

Г. М. Пичхадзе¹, Г. С. Смагулова¹, Д. М. Кадырова¹, К. Д. Пралиев², В. К. Ю²

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕРСПЕКТИВНОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИПЕРИДИНА (МАВ-54) В КОМБИНАЦИИ С АДРЕНАЛИНОМ

¹ Казахский Национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Казахстан, Алматы

² АО "Институт химических наук им. А. Б. Бектурова", Казахстан, Алматы

Представлены результаты изучения местноанестезирующей активности МАВ-54 (4-(бензоилокси)-3-бутоксипиперидиниум хлорида), синтезированного в лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук им. А. Б. Бектурова, в сочетании с адреналином. Установлено, что при совместном применении с вазоконстриктором МАВ-54 особенно в низких концентрациях, вызывает пролонгирование инфльтрационной, проводниковой и спинномозговой анестезии.

Ключевые слова: проводниковая; инфльтрационная; спинномозговая анестезия; пиперидин; вазоконстриктор; адреналин.

В настоящее время местная анестезия стала одним из основных видов обезболивания, значительно сузив показания к общему обезболиванию. Желательно, чтобы местноанестезирующие средства суживали кровеносные сосуды или не расширяли их [1 – 3]. Многие исследователи отмечают необходимость применения местных анестетиков с вазоконстрикторами, в основном с адреналином, указывая на то, что глубина и продолжительность обезболивания без него недостаточна. По данным ряда авторов норадреналин дает гораздо больше побочных эффектов за счет сильной периферической вазоконстрикции и от его использования следует воздержаться, а сосудосуживающее действие мезатона в 5 – 10 раз слабее, чем у адреналина [4, 5]. Комбинация местных анестетиков с адреналином испытана и апробирована, как в эксперименте, так и в клинической практике [6]. В отличие от местных анестетиков, не обладающих сосудосуживающим действием, адреналин, суживая сосуды, замедляет абсорбцию анестетика из места инъекции и обеспечивает его поступление в зону действия в мембране нервной клетки в концентрациях, достаточных для обеспечения продолжительного действия [7].

Несмотря на наличие большого количества разнообразных по химическому строению местноанестезирующих препаратов, поиск высокоактивных, малотоксичных местных анестетиков, и особенно длительного действия продолжается и по-прежнему является актуальной проблемой. Среди органических соединений, которые можно использовать для синтеза местных анестетиков, большой интерес представляют производные пиперидина. Так, было установлено, что многие из синтезированных производных пиперидина обладают выраженной местноанестезирующей активностью при разных видах анестезии [8]. Проведенные ранее экспериментальные исследования показали, что одно из соединений под лабораторным шифром МАВ-54 (местноанестезирующее вещество) обладает высокой местноанестезирующей активностью при инфльтрационной, проводниковой, спинномозговой

анестезии и по токсичности сопоставимо с лидокаином [9].

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилось изучение местноанестезирующей активности МАВ-54 в сочетании с адреналином (1:100000) при проведении проводниковой, инфльтрационной, спинномозговой анестезии.

Экспериментальная часть

МАВ-54 (4-(бензоилокси)-3-бутоксипиперидиниум хлорид) синтезирован в лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук им. А. Б. Бектурова, представляет собой кристаллы белого цвета, т. пл. 180 – 182 °С (изопропиловый спирт), R_f 0,80 (Al_2O_3 II степени активности, элюент диэтиловый эфир), растворимые в воде, метаноле, этаноле, ацетоне и хлороформе, не растворимые в гексане, бензоле и диэтиловом эфире [9].

Местноанестезирующая активность МАВ-54 в сочетании с адреналином (фармацевтическая компания "Здоровье", Украина, концентрация — 1: 100000) изучена на 3 видах анестезии: инфльтрационной, проводниковой и спинномозговой.

Исследование местноанестезирующего действия соединения проводилось в соответствии с методическими рекомендациями по доклиническому изучению местноанестезирующей активности новых биологически активных веществ [10, 11].

Для изучения инфльтрационной анестезии были использованы 2 модели: на передней брюшной стенке кроликов (опыты поставлены на 24 ненаркотизированных кроликах-самцах массой 2,0 – 2,5 кг (по 6 на каждую концентрацию)) и модифицированный метод "отдергивания хвоста" крыс (tail flick, в опытах использовали 24 беспородных белых крыс-самцов массой 200 – 250 г). Изучение проводниковой анестезии проводилось по методу tail flick на крысах (в опытах использовали 24 беспородных белых крыс-самцов массой 200 – 250 г), а также при электростимуляции дендрального нерва у кроликов (опыты поставлены на 24

Таблица 1
Местноанестезирующая активность МАВ-54 в сочетании с адреналином при инфильтрационной анестезии по методу “отдергивания хвоста” у крыс

Соединение	Концентрация раствора, %	Продолжительность полной анестезии ($M \pm m$), мин	Общая продолжительность действия ($M \pm m$), мин
МАВ-54 (1 мл)	0,25	23,3 ± 3,8	35,0 ± 2,7
МАВ-54 с адреналином (1 мл)	0,25	45,0 ± 2,8*	64,1 ± 1,5*
МАВ-54 (1 мл)	0,5	94,2 ± 1,5	102,5 ± 2,1
МАВ-54 с адреналином (1 мл)	0,5	120,8 ± 1,18*	141,6 ± 1,1

Достоверность различий МАВ-54 по отношению к МАВ-54 с адреналином обозначена * ($p < 0,001$).

