

*Г. М. ПИЧХАДЗЕ<sup>1</sup>, Д. М. КАДЫРОВА<sup>1</sup>, С. Р. НАСЫРОВА<sup>1</sup>, Ш. О. ИМАШОВА<sup>1</sup>,  
М. К. АМИРКУЛОВА<sup>1</sup>, К. Д. ПРАЛИЕВ<sup>2</sup>, В. К. Ю<sup>2</sup>, Г. С. АХМЕТОВА<sup>2</sup>, Т. К. ИСКАКОВА<sup>2</sup>*

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА В КАЧЕСТВЕ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ**

Изучена местноанестезирующая активность и острая токсичность 7 вновь синтезированных производных пиперидина на этапе первичного скрининга. Все предложенные соединения оказывали в разной степени выраженный эффект при разных видах анестезии. Из всех исследованных веществ наиболее выраженный эффект проявил соединение МАВ-134 – гомолог казкаина, изученный ранее и имеющий преимущества перед эталонными препаратами.

Фундаментальные и прикладные работы по созданию, освоению промышленного производства и внедрению в медицинскую практику новых конкурентоспособных отечественных лекарственных средств, являются приоритетным научным направлением, способствующим развитию химико-фармацевтической промышленности и планомерному снижению зависимости Республики Казахстан от импорта лекарств [1]. В этой связи особую актуальность представляет проведение научных исследований по разработке, созданию и внедрению в медицинскую практику отечественных лекарственных средств из синтетического и растительного сырья Казахстана.

Известно, что наиболее частой проблемой, с которой сталкивается врач любого профиля, это устранение и профилактика болевого синдрома. Одним из путей решения этой проблемы является общее обезболивание, но при его использовании возможны серьезные осложнения и побочные эффекты. Все это во многих случаях препятствует применению общей анестезии в клинике, особенно

в поликлинической практике, где большинство амбулаторных операций и болезненных манипуляций проводится под местной анестезией [2]. В связи с современной тенденцией переноса центра тяжести со стационара на поликлинику проблема местного обезболивания приобретает еще большую значимость.

Методическая простота и доступность выполнения в самых примитивных условиях способствует широкому распространению местной анестезии при оперативных вмешательствах на месте происшествия, особенно при массовом потоке пострадавших в экстремальных условиях.

Кроме того, применение местных анестетиков, по-видимому, позволит избежать многих побочных эффектов, характерных для анальгетиков, в частности лекарственной зависимости, что, несомненно, сыграет положительную роль в решении такой социальной проблемы как наркомания [3]. В связи с этим поиск новых более эффективных, менее токсичных и длительно действующих местных анестетиков является актуальным.

Среди органических соединений, которые можно использовать для синтеза местных анестетиков, большой интерес представляют производные пиперидина [4]. Одним из перспективных соединений этого ряда оказался препарат МАВ-23, получивший название казкаин, экспериментальное и клиническое изучение показало, что он обладает высокой анестезирующей активностью [1, 5].

Целью настоящей работы является изыскание малотоксичных соединений, проявляющих высокую местноанестезирующую активность, обладающих определенными преимуществами перед применяемыми в практике препаратами, среди вновь синтезированных производных пиперидина (под лабораторными шифрами МАВ-126, 129, 130, 131, 132, 133, 134).

Для экспериментального изучения специфической местноанестезирующей активности и острой токсичности нами были использованы методики, рекомендованные Фармакологическим Комитетом Республики Казахстан [5].

Активность соединений при терминальной анестезии исследовали на кроликах массой 2,5–3,0 кг по общепринятой методике Ренье. Для определения местноанестезирующей активности при инфильтрационной анестезии использовался метод Бюльбринг-Уэйда на морских свинках-самцах массой 200–250 г. При проводниковой анестезии – на крысах-самцах массой 200–250 г по методу «отдергивания хвоста». Во всех исследованиях определяли длительность полной и общей анестезии, а также силу анестезии.

В качестве препаратов сравнения при поверхностной анестезии использовали дикаин и казкаин, при проводниковой и инфильтрационной – новокаин, лидокаин, тримекаин и казкаин.

Острая токсичность соединений изучалась при подкожном введении на белых мышах массой 18–20 г.

При терминальной анестезии все вновь синтезированные производные пиперидина в 1% растворах были неэффективными, в то время как дикаин оказал максимальный эффект. И только в 3% концентрации соединения МАВ-130, 131 и МАВ-134 проявили в разной степени выраженную активность, индекс анестезии их был равен 282, 218,5 и 527,3, соответственно. Практически все изученные вещества (кроме МАВ-134) не вызывали полной анестезии. Показатель полной

анестезии МАВ-134 составлял 10 мин, превосходя эффект казкаина в 2 раза.

Исследование инфильтрационной анестезии изучалось в экспериментах на морских свинках с использованием интраперitoneального метода, описанного Bulbring, Wajda. Все соединения исследовались в 0,5% растворах. Вещества МАВ-131, 130 и 133 по силе анестезии превосходили лидокаин и казкаин, но уступали тримекаину, в то же время соединения МАВ-133 и МАВ-131 в указанных концентрациях оказывали довольно выраженный эффект по общей продолжительности анестезии превосходя тримекаин. А соединение МАВ-130 вызывало общую анестезию, уступающую казкаину, примерно соответствующую показателю тримекаина, но превосходящую лидокаин и новокаин. В указанной концентрации все соединения, кроме МАВ-134, уступали тримекаину, лидокаину и казкаину по длительности полной анестезии, и превосходили новокаин по этому показателю. Среднюю активность оказалось вещество МАВ-132 как по силе, так и по длительности анестезии в сравнении с другими производными пиперидина. Наименее активным при данном виде анестезии явилось вещество МАВ-129, которое уступало по всем параметрам сравниваемым препаратам.

