

Д.М. Кадырова, М.К. Амиркулова, Г.С. Смагулова,
Э.М. Сатбаева, И.И. Ким, Л.В. Ананьева

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
Кафедра фармакологии

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА

В работе приведены результаты изучения местноанестезирующей активности и острой токсичности вновь синтезированных производных пиперидина под лабораторными шифрами: МАВ-205, МАВ-206, МАВ-207.

Установлено, что среди изученных соединений, наиболее активным и малотоксичным является МАВ-205, которое превосходит по всем параметрам при инфильтрационной анестезии препараты сравнения.

Ключевые слова: пиперидины, местная анестезия, токсичность

Местная анестезия занимает одно из ведущих мест в современной медицине. Она широко используется в стационарных и амбулаторных условиях, а также в качестве противошокового мероприятия на этапе транспортировки больных. Местные анестетики применяются в лечебных манипуляциях, при хирургических вмешательствах, в диагностических исследованиях. Удельный вес этого обезболивания особенно возрос в последнее время. Это связано с совершенствованием представления о роли местной анестезии. Успешное внедрение в клиническую практику местных анестетиков длительного действия расширило показания к их применению, в частности для терапии хронического болевого синдрома.

Возможности местной анестезии еще больше увеличились благодаря синтезу и изучению новых местноанестезирующих средств.

Поэтому, несмотря на определенные достижения химиков, фармакологов и клиницистов в области создания местноанестезирующих лекарственных средств, одной из важнейших задач фармакологии, по-прежнему, являются поиск и изучение новых, более эффективных, длительно действующих и менее токсичных веществ, оказывающих местноанестезирующую активность.

Цель работы: исследование местноанестезирующей активности при инфильтрационной анестезии и острой токсичности при подкожном введении новых производных пиперидина.

Материалы и методы. Экспериментальное изучение специфической местноанестезирующей активности при инфильтрационной анестезии и острой токсичности новых соединений пиперидинового ряда под лабораторными шифрами МАВ-205, МАВ-206 и МАВ 207 было проведено с использованием методов первичного скрининга, рекомендованных Фармакологическим Комитетом РК и Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [1,2]. Исследования проведены на морских свинках по методу Бьюлбринг и Уэйда. Инфильтрационный метод основан на принципе суммации пороговых механических раздражителей, наносимых определенным ритмом, и позволяет судить об интенсивности анестезирующего эффекта. Все соединения изучались в 0,25% растворах. Каждая концентрация испытывалась на 6 животных. Средние величины результатов исследований в течение 30 минут принимались за индекс анестезии. Определялись: глубина анестезии (индекс анестезии), длительность полной анестезии и общая продолжительность анестезирующего эффекта.

Изучение острой токсичности проводилось на 18 мышах одного вида, пола, возраста, весом 18-22 гр, разделенных на серии по 6 животных в каждой, находившихся на стандартной диете в условиях вивария университета (предварительный карантин 14 дней). Контрольные и опытные группы содержались в идентичных условиях. Острая токсичность определялась путем однократного подкожного введения 4% водных растворов исследуемых соединений и препаратов сравнения.

Результаты и обсуждение.

Таблица 1 - Активность и длительность действия 0,25% концентрации соединений при инфильтрационной анестезии

Соединения, препараты	0,25% растворы					
	Индекс анестезии М±м		Длительность полной анестезии, мин.		Продолжительность действия, мин.	
МАВ-205	35,6±0,21	P ₁ <0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001	28,3±0,7	P ₁ <0,002 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001	52,1±3,9	P ₁ <0,01 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001
МАВ-206	28,5±1,05	P ₁ >0,05 P ₂ <0,01 P ₃ <0,05	16,7±1,67	P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ <0,02	34,1±2,2	P ₁ >0,05 P ₂ <0,05 P ₃ <0,02
МАВ-207	34,5±0,56	P ₁ >0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001	25±2,24	P ₁ <0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001	38,3±1,2	P ₁ >0,05 P ₂ <0,01 P ₃ <0,002
Тримекаин	32,1±1,5		20,0±1,7		38,3±1,05	
Лидокаин	23,1±0,9		14,2±0,8		30,8±0,8	
Новокаин	25,0±1,0		10,0±1,2		29,1±1,5	

Примечания: p₁ – коэффициент корреляции по сравнению с тримекаином; p₂ – по сравнению с лидокаином; p₃ – по сравнению с новокаином.

Как видно из результатов таблицы, наиболее эффективным из всех изученных сведений, является МАВ – 205. Это соединение вызывает глубокую анестезию (индекс анестезии), статистически превышающую таковую препаратов сравнения. В 0,25% растворах, индекс анестезии МАВ – 205 выше соответствующего показателя тримекаина в 1,1 раза, лидокаина в 1,54 и новокаина в 1,4 раза. Это вещество оказалось также активнее в сравнении с МАВ – 206 ($p < 0,001$) по силе действия и сравнимо с таковой МАВ – 207.

Для суждения об активности соединения при том или ином виде анестезии, большое значение имеет длительность полной анестезии. МАВ – 205 имеет показатель длительности полной анестезии более высокий, чем у тримекаина, лидокаина и новокаина в 1,4; 2,0 и 2,83 раза, соответственно.

Полная нечувствительность кожи морских свинок при введении МАВ – 205 держится 28,3 минуты. Длительность полной анестезии МАВ – 206 составляет 16,7 минут, МАВ – 207 - 25 минут, МАВ – 205 статистически достоверно превосходит по этому показателю МАВ – 206 в 1,7 раза и существенно не отличается по указанному параметру от МАВ – 207 ($p > 0,05$). Хотя МАВ – 205 имеет показатель длительности полной анестезии более высокий, чем у МАВ – 207, эта разница статистически недостоверна.

