 50 мкл тест-системы, состоящей из 0.05 М KCl и набора катионов металлов (Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Hg^{2+}) в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ М для каждого катиона, и снимали инверсионную вольтамперограмму при потенциале катодного осаждения металлов — 1.55 В относительно хлорсеребряного электрода с последующей разверткой в анодную сторону до значения потенциала 0.3 В. Полученная вольтамперограмма являлась фоновой (рис. 2, кривая 1).

Затем фильтровальной бумагой с поверхности электрода удаляли тест-систему и помещали на этот же электрод диск из фильтровальной бумаги с нанесенной на него тест-системой, содержащей ропивакаин в различной концентрации. После снятия инверсионных вольтамперограмм растворов с препаратом проводили их сравнение с фоновой вольтамперограммой.

Для изучения влияния на тест-систему слезной жидкости после инстилляции ропивакаина в конъюнктивальный мешок глаза помещали диск диаметром 8 мм из предварительно обработанного пористого материала (фильтровальной бумаги, которую предварительно тщательно промывали в спирте и дистиллированной воде и сушили при температуре 80°C в течение трех часов). Через определенное время (1 мин) этот бумажный диск извлекали из конъюнктивального мешка и помещали на электрод с нанесенной на него тест-системой. Измерения проводили через 10 и 20 мин после введения препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние ропивакаина на инверсионную вольтамперограмму тест-системы показано на рис. 2 (кривые 2–5). Ропивакаин уменьшает количество всех электроосаждаемых на электроде металлов. В интервале концентраций $0.12 \cdot 10^{-3} - 0.50 \cdot 10^{-3}\%$ с увеличением концентрации ропивакаина в растворе тест-системы на вольтамперограммах существенно уменьшаются токи растворения кадмия и свинца. Количество электроосаждаемых цинка, кобальта и ртути в рассмотренном интервале концентраций ропивакаина меняется незначительно, что может быть связано с прочностью образуемых комплексов этих металлов. Таким

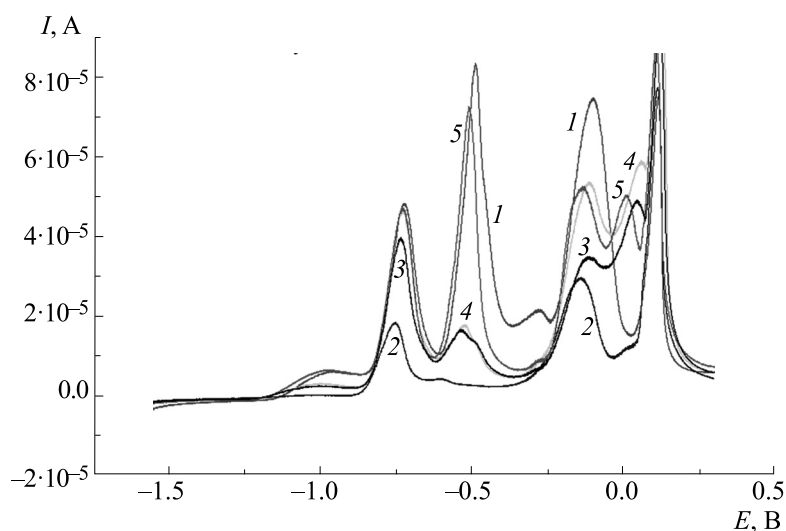


Рис. 2. Инверсионные вольтамперограммы тест-системы с концентрацией ропивакаина (в %): 1 – 0 (фон), 2 – $0.125 \cdot 10^{-3}$, 3 – $0.25 \cdot 10^{-3}$, 4 – $0.375 \cdot 10^{-3}$, 5 – $0.50 \cdot 10^{-3}$.

образом, ропивакаин взаимодействует с металлами тест-системы, что позволяет вести его определение в слезной жидкости методом мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии. Определение возможно либо по изменению токов кадмия и свинца, либо по интегральному изменению тока вольтамперограммы.

Влияние ропивакаина на инверсионные вольтамперограммы слезной жидкости у оперированных пациентов. Влияние ропивакаина (при разных спо-

собах его введения) на инверсионные вольтамперограммы слезной жидкости у оперированных пациентов показано в табл. 1–5. Для сравнения в каждой таблице приведены также данные инверсионных вольтамперограмм слезной жидкости здоровых глаз пациентов. Так, можно видеть, что в течение 20 мин пики токов Pb^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} и Hg^{2+} увеличиваются соответственно с 40.4 до 48.0 мкА, с 26.0 до 35.0 мкА, с 26.6 до 35.0 мкА и с 18.6 до 29.0 мкА.