При анализе общей продолжительности действия изученных производных пиперидина и препаратов сравнения их можно расположить в следующий ряд в порядке убывающей активности: МАВ-134 > казкаин > МАВ-133 > МАВ-131 > > МАВ-130 > тримекаин > МАВ-124 > лидокаин > > МАВ-132 > МАВ-126 > новокаин.

Из всех исследованных соединений в этой серии опытов наиболее выраженный эффект проявил МАВ-134, превосходя препараты сравнения как по силе, так и по длительности полной и общей продолжительности анестезии. Индекс анестезии МАВ-134 был равен 36 (как у тримекаина), он вызывал полную анестезию длительностью 79 мин, превосходя казкаин и лидокаин в 3,2 раза, тримекаин – в 2,2 раза и новокаин в – 8,5 раза ( $p<0,001$ ). По общей продолжительности действия он также был активнее всех препаратов сравнения (тримекаина примерно в 2 раза, казкаина – в 1,4, лидокаина – в 2,4 и новокаина – в 4,8 раза).

Результаты изучения проводниковой анестезии по методу «отдергивания хвоста» показали,

что в 1% растворах соединения МАВ-134 и МАВ-131 по длительности полной анестезии (80,5 и 68,2 мин соответственно) были активнее лидокаина, тримекаина, новокaina и незначительно уступали казкаину. Активность МАВ-133 и МАВ-130 по этому параметру были примерно одинаковой с лидокаином и превосходили тримекайн, новокайн в 1,4 и 1,8 раза соответственно, уступая казкаину. Остальные соединения были слабее новокaina. Соединения МАВ-131, МАВ-133, и особенно МАВ-134, по продолжительности общей анестезии превосходили лидокаин, тримекайн и новокайн и несколько уступали казкаину. Другие вещества по указанному параметру были менее активными в сравнении с эталонными препаратами.

Таким образом, соединение МАВ-134 действовало сильнее и продолжительнее, чем препараты сравнения и при проводниковой анестезии, превосходя новокайн, лидокаин и тримекайн по продолжительности полной анестезии и по общей продолжительности действия и незначительно уступало казкаину.

При изучении острой токсичности новых производных пиперидина оказалось, что большинство соединений менее токсично, чем препараты сравнения (МАВ-131, 133 и 130).

Результаты опытов показали, что МАВ-134 оказался в 3 раза менее токсичнее, чем лидокаин, и в 2, в 1,5, и в 1,4 раза – чем тримекайн, новокайн и казкаин соответственно.

Подытоживая результаты опытов, можно заключить, что среди изученных новых производных пиперидина наибольший интерес для углубленного испытания представляет гомолог казкаина соединение МАВ-134 – гидрохлорид 1-(3-этоксиэтил)-4-этинил-4-бензоилоксипиперидина, вызывавшее более глубокую и более длительную по сравнению с препаратами сравнения проводниковую и инфильтрационную анестезию, при меньшей токсичности и имеющее простую технологию получения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пралиев К.Д. С- и N- замещенные моно- и бициклические пиперидины: синтез, стереохимия, превращения и свойства. Новые синтетические анальгетики и анестетики // Мат-лы I Междунар. конф. «Азотистые гетероциклы и алкалоиды», г. Москва, 9-12 октября 2001. С. 130-138.
2. Зорян Е.В., Рабинович С.А. Местные анестетики: безопасность, эффективность и прогнозируемость // Новое в стоматологии. 2004. № 4. С. 26-28.
3. Кононенко Ю.Г., Рожко Н.М., Рузин Г.П. Местное обезболивание в амбулаторной стоматологии. М.: Книга плюс, 2002. 320 с.
4. Курбат Н.М., Пралиев К.Д., Салима Т.А., Ю В.К., Верина Е.Л. Нейрофармакологическая активность производных пиперидина // Хим.-фарм. журн. 1991. Т. XXV. № 7. С. 20-29.
5. Пат. РФ № 1704415. 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-бензоилоксипиперидина, обладающий местноанестезирующими активностью (КАЗКАИН) / Пралиев К.Д., Исин Ж.И., Ю В.К. и др. // Отп. 08.07.96г.
6. Кузденбаева Р.С., Рахимов К.Д., Шин С.Н., Чуканова Г.Н. Доклиническое изучение местноанестезирующими активности новых биологически активных веществ. Методическое пособие. Алматы, 2000. 30 с.

## Резюме

Жаңадан синтезделген 7 пиперидин туындысының жергілікті анестезиялаушы белсенділігі мен желел уыттығы біріншілік іріктеу деңгейінде зерттелді. Зерттеуге ұсынылған қосылыстардың барлығы анестезияның әртүрінде белсенділік көрсетті. Барлық зерттелген қосылыстардың арасында белсенділігі жоғары бұрын анықталған казкаин препаратының гомологы – МАВ-134 қосылысы аса айқын белсенділік көрсетті.

## Summary

Local anesthetic activity and severe toxicity again toxicity again synthesized derived pepridine on the stage of screening were studied. All given combinations appeared in different stages expressed effect under different types of anesthesia. From all researched substances the most expressed effect showed combination MAB-134, homologuer «Kazkain».

УДК 615.211.012:547.822.3

<sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова,

<sup>2</sup>АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова», г. Алматы Поступила 12.05.10г.