Соединение МАВ – 205 превышает также и по параметру общей продолжительности действия все препараты сравнения и изученные соединения. Длительность действия МАВ – 205 составляет 52,1 минуты, тримекаин, лидокаин и новокаин действует короче в 1,36; 1,7 и 1,8 раза, соответственно. Общая продолжительность действия, вызываемая МАВ – 205, в 1,5 раза длительнее, чем у МАВ – 206. 0,25% растворы МАВ – 205 по продолжительности действия несколько активнее соответствующих растворов МАВ – 207. Хотя показатель общий продолжительности действия МАВ – 205 выше по сравнению с соответствующим параметром МАВ – 207, однако эта разница статистически недостоверна. Довольно выраженную местноанестезирующую активность проявляет свединение МАВ – 207. По силе анестезии оно несколько превышает соответствующий показатель тримекаина и достоверно превосходит по этому параметру лидокаин и новокаин в 1,54 и 1,42 раза, соответственно. Длительность полной анестезии, вызванная МАВ – 207, равна 25 минутам, тримекаин, лидокаин и новокаин имеют показатели длительности более полной анестезии, более низкие, чем у МАВ – 207 в 1,29; 1,76 и 2,5 раза, соответственно. МАВ–207 по общей продолжительности действия достоверно превосходит лидокаин и новокаин, и совпадает с таковой тримекаина. Умеренную активность при инфильтрационной анестезии оказывает соединение МАВ – 206. Индекс анестезии этого вещества существенно не отличается от тримекаина и превосходит лидокаин и новокаин по этому показателю, соответственно в 1,23 и в 1,28 раза. Продолжительность полной анестезии МАВ – 206 несколько ниже, чем у тримекаина и выше, чем у лидокаина в 1,23 и новокаина в 1,14 раза. МАВ – 206 превосходит лидокаин и новокаин по общей продолжительности действия в 1,1 и в 1,17 раза, соответственно. Общая продолжительность анестезии МАВ – 206 несколько ниже таковой тримекаина.

Таблица 2 - Показатели ЛД 50 исследованных соединений и препаратов сравнения при подкожном введении белым мышам

Соединение, препарат	ЛД 50 (мг/кг)	P- коэффициент корреляции
МАВ -205	625,3±27,2	$P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
МАВ-206	927±26,4	$P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
МАВ-207	924±24,03	$P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
лидокаин	230±35,7	
новокаин	480±1,0	
тримекаин	375±3,1	

Примечания: p_1 – коэффициент корреляции по сравнению с тримекаином; p_2 – по сравнению с лидокаином; p_3 – по сравнению с новокаином.

Как видно из результатов таблицы № 2, соединения МАВ-205, МАВ- 206 и МАВ -207 при подкожном введении, оказались малотоксичными по сравнению с эталонными препаратами. Сравнительный показатель ЛД 50 МАВ-205 в 2,7 раза выше, чем у лидокаина в 1,6, чем у тримекаина и 1,3 раза, чем у новокаина.

Таким образом, можно заключить, что из всех изученных веществ, наиболее активным является МАВ – 205, которое по всем параметрам инфильтрационной анестезии превосходит препараты сравнения и другие изученные вещества при низкой токсичности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кузденбаева Р.С., Рахимов К.Д., Шин С.Н., Чуканова Г.Н. Доклиническое изучение местноанестезирующей активности новых биологически активных веществ. Методическое пособие. – Алматы: 2000. – 186 с.
- 2 Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.
- 3 Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: 2005. – 257 с.

Д.М. Кадырова, М.К. Амиркулова, Г.С. Смагулова,
Э.М. Сатбаева, И.И. Ким, Л.В. Ананьева
*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті,
Фармакология кафедрасы*

**ЖЕРГІКТІ АНЕСТЕТИКТЕРДІҢ БЕЛСЕНДІЛІГІ ЖӘНЕ ПИПЕРИДИН ТУЫНДЫСЫНЫҢ
ЖЕДЕЛ УЫТТЫЛЫҒЫ**

Түйін: Жұмыста пиперидиннің жаңадан синтезделген туынды жергілікті анестетик қызметінің зерттеу нәтижелері МАВ-205, МАВ-206, МАВ-207 зертханалық коды бойынша көрсетілген. Зерттелген қосындылардың арасында ең белсенді және төмен уытты МАВ -205 екені бекітілген, ол барлық жағынан салыстырмалы инфльтрациялық анестезия препараттарының төмен уыттылық кезінде күштірек екені көрсетілген.

Түйінді сөздер: пиперидин туындылары, инфльтрациялық анестезия, жергілікті анестетиктер, уыттылық

**D. Kadurova, M. Amirkulova, G. Smagulova,
E. Satbaeva, I. Kim, L. Ananyeva**
*Asfendiyarov Kazakh National medical university,
Department of pharmacology*

**THE LOCAL ANESTHETIC ACTIVITY AND ACUTE TOXICITY OF A NUMBER OF
DERIVATIVES OF PIPERIDINE**

Resume: The paper presents the results of the study of the local anesthetic activity and acute toxicity of newly synthesized derivatives piperidine under laboratory codes: MAV-205, MAV-206, MAV-207. It was found that among the investigated compounds, the MAV-205 is the most active and it has a low toxicity, which is superior among all infiltration anesthesia drugs in comparison with low toxicity.

Keywords: piperidine derivatives, infiltration anesthesia, local anesthetics, toxicity