

*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>*

## **ИЗУЧЕНИЕ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА**

Изучена местноанестезирующая активность и острая токсичность 10 вновь синтезированных производных пиперидина на этапе первичного скрининга. Результаты экспериментов показали, что все предложенные соединения оказывали в разной степени выраженный эффект при инфильтрационной и проводниковой анестезии, а некоторые из них оказали определенный эффект и при терминальной анестезии. Из всех исследованных веществ наиболее выраженный эффект проявил соединение МАВ-118.

Одной из наиболее актуальных проблем практической медицины является устранение и профилактика болевого синдрома. Решением этой проблемы является общее обезболивание. Альтернативой общей анестезии была и остается местная анестезия, которая является наиболее безвредным, биологически обоснованным и технически простым методом обезболивания. Поэтому в последнее время значительный объем оперативных вмешательств проводится под местной анестезией [1].

В настоящее время синтезировано большое количество местных анестетиков, однако в клинике применяется сравнительно ограниченное их количество. Это обусловлено тем, что многие вещества не в полной мере отвечают требованиям, предъявляемым к местным анестетикам [2].

Поэтому поиск новых, экономически выгодных, малотоксичных, и особенно длительно действующих местноанестезирующих препаратов, остается важной задачей современной органической химии и фармакологии.

Одним из путей поиска новых лекарственных средств является изучение фармакологических свойств соединений целенаправленного синтеза среди различных аналогов известных, применяемых в медицине веществ.

Производные пиперидина обладают широчайшим спектром фармакологической активности [2]. Налаженный синтез и доступность сырья ряда препаратов производных пиперидина облегчает проблему промышленной технологии для получения новых препаратов этого ряда. Следует отметить, что в лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук им. А. Б. Бектурова накоплен огромный научный материал в этом направлении, который представляет не только научный, но и практический интерес, так как его результаты нашли применение в практической медицине. Аналгетик просидол [гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-фенил-4-пропионил-оксипиперидина] включен в список жизненно важных лекарственных средств Республики Казахстан и Российской Федерации [3,4], анестетик и антиаритмик казкаин [гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-бензоилоксипиперидина] успешно прошел первую фазу клинических испытаний [5] и рекомендован на вторую фазу.

Целью данной работы является изучение местноанестезирующей активности 10 вновь синтезированных производных пиперидина под лабораторными шифрами (МАВ-109, 110, 112, 114, 115, 117, 118, 119, 121, 124) на этапе первичного скрининга.

Изученные соединения по химическому строению можно разделить на ряд подгрупп: сложные эфиры 1-(3-этоксипропил)-4-оксипиперидина (МАВ-118, 121, 124), 4-замещенные производные 1-(2-этоксиэтил)-4-алкоксипиперидинов (МАВ-109, 110, 112, 114, 115), производные 1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-пиперидина (МАВ-117, 119).

Экспериментальные исследования местноанестезирующей активности проводились согласно методикам, рекомендованным Государственным Фармакологическим Комитетом РК [6].

Определялись время наступления анестезии, длительность полной анестезии и общая длительность анестезии.

Аnestезирующие свойства соединений при поверхностной анестезии изучались на глазах кроликов по общепринятой методике Ренье.

Исследованию подвергались 1 и 3% растворы 10 соединений и соответствующие концентрации препаратов сравнения – казкаина и 1% раствора дикаина. Из представленных соединений только одно (МАВ-118) вещество проявило определенный эффект. Индекс анестезии 1 и 3% растворов МАВ-118 соответственно был равен 236 и 378,6. В указанных концентрациях испытанное вещество полной анестезии не вызывало, исходная чувствительность роговицы глаза кролика восстанавливалась через 67,5 и 84,1 мин, соответственно. Анализ результатов экспериментов показал, что соединение МАВ-118 уступало как по силе анестезии, так и по продолжительности местноанестезирующего эффекта 1% раствору дикаина и имело преимущества перед казкаином по длительности общей анестезии.

Изучение инфильтрационной анестезии проводилось по методу Бюльбринга-Уэйда. Как видно из результатов таблицы, все изученные соединения проявляли в различной степени выраженную активность при этом виде анестезии. Наиболее активным веществом по силе вызываемого эффекта оказалось соединение МАВ-118: 0,5% растворы последнего по силе анестезии превосходили лидокаин и казкаин, но уступали тримекаину.

В указанной концентрации все соединения уступали тримекаину, лидокаину и казкаину по длительности полной анестезии. В то же время, вещества МАВ-118, 112, 124, 117, 121 превосходили новокаин по этому показателю. А вещества МАВ-109 и 124 вызывали общую анестезию, примерно соответствующую показателю тримекаина, но превосходящую лидокаин и новокаин.