Таблица 1. Влияние ропивакаина на слезную жидкость после его введения инфраорбитально

Слезная жидкость	Пики токов растворения металлов, мкА					
	Zn	Cd	Pb	Cu	Co	Hg
Оперированный глаз						
Фон	8	64	70.0	50.2	40.0	52.8
До введения препарата	6	25	25	23	24	25
Через 10 мин после введения ропивакаина инфраорбитально	6	17	22	23	24	25
Через 30 мин после введения	5	18	22	23	18	18
Контроль (здоровый глаз)						
Фон	8	64	70.0	50.2	40.0	52.8
До введения препарата	23	25	25	23	24	25
После введения ропивакаина инфраорбитально через 10 мин	6	23	22	22	21	20
Через 1 час после введения (в конце операции)	6	23	23	24	22	21

Примечание. Усреднены значения по семи пациентам.

Таблица 2. Влияние ропивакаина на слезную жидкость после введения палатинально

Слезная жидкость	Пики токов растворения металлов, мкА					
	Zn	Cd	Pb	Cu	Co	Hg
Оперированный глаз						
Фон	8	64	70.0	50.2	40.0	52.8
До блока	2	19	20	19	17	17
Через 10 мин после введения ропивакаина палатинально	2	15	20	18	19	9
Через 20 мин после введения ропивакаина палатинально	2	14	15	17	20	10
Контроль (здоровый глаз)						
Фон	8	64	70.0	50.2	40.0	52.8
До блока	2	18	26	18	18	12
Через 10 мин после введения ропивакаина палатинально	2	15	20	16	19	11
Через 20 мин после введения ропивакаина палатинально	2	16	19	18	20	19

Примечание. Усреднены значения по семи пациентам.

Таблица 3. Влияние ропивакаина на слезную жидкость при введении палатинально + инфраорбитально

Слезная жидкость	Пики токов растворения металлов, мкА					
	Zn	Cd	Pb	Cu	Co	Hg
Оперированный глаз						
Фон	8	64	70.0	50.2	40.0	52.8
До введения препарата	6	17	22	23	24	25
Через 10 мин после введения ропивакаина палатинально + инфраорбитально	7	21	21	21	20	14
Через 20 мин после введения ропивакаина палатинально + инфраорбитально	6	19	22	23	19	15
Контроль (здоровый глаз)						
Фон	8	64	70.0	50.2	40.0	52.8
До введения препарата	6	25	25	16	20	20
Через 10 мин после введения ропивакаина палатинально + инфраорбитально	6	20	25	22	20	16
Через 20 мин после введения ропивакаина палатинально + инфраорбитально	6	20	24	20	20	16

Примечание. Усреднены значения по восьми пациентам, всего прооперировано десять глаз.

Таблица 4. Влияние ропивакаина на слезную жидкость после введения парабульбарно

Слезная жидкость	Пики токов растворения металлов, мкА					
	Zn	Cd	Pb	Cu	Co	Hg
Оперированный глаз						
Фон	8	64	70.0	50.2	40.0	52.8
До введения препарата	2	19	15	22	25	25
Через 10 мин после введения ропивакаина парабульбарно	2	15	17	18	19	14
Через 20 мин после введения ропивакаина парабульбарно	2	13	12	16	18	12
Контроль (здоровый глаз)						
Фон	8	64	70.0	50.2	40.0	52.8
До введения препарата	2	21	17	21	25	25
Через 10 мин после введения ропивакаина парабульбарно	2	19	17	20	21	21
Через 20 мин после введения ропивакаина парабульбарно	2	19	19	20	21	20

Примечание. Усреднены значения по десяти пациентам.

