

ИНФИЛЬТРАЦИОННАЯ ПРОВОДНИКОВАЯ АНЕСТЕЗИЯ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИПЕРИДИНА

к.м.н. Смагулова Г. С.
проф. Кадырова Д. М.
доц. Ким И. И.
студенты 4 курса ОМ:
Толеген С. А.
Кажакмет К. Д.
Толепова Д. Ж.

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

Одним из важнейших направлений в решении проблемы боли и поиск путей и средств обезболивания является создание лекарственных препаратов, обладающих местноанестезирующим действием. В практической хирургии чаще используются методы инфльтрационной и проводниковой анестезии[1,2].

Удельный вес местного обезболивания особенно возрос в последнее время. Это связано с совершенствованием представления о роли местной анестезии, а также появлением новых местных анестетиков[3,4].

В связи с этим, несмотря на наличие большого количества разнообразных по химическому строению анестезирующих средств, поиск высокоактивных, малотоксичных анестетиков, особенно длительного действия, продолжается и является актуальной проблемой.

Учитывая актуальность и большую практическую значимость проблемы, было проведено испытание нового производного пиперидина под лабораторным номером МАВ-168 (местноанестезирующее вещество).

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

Цель настоящего исследования. Изучение местноанестезирующей активности при инфльтрационной, проводниковой, терминальной анестезии и острой токсичности нового производного пиперидина

Материалы и методы исследования.

Для экспериментального изучения специфической местноанестезирующей активности и острой токсичности были использованы методы первичного скрининга, рекомендованные Фармакологическим Комитетом Республики Казахстан и Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [5,6].

Терминальная анестезия определялась по методу Ренье на кроликах-самцах, массой 2,0 – 2,5 кг. Определялся порог чувствительности роговицы глаза кролика к тактильному воздействию. Местноанестезирующая активность определялась по следующим параметрам: индексы Ренье, длительность полной анестезии и общая продолжительность действия.

Для определения местноанестезирующей активности при инфльтрационной анестезии использовался метод Бюльбринг-Уэйда на морских свинках-самцах массой 250-300 г.

Местноанестезирующая активность при проводниковой анестезии выявлялась по методу «отдергивания хвоста» на крысах-самцах.

Острая токсичность веществ определялась при однократном подкожном введении беспородным белым мышам.

Результаты исследования.

Терминальная анестезия

Анестезирующая активность МАВ-168 и препарата сравнения дикаина изучалась в 1% растворах.

Таблица 1. Показатели МАВ-168 при терминальной анестезии

Соединение, препарат	1 % растворы		
	Индекс анестезии M±m	Длительность полной анестезии, мин.	Общая продолжительность, мин.
МАВ-168	13,0±0	-	-
Дикаин	1300,0±0	50,0±0	Более 60 мин.

Примечание - р - статистическая достоверность по отношению к дикаину равен

Из результатов таблицы видно, что испытуемое вещество оказалось неактивным при этом виде анестезии. Данное соединение не вызывало анестезирующего эффекта. Индекс анестезии его в 1% концентрации составил 13.

В этой концентрации МАВ-168 оказывал незначительное раздражающее действие на ткани глаза кролика. 1% растворы дикаина проявили более сильное и длительное раздражающее действия на ткани глаза.

Инфильтрационная анестезия

МАВ-168 в данной серии опытов испытывался в 0,25% растворах и сравнивался с новокаином, тримекаином и лидокаином. Результаты исследования анестезирующей активности МАВ-168 при инфильтрационной анестезии приведены в таблице 2.