Исследование местноанестезирующей активности при проводниковой анестезии проводилось с использованием методов «tail flick» на крысах. Активность соединений и препаратов сравнения изучалась в 1% растворах. Результаты опытов показали, что соединения МАВ-112, МАВ-117 и МАВ-118 по длительности полной анестезии незначительно превосходили новокаин, уступали тримекаину, лидокаину и казкаину, а по общей продолжительности местноанестезирующего действия были активнее новокаина и тримекаина и несколько уступали лидокаину и казкаину. Вещества МАВ-115, МАВ-121 и МАВ-124 по длительности полной анестезии незначительно уступали новокаину и тримекаину, но в то же время

**Активность 0,5% растворов вновь синтезированных производных пиперидина  
при инфильтрационной анестезии**

Соединение, препаратор	Индекс анестезии (M±m)	Длительность полной анестезии (мин.), (M±m)	Общая длительность анестезии (мин.), (M±m)
MAB-109	26,5±0,6	3,3±1,3**	50,8±4,4***
MAB-110	15,8±2,57*	4,7±0,4*	30,0±1,3***
MAB-112	30,2±2,28**	20,0±3,3**	48,3±3,6*
MAB-114	22,8±1,73*	5,0±2,2	35,0±2,6***
MAB-115	26,3±1,35***	9,2±2,1**	36,7±1,0**
MAB-117	30,7±0,9**	12,5±1,7**	40,8±1,5*
MAB-118	33,6 ± 0,4	20,0 ± 5,0	43,3 ± 2,1**
MAB-119	25,1±1,2*	7,5±1,7**	40,0±2,7**
MAB-121	30,2±0,9***	13,3 ± 1,05**	43,3± 1,6*
MAB-124	33,2±0,3	18,3 ± 1,6*	50,8± 0,8
Новокаин	18,3±0,8	9,3±0,8	22,0±0,1
Лидокаин	32,3±2,3	25,0±1,2	44,1±1,7
Тримекаин	36,0±0	36,0±1,5	54,5±2,3
Казкаин	31,1± 1,2	25,0±2,5	75,0± 0,7

Достоверность по отношению к лидокаину\* – p<0,001, тримекаину\*\* – p<0,01, казкаину\*\*\* – 0,001.

по общей продолжительности действия несколько превосходили их. В этой концентрации проявили низкую активность соединения МАВ-109 и МАВ-119, уступая всем сравниваемым веществам как по силе, так и по продолжительности действия, в большей степени по показателю полной анестезии.

Изучение острой токсичности при подкожном введении белым мышам новых производных пиперидина выявлено, что большинство соединений менее токсичны, чем препараты сравнения. Особенно низкая токсичность отмечена у МАВ-121 и МАВ-109.

Результаты проведенных исследований на этапе первичного скрининга показали, что представленные нам для изучения 10 новых соединений пиперидина проявили в разной степени выраженную местноанестезирующую активность при инфильтрационной, проводниковой, а некоторые и при терминальной анестезии. Все вещества оказались менее токсичными в сравнении с большинством препаратов сравнения, а многие из них – даже новокаина.

Наибольший интерес представляет соединение МАВ-118, которое проявило выраженный эффект при инфильтрационной и проводниковой анестезии и может быть рекомендован для углубленного исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рабинович С.А. Клинико-фармакологическое обоснование выбора местноанестезирующих средств в стоматологии // Клиническая стоматология. 2005. № 1. С. 58-62.
2. Курбат Н.М. , Пралиев К.Д., Салита Т.А., Ю В.К., Верина Е.Л. Нейрофармакологическая активность производных пиперидина // Хим.-фарм. журн. 1991. Т. XXV. № 7. С. 20-29.
3. Патент РК № 527 (Патент РФ № 1262908, Патент Швейцарии № 6786224, Патент Италии № 1232984, Патент Великобритании № 2234241, Патент Франции № 2650999 Ф, патент ФРГ DE 3924466). Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-фенил-4-пропионилоксипиперидина, обладающий анальгетической активностью / Пралиев К.Д., Ю В.К., Соколов Д.В., Бояков Ю.Г., Куриленко В.М., Хлиенко Ж.Н., Моисеева Л.М., Четвериков В.Н., Тетеньчук Э.В., Нурахов С.Н. // Опубл. 27.07.94. Бюлл. изобр. 1994. № 1.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие для врачей). 15-е издание. М.: Изд-во «Новая волна», 2008. С. 153.
5. Пат. РФ № 1704415. 1-(2-этоксиэтил)-4- этинил-4-бензоилоксипиперидина, обладающий местноанестезирующней активностью (КАЗКАИН) / Пралиев К.Д., Исин Ж.И., Ю В.К. и др. // Опубл. 08.07.96г.
6. Кузденбаева Р.С., Рахимов К.Д., Шин С.Н., Чуканова Г.Н. Доклиническое изучение местноанестезирующей активности новых биологически активных веществ. Методическое пособие. Алматы, 2000. 30 с.

#### Резюме

Жаңадан синтезделген 10 пиперидин туындысының жергілікті анестезиялаушы белсенділігі мен жедел уыттығы біріншілік іріктеу дейгейінде зерттелді. Тәжірибе

нәтижелері зерттеуге ұсынылған қосылыстардың барлығы инфильтрациялық және өткізгіштік анестезияда өртүрлі деңгейде белсенділік көрсетті, ал кейбір қосылыстардың беткей анестезияда да әсері бар екені анықталды. Зерттелген туындылардың арасында MAB-118 қосылысының тиімділігі жоғары болды.

### **Summary**

Local anesthetic activity and severe toxicity 10 again synthesised derived pepiridine on the stage of primary screening were studied. Results of experiment showed, that all

given combinations appeared in different stages expressed effect by infiltrable and conductivity anesthesia and some of them appeared activity under terminal anesthesia. From all researched substances the most expressed effect showed combination MAB-118.

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.*