Таблица 5. Влияние ропивакаина на слезную жидкость после введения ретробульбарно

Слезная жидкость	Пики токов растворения металлов, мкА					
	Zn	Cd	Pb	Cu	Co	Hg
Оперированный глаз						
Фон	8	64	70.0	50.2	40.0	52.8
До введения препарата	4	30	31	26	20	20
Через 10 мин после введения ропивакаина ретробульбарно	3	15	20	12	16	10
Через 30 мин после введения	2	23	22	18	13	9
Контроль (здоровый глаз)						
Фон	8	64	70.0	50.2	40.0	52.8
До введения препарата	4	29	25	25	26	20
Через 10 мин после введения ропивакаина ретробульбарно	3	25	24	22	21	20
Через 30 мин после введения	2	23	22	23	23	19

Примечание. Усреднены значения по двум пациентам.

Из данных, приведенных в таблицах, следует, что при введении препаратов парабульбарно, их действие на пики токов, а следовательно и на слезную жидкость, проявляется сильнее, чем при инфраорбитальном и палатинальном введении ($p < 0.05$). При этом по клинической картине лучшее обезболивание было получено при сочетанном инфраорбитальном и палатинальном введении по сравнению с другими методами введения ($p < 0.05$).

ВЫВОДЫ

1. Показано, что методом мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии возможно определение ропивакаина в слезной жидкости.

2. Показано, что после введения ропивакаина его концентрация в слезной жидкости постепенно уменьшается независимо от способа введения препарата.

3. Показано, что при введении ропивакаина парабульбарно его действие на пики токов, а следовательно, на слезную жидкость сильнее, чем при инфраорбитальном и палатинальном введении (с достоверностью $p < 0.05$). Лучшее обезболивание по клинической картине получено при сочетанном инфраорбитальном и палатинальном введении (с достоверностью $p < 0.05$) по сравнению с другими методами введения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры с участием пациентов соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям. С учетом возраста пациентов письменное информированное согласие на проведение исследования подписывали их родители, которые получили полную информацию о методах и целях исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Н. Андреев, В. М. Ганшин, А. Н. Доронин и В. П. Луковцев, Патент РФ № 2375705, опубл. 10.12.2009.
2. В. П. Луковцев, А. Н. Доронин, В. А. и В. М. Ганшин, *Электрохимия* **45** (7), 869 (2009).
3. И. И. Колесниченко, Е. П. Кантаржи и А. Н. Доронин, в сб. *Труды 6-й Всероссийской науч.-практ. конф. «Измерения в современном мире – 2017»* (СПбПУ, СПб., 2017), сс. 33–37.
4. Л. М. Балашова, И. И. Колесниченко и Е. П. Кантаржи, *Клин. геронтология* **23** (9–10), 6 (2017).
5. Л. М. Балашова, В. А. Намиот, И. И. Колесниченко и др., *Биофизика* **63** (4), 825 (2018).
6. И. И. Колесниченко, Л. М. Балашова и Е. П. Кантаржи, *Клин. геронтология* **23** (9–10), 36 (2017).
7. Л. М. Балашова, И. И. Колесниченко, В. А. Намиот и др., *Биофизика* **64** (6), 1088 (2019).
8. И. И. Колесниченко, Л. М. Балашова и Л. С. Коробова, *Биофизика* **66** (3), 577 (2021).

Determination of Ropivacaine in Lacrimal Fluid in Children under Conduction Anesthesia by Multisensory Stripping Voltammetry

L.M. Balashova*, **, V.A. Namiot***, I.I. Kolesnichenko****, L.S. Korobova*, **, Yu.D. Kuznetsova*, **, A.A. Balashov*, D.R. Cherkashin*, N.A. Bakunina*, **, A.N. Doronin****, and S.N. Udaltsov**

*International Scientific and Practical Center for Tissue Proliferation, ul. Prechistenka 29/14, Moscow, 119034 Russia

**Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, ul. Ostrovitianova 1, Moscow, 117997 Russia

***Institute of Nuclear Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia

****Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, Leninskiy prosp. 31/4, Moscow, 119071 Russia

*****Federal Research Center "Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences", Institutskaya ul. 2, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia

To determine the effective dosage of applied and developed ophthalmic drugs, an assessment of the dynamics of changes in their concentration in the lacrimal fluid over time is required. For these purposes, a simple electrochemical method for the determination of various substances is convenient — multisensor stripping voltammetry. In this work, as an example, the dynamics of the locally analgesic drug ropivacaine, used for conduction anesthesia during ophthalmic operations in children, was studied.

Keywords: multisensory stripping voltammetry, planar electrodes, ropivacaine, ophthalmology