

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИПЕРИДИНА

доц. Ким И. И.
к.м.н. Смагулова Г. С.
проф. Кадырова Д. М.
студенты 4 курса ОМ:
Джолмаганбетов А. М.
Абдидин Е. Н.
Колдасбек С. С.

КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Ключевые слова: местная анестезия, инфильтрационная, проводниковая, терминальная, токсичность

Местные анестетики играют важную роль в медицинской практике. Они широко применяются для обезболивания в хирургии, стоматологии, офтальмологии и других областях медицины для устранения болевого синдрома. Использование их позволяет оказать скорую помощь, а также уменьшить время пребывания больного в стационаре.

Известно, что многие из применяемых в клинике местных анестетиков не в полной мере отвечают современным требованиям, предъявляемым к ним[1,2,3].

Поэтому, одной из важнейших задач фармакологии, по-прежнему, является поиск и изучение новых более эффективных и менее токсичных веществ, оказывающих местноанестезирующее действие. Среди органических соединений, которые можно использовать для синтеза местных анестетиков, большой интерес представляют производные пиперидина, ряд из которых проявил высокую местноанестезирующую активность.

Целью данного исследования явилось изучение местноанестезирующей активности при терминальной, инфильтрационной, проводниковой анестезии и острой токсичности вновь синтезированных производных пиперидина.

Материалы и методы исследования.

Для экспериментального изучения специфической местноанестезирующей активности и острой токсичности вновь синтезированного соединения под лабораторным шифром МАВ-164 нами были использованы методы первичного скрининга, рекомендованные Фармакологическим Комитетом Республики Казахстан и Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ[4,5].

В экспериментах использовались следующие виды животных: белые мыши, морские свинки и кролики, содержащиеся в виварии КазНМУ.

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 250 – 300 гр., при проводниковой анестезии – на крысах-самцах массой 200-250 г по методу «отдергивания хвоста». Во всех исследованиях определяли длительность полной и общей анестезии, а при определении инфильтрационной и терминальной – также и силу анестезии.

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

Острая токсичность веществ определялась в опытах на белых беспородных мышках весом 17-23 г при однократном подкожном введении.

Результаты опытов.

Терминальная анестезия

Таблица 1. Показатели МАВ-164 при терминальной анестезии

Соединение, препарат	1 % растворы		
	Индекс анестезии M±m	Длительность полной анестезии, мин.	Общая продолжительность, мин.
МАВ-164	13,0±0	-	-
Дикаин	1300,0±0	50,0±0	Более 60 мин.

Примечание - р - статистическая достоверность по отношению к дикаину равен

При терминальной анестезии исследованию подвергались 1% растворы соединения.

Испытанное соединение в 1% растворах оказались не эффективным при данном виде анестезии. Индекс Ренье его равен 13, полной анестезии данное соединение не оказывало, общая продолжительность действия его была минимальной. Соединение оказывает в меньшей степени раздражающее действие в сравнении с дикаином.

Инфильтрационная анестезия

Таблица 2. Активность и длительность действия 0,25% концентрации МАВ-164 при инфильтрационной анестезии

Соединение, препарат	0,25 % растворы		
	Индекс анестезии M±m	Длительность полной анестезии, мин.	Продолжительность действия, мин.
МАВ-164	29,0±1,93 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,02 p ₃ > 0,05	15,0±4,47 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05	40,0±4,99 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05
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

Индекс анестезии в данной серии опытов МАВ-164 составляет 29,0±1,93. По этому показателю соединение примерно соответствует тримекаину, статистически достоверно превышает этот показатель лидокаина и несколько активнее новокаина (p > 0,05).

Длительность полной анестезии соединения примерно соответствует тримекаину и лидокаину, и несколько выше, чем у новокаина (p > 0,05).

МАВ-164 несколько превышает по параметру общей продолжительности действия тримекаин (p > 0,05). Абсолютная величина этого показателя МАВ-164 больше, чем лидокаина и новокаина, однако, эти различия статистически недостоверны.

Проводниковая анестезия

Таблица 3. Показатели МАВ-164 при проводниковой анестезии

Соединение, препарат	0,25 % растворы	
	Длительность полной анестезии, мин.	Продолжительность действия, мин.
МАВ-164	8,0±2,99 p ₁ < 0,02 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,002	40,0±6,5 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05
Тримекаин	47,3±8,4	56,9±12,8
Лидокаин	65,0±18,4	90,0±18,4
Новокаин	35,2±7,1	42,3±13,6

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

Как видно из результатов таблицы 3, показатель полной анестезии соединения равен $8,0 \pm 2,99$. По этому параметру оно статистически достоверно уступает препаратам сравнения в 5,9; 8,12 и в 4,4 раза, соответственно.

МAB-164 имеет показатель длительности действия равный новокаину. Показатель длительности действия его несколько более низкий, чем у тримекаина ($p > 0,05$). По этому параметру оно уступает лидокаину.

Острая токсичность

В ходе эксперимента осуществляли контроль за клиническим состоянием животных: наличие/отсутствие признаков отравления, время их появления, гибель мышей.

Наблюдение за животными проводили в течение 2-х суток, после проведения эксперимента, по показателям общетоксического или специфического действия.

При введении мышам соединения в дозе 1500мг/кг общее состояние мышей и их поведение было стабильным, без изменений.

Результаты исследований по определению острой токсичности МAB-164 показывают, что значение LD_{50} не выявлено, в связи с его низкой токсичностью.

Таким образом, можно заключить, что производное пиперидина под лабораторным шифром МAB-164 проявляет значительную активность при инфльтрационной и проводниковой анестезии.

По силе действия и продолжительности полной анестезии соединение соответствует или несколько превышает соответствующие показатели препаратов сравнения при инфльтрационной анестезии, а по общей продолжительности действия, в основном, активнее их. При проводниковой анестезии это соединение действует несколько активнее препаратов, взятых в качестве контроля, по параметру общей продолжительности действия. Учитывая низкую токсичность соединения и довольно выраженную активность, оно может быть рекомендовано для углубленного исследования.

Резюме. Скрининговое исследование местноанестезирующей активности соединения МAB-164 показали, что оно по силе действия и по показателю полной анестезии активнее препаратов сравнения при инфльтрационной анестезии, при проводниковой анестезии – и по общей продолжительности действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лампусова В.Б., Проблема недостаточной эффективности местного обезболивания в клинике терапевтической стоматологии // Стоматология. - 2006. - Т. 85, № 6. - С.6-10.
2. Рабинович С.А., Зорян Е.В., Сохов С.Т., Анисимова Е.Н., Московец О.Н., Стош В.И. От новокаина к артикаину (к 100-летию синтеза новокаина). - М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2005. - 248 с.
3. Бгуашева Б.А. Направленный скрининг местноанестезирующих веществ среди новых производных индола // Успехи современного естествознания, - 2009, № 7, с. 45-47.
4. Кузденбаева Р.С., Рахимов К.Д., Шин С.Н. Доклиническое изучение местноанестезирующей активности новых биологических веществ. (Методическое пособие для фармакологов). Гос. Фарм. Комитет РК, Алматы, 2000.- 28 с.
5. Игнатов Ю.Д., Чернякова И.В., Васильев Ю.Н. и др. Методические рекомендации по экспериментальному изучению местноанестезирующих средств. Москва, 2005 г. – стр. 176-192