Таблица 2. Активность и длительность действия 0,25% концентрации МАВ-168 при инфильтрационной анестезии

Соединение, препарат	0,25 % растворы		
	Индекс анестезии M±m	Длительность полной анестезии, мин.	Продолжительность действия, мин.
МАВ-168	31,5±1,35 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	16,6±3,58 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	45,83±3,27 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,002$ $p_3 < 0,002$
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: P_1 - коэффициент корреляции по сравнению с тримекаином; P_2 - по сравнению с лидокаином; P_3 - по сравнению с новокаином

Анализ экспериментальных данных свидетельствует о том, что исследуемое вещество вызывает выраженный местноанестезирующий эффект, сопоставимый с таковым эталонных препаратов, как по силе действия, так и продолжительности эффекта. Индекс анестезии его (силы действия) соответствовал аналогичному показателю тримекаина и статистически достоверно превышал эффекты лидокаина и новокаина в 1,36 и 1,26 раза, соответственно.

МАВ-168 в указанной концентрации по способности вызывать полный блок проводимости (длительность полной анестезии) мало отличался от тримекаина. Длительность полной анестезии его составляла 16,6 минут, что превышает соответствующие показатели лидокаина и, особенно, новокаина. Однако эта разница статистически недостоверна.

Из приведенных в таблице величин, характеризующих общую продолжительность действия видно, что изучаемое соединение превосходило тримекаин, лидокаин и новокаин в 1,19; 1,48 и 1,57 раза, соответственно.

Проводниковая анестезия

При анализе результатов таблицы видно, что испытуемое вещество уступало по параметру полной анестезии всем препаратам сравнения.

Общая продолжительность анестезии для соединения МАВ-168 в 1% растворах составляла 44 минуты, что несколько превышало соответствующий показатель новокаина. По общей продолжительности действия оно приблизительно соответствовало тримекаину, уступая лидокаину.

Таблица 3. Показатели МАВ-168 при проводниковой анестезии

Соединение, препарат	0,25 % растворы	
	Длительность полной анестезии, мин.	Продолжительность действия, мин.
МАВ-168	10,0±2,04 $p_1 < 0,002$ $p_2 < 0,02$ $p_3 < 0,01$	44,0±5,47 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
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: P_1 - коэффициент корреляции по сравнению с тримекаином; P_2 - по сравнению с лидокаином; P_3 - по сравнению с новокаином

Острая токсичность

Острая токсичность представленного соединения изучалась при подкожном введении 4%раствора белым мышам.

Результаты опытов показали, что МАВ-168 даже в дозе 1500 мг/кг специфического или общетоксического действия не оказывало в течение 2-х суток наблюдения за животными. В связи с низкой токсичностью вычислить LD_{50} не представлялось возможным.

Таким образом, можно заключить, что МАВ-168 вызывает довольно выраженную и продолжительную анестезию, не оказывает общетоксического действия. Это соединение имеет ряд преимуществ перед препаратами сравнения в плане длительности действия и низкой токсичности, особенно при инфильтрационной анестезии, и может быть предложено для углубленного изучения.

Резюме. Изучение местноанестезирующей активности соединения МАВ-168 позволило выявить его довольно выраженную активность, особенно при инфильтрационной анестезии. Учитывая низкую токсичность оно может быть рекомендовано для дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лампусова В.Б., Проблема недостаточной эффективности местного обезболивания в клинике терапевтической стоматологии // Стоматология. - 2006. - Т. 85, № 6. - С.6-10.
2. Каттерал У., Мэки К. Местные анестетики //Клиническая фармакология по Гудману и Гилману /Под общей ред. А.Г.Гилмана. - Пер. с англ. - М.: Практика, 2006. - С. 291 - 306.
3. Стягайло С.В. Оценка эффективности местного инъекционного обезболивания в зависимости от стоматологической патологии и групповой принадлежности зуба // Стоматологический журнал. - 2007. -№2.-С. 61-62.
4. Пралиев К.Д., Ю В.К., Фомичева Е.Е. и др. Производные пиперидина: взаимосвязь структуры с обезболивающей активностью // Синтез, фармакология и клинические аспекты новых обезболивающих средств - Тезисы докладов Всесоюзной конференции - Новгород - 1991, с.106
5. 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.
6. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - Москва, 2005. – 832 с.