

Г. М. ПИЧХАДЗЕ¹, Д. М. КАДЫРОВА¹, С. Р. НАСЫРОВА¹, Ш. О. ИМАШОВА¹,
М. К. АМИРКУЛОВА¹, К. Д. ПРАЛИЕВ², В. К. Ю², Г. С. АХМЕТОВА², А. К. АМАНТАЕВА²

УГЛУБЛЕННОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ПИПЕРИДИНА МАВ-134

Проведено углубленное изучение соединения МАВ-134 – гомолога казкаина. Выявлено, что МАВ-134 по всем показателям на разных моделях инфильтрационной и проводниковой анестезии оказался активнее всех препаратов сравнения, в том числе казкаина. Наибольшая активность МАВ-134 проявлялась в низких концентрациях.

Многие традиционные и современные местные анестетики имеют те или иные недостатки: высокая токсичность, местнораздражающий эффект, короткая продолжительность действия. Длительное действие анестетика чрезвычайно желательно, так как обеспечивает обезболивание не только в течение операции, но и в постоперационном периоде. Наилучшим следует признать местный анестетик, который сочетает в себе безопасность и высокую анестезирующую активность, что максимально удовлетворяет потребности пациента и врача [1]. До настоящего времени такого идеального препарата еще не найдено. Поэтому поиск новых, высокоактивных, малотоксичных и особенно длительно действующих местноанестезирующих препаратов для использования в медицинской практике остается весьма актуальным [2].

В течение многих лет в лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук им. А. Б. Бектурова ведутся систематические и целенаправленные исследования в области синтеза мемраностабилизирующих средств пиперидинового ряда, которые, как известно, являются потенциально активными местноанестезирующими соединениями [3].

Одним из синтезированных производных пиперидина, представляющий наибольший интерес является соединение, названное казкаином [3, 4]. По результатам экспериментальных и клинических исследований он вызывал более глубокую и продолжительную проводниковую анестезию в низких концентрациях в сравнении с эталонными препаратами, и оказывал выраженную активность при инфильтрационной анестезии. Казкаин малотоксичен, не оказывал в эффективных концентрациях местнораздражающего действия, не вызывал аллергических реакций и развития физической зависимости, обладает большой широтой терапевтического действия [3, 4].

Целью данной работы явилось углубленное изучение местноанестезирующей активности соединения МАВ-134 – 1-(3-н-этоксипропил)-4-бензоилоксипиперидин гидрохлорида, являющегося гомологом казкаина. Ранее проведенные скрининговые исследования позволили выявить его высокую местноанестезирующую активность и преимущества в сравнении с широко применяемыми местными анестетиками и казкаином.

Для экспериментального изучения углубленной специфической местноанестезирующей активности МАВ-134 были использованы методики, рекомендованные Государственным Фармакологическим Комитетом Республики Казахстан [5].

Углубленное изучение МАВ-134 по методу Ренье при терминальной анестезии показало, что соединение оказалось определенный эффект в 2 и 5% концентрациях. В 2% растворах оно вызывало потерю чувствительности роговицы у всех подопытных животных в течение 53 мин, однако полная анестезия в этой концентрации не проявлялась. 5% раствора соединения МАВ-134 вызывала полную анестезию длительностью 23 мин, общую анестезию – 64 мин. В то время как 1% раствор дикаина вызывал полную анестезию продолжительностью более 50 мин, общую анестезию – более 60 мин.

Таким образом, производное пиперидина МАВ-134 оказалось малоактивным при данном виде анестезии, хотя 5% раствора соединения проявило определенное местноанестезирующее действие.

При изучении инфильтрационной анестезии по методу Bulbring, Wajda в 0,1%, 0,25% и 1% растворах выявлено, что МАВ-134 уже в 0,1% растворах по длительности полной анестезии достоверно превосходил тримекаин, лидокаин и казкаин. В 0,25% растворах он вызывал в 2,9 раза более полную анестезию, чем новокаин, в 2 и в 1,5 раза – чем лидокаин и тримекаин, соответствовал по этому показателю казкаину. В 1%

растворах по длительности полной анестезии он превышал все препараты сравнения: новокаин – в 4,6, тримекаин – в 2,9, лидокаин – в 2,7 и казкаин – в 1,2 раза.

Данные результатов экспериментов при инфильтрационной анестезии по методу «отдергивания хвоста» крыс свидетельствуют о том, что МАВ-134 даже в 0,25% растворах проявил выраженный эффект, достоверно превышая показатели лидокаина по длительности полной и общей продолжительности анестезии приблизительно в 3,5 и 2 раза, соответственно и в 2,1 и 1,4 раза был активнее тримекаина. По этим параметрам он также превышал казкаин в 1,06 и 1,1 раза, соответственно.

В 0,5% растворах МАВ-134 превосходил оба показателя длительности лидокаина, тримекаина и казкаина ($p<0,001$). Так, по длительности полной анестезии МАВ-134 превышал этот показатель тримекаина примерно в 1,9 раза, лидокаина – в 2,6 и казкаина – в 1,1 раз. Общая продолжительность анестезии у МАВ-134 в 1,8 и в 1,4 раза выраженнее, чем у лидокаина и тримекаина соответственно и в 1,1 раза – по сравнению с казкаином.

Изучение показателей инфильтрационной анестезии брюшной стенки у кролика показало, что анестезирующий эффект МАВ-134 развивался раньше, чем у препаратов сравнения. Длительность полной анестезии в 0,25% растворах МАВ-134 была равна 11,5 мин, в то время как лидокаин и тримекаин при этой концентрации полной анестезии вообще не вызывали. Установлено, что общая продолжительность анестезии 0,25% раствора МАВ-134 равнялась 79,7 мин, что достоверно превышает этот показатель лидокаина примерно в 3 раза, и в 1,6 раза – тримекаина. При использовании 0,5% растворов МАВ-134 отмечено появление полной анестезии через 5 мин и достоверное увеличение активности МАВ-134 по длительности анестезирующего эффекта в сравнении с лидокаином, тримекаином и казкаином. При этом общая продолжительность действия у МАВ-134 в 2,2 раз выраженнее, чем у лидокаина, в 1,2 и в 1,1 раза по сравнению тримекаином и казкаином соответственно. При исследовании 1% растворов также выявлена выраженная активность МАВ-134, превосходящая препараты сравнения.

Результаты исследований свидетельствуют о высокой местноанестезирующей активности

МАВ-134, превышающей таковую казкаина и других препаратов сравнения во всех примененных концентрациях. Отмеченные различия были выражены более четко по параметру полной анестезии при применении 0,25 % растворов МАВ-134, по мере увеличения концентрации разница активности МАВ-134 и препаратов сравнения несколько сглаживалась.

Результаты изучения проводниковой анестезии по методу «отдергивания хвоста» показали, что в 0,25% растворах МАВ-134 по длительности полной анестезии был активнее новокаина, лидокаина и тримекаина соответственно в 3; 1,1 и в 1,5 раза и незначительно уступал казкаину. В 0,5% растворах МАВ-134 по этому показателю действовал длительнее препаратов сравнения: новокаина в 4 раза ($p<0,001$), лидокаина и тримекаина в 1,5 и в 1,8 раза (статистически достоверно). Проведенное исследование позволило выявить выраженное местноанестезирующее действие МАВ-134, превышающее таковое лидокаина и тримекаина в испытанных концентрациях. МАВ-134 по длительности полной анестезии в 1% растворах незначительно уступал казкаину, но по продолжительности действия он был одинаков с ним. Безусловным преимуществом соединения МАВ-134 было то, что оно в меньших концентрациях превосходило все эталонные препараты и казкаин как по длительности полной, так и по продолжительности общей анестезии.

При изучении показателей проводниковой анестезии, выявлено, что 0,25% раствор МАВ-134 по длительности полной анестезии был эффективнее соответствующей концентрации растворов тримекаина, лидокаина, новокаина и казкаина примерно в 2,9, в 5,1, в 6,4, в 1,2 раза соответственно. Общая продолжительность действия МАВ-134 достоверно превышала таковую тримекаина, лидокаина, новокаина и казкаина в 2,2, 3,5, 5 и 1,1 раз, соответственно.

МАВ-134 в 1% растворе значительно превосходил по длительности полной анестезии тримекаин (в 2,8 раза), лидокаин (в 4,4 раза), в 6,3 и 1,2 раза новокаин и казкаин, соответственно. Установлено, что по общей длительности действия МАВ-134 был в 1,8 раза эффективнее тримекаина, в 2,7 раза – лидокаина, в 4,2 раза – новокаина, и примерно в 1,1 раз – казкаина.

Можно отметить высокую активность МАВ-134 в данной серии опытов, во всех случаях превышающую активность препаратов

сравнения, особенно по параметру полной анестезии. Это действие в большей степени проявлялось при исследовании 0,25% растворов.

Изучение активности 0,5 и 1% растворов МАВ-134 на показатели спинномозговой анестезии у крыс показало, что по параметру полной анестезии МАВ-134 в 1% растворах достоверно превышал эффект тримекаина в 2,5 раза, лидокаина – в 6,6 и казкаина – в 1,1 раз. Новокаин в этой серии опытов полной анестезии не вызывал. 0,5% растворы МАВ-134 по длительности полной анестезии были эффективнее соответствующих концентраций растворов тримекаина приблизительно в 5,1 раза ($p<0,01$) и в 1,5 раз активнее казкаина ($p<0,001$). Новокаин и лидокаин в этой серии опытов полной анестезии не вызывали. Сравнительная оценка эффективности МАВ-134 и препаратов сравнения позволила установить более выраженное преимущество его по показателю продолжительности общей анестезии.

На этапе углубленного исследования острая токсичность МАВ-134 и препаратов сравнения изучалась при внутривенном введении крысам в дозах от 5 до 50 мг/кг. Результаты в этой серии опытов выявили преимущества соединения МАВ-134 перед препаратами сравнения. МАВ-134 был менее токсичным по сравнению со всеми эталонными препаратами ($p<0,05$).

Сравнение местноанестезирующей активности казкаина и его гомолога МАВ-134 показывают, что введение одной метиленовой группы в N-заместитель казкаина приводит к значительному увеличению активности как при проводниковой, так и особенно при инфильтрационной анестезии, а также уменьшению токсичности.

Как известно, побочным эффектом многих местных анестетиков является местнораздражающее действие. При изучении местнораздражающего действия при внутрикожном введении на кроликах методом Лэбо и Камаж отмечено, что МАВ-134 в 0,1% и 2% концентрациях не оказывал данного эффекта.

Исследования по изучению аллергенных свойств гомолога казкаина МАВ-134 проводились по методу «Реакции непрямой дегрануляции тучных клеток крыс». Результаты опытов показали, что ПДТК после введения МАВ-134

меньше, чем 2,5, что свидетельствует об отсутствии аллергенных свойств МАВ-134.

Высокая анестезирующая активность, низкая токсичность, отсутствие местнораздражающего действия и аллергенных свойств, позволяют рекомендовать гомолог казкаина МАВ-134 для проведения клинических испытаний в качестве перспективного, отечественного средства при инфильтрационной и проводниковой анестезии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кононенко Ю.Г., Рожко Н.М., Рузин Г.П. Местное обезболивание в амбулаторной стоматологии. М.: Книга плюс, 2002. 320 с.
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. 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.
4. Пат. РФ № 1704415. 1-(2-этоксиэтил)-4- этинил-4-бензоилоксипиперидина, обладающий местноанестезирующей активностью (КАЗКАИН) / Пралиев К.Д., Исин Ж.И., Ю В.К. и др. // Опубл. 08.07.96г.
5. Куденбаева 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

Казкаинның ғомология – МАВ-134 қосылсына терендегілген зерттеулер жүргізілді. МАВ-134 инфильтрациялық және өткізгіштік анестезияның әртүрлі модальдерінде салыстыру препарраттарына, соның ішінде казкаинге қарағанда белсенді болды. МАВ-134 қосылсының белсенділігі төменгі концентрацияда айқын екендігі анықталды.

Summary

Advanced study of anesthetic activity of piperidine derivative MAV-134 – Kazcaine's homolog, was carried out. It's found that MAV-134 is more active than comparison preparations including Kazcaine on various models of infiltration and conduction anesthesia. Most activity of MAV-134 was revealed at low concentrations.

УДК 615.211.012:547.822.3

¹Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова,

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