ненаркотизированных кроликах-самцах массой 2,0 – 2,5 кг), спинномозговой анестезии — по методу Yarksh, Rudy в модификации Dib B (в опытах использовали 12 беспородных белых крыс-самцов массой 200 – 250 г) [12]. В экспериментах определяли следующие показатели: длительность полной анестезии (максимальная анестезия у всех подопытных животных) и общую продолжительность действия.

В табл. 1 представлены результаты изучения инфильтрационной анестезии соединения МАВ-54 в сочетании с адреналином по методу “отдергивания хвоста” у крыс.

Как видно из результатов табл. 1, по длительности полной анестезии и по продолжительности общего действия МАВ-54 с адреналином в 0,25 % растворах превышало показатель МАВ-54, взятого отдельно (примерно 1,9 и 1,8 раза соответственно), а в 0,5 % концентрации МАВ-54 с вазоконстриктором также превосходило оба показателя МАВ-54 без адреналина приблизительно в 1,3 раза и 1,4 раза, соответственно.

В табл. 2 приведены результаты изучения инфильтрационной анестезии соединения МАВ-54 в сочетании с адреналином по методу инфильтрации брюшной стенки у кроликов.

Анализ результатов, приведенных в табл. 2, показал, что полная анестезия при испытании МАВ-54 в сочетании с адреналином (0,25 % растворы) была равна (48,3 ± 1,6), в то время как МАВ-54 без адреналина

Таблица 3
Местноанестезирующая активность МАВ-54 в сочетании с адреналином при проводниковой анестезии по методу “отдергивания хвоста” у крыс

Соединение	Концентрация раствора, %	Продолжительность полной анестезии ($M \pm m$), мин	Общая продолжительность действия ($M \pm m$), мин
МАВ-54 (1 мл)	0,25	16,7 ± 1,1	39,2 ± 2,0
МАВ-54 с адреналином (1 мл)	0,25	37,5 ± 1,1*	68,3 ± 1,6*
МАВ-54 (1 мл)	0,5	67,5 ± 3,4	86,7 ± 3,6
МАВ-54 с адреналином (1 мл)	0,5	97,5 ± 1,1*	122,5 ± 1,1*

Достоверность различий МАВ-54 по отношению к МАВ-54 с адреналином обозначена * ($p < 0,001$).

Таблица 2
Местноанестезирующая активность МАВ-54 в сочетании с адреналином при инфильтрационной анестезии по методу инфильтрации брюшной стенки у кроликов

Соединение	Концентрация раствора, %	Продолжительность полной анестезии ($M \pm m$), мин	Общая продолжительность действия ($M \pm m$), мин
МАВ-54 (2,5 мл)	0,25	24,1 ± 2,24	55,8 ± 2,4
МАВ-54 с адреналином (2,5 мл)	0,25	48,3 ± 1,6*	88,3 ± 1,2*
МАВ-54 (2,5 мл)	0,5	47,5 ± 1,2	77,5 ± 1,2
МАВ-54 с адреналином (2,5 мл)	0,5	74,1 ± 1,5*	108,3 ± 1,0*

Достоверность различий МАВ-54 по отношению к МАВ-54 с адреналином обозначена * ($p < 0,001$).

действовало (24,1 ± 2,24) мин. Общая продолжительность анестезии МАВ-54 с вазоконстриктором составляла (88,3 ± 1,2) мин, что превышает этот показатель отдельно взятого МАВ-54 примерно в 1,6 раз.

При использовании 0,5 % растворов МАВ-54 с адреналином отмечено, что по длительности полной анестезии МАВ-54 с вазоконстриктором (статистически достоверно) также превышало показатель полной анестезии МАВ-54 отдельно взятого примерно в 1,5 раза. Общая продолжительность действия у МАВ-54 в сочетании с адреналином была равна (108,3 ± 2,4) мин, в то время как длительность отдельно взятого МАВ-54 составляла (77,5 ± 1,2) мин.

В табл. 3 представлены результаты изучения проводниковой анестезии соединения МАВ-54 в сочетании с адреналином по методу по методу “отдергивания хвоста”.

Результаты, отраженные в табл. 3, показали, что 0,25 % растворы МАВ-54 с адреналином вызывали полную анестезию, длительность которой превышала соответствующий показатель МАВ-54 без адреналина (37,5 и 16,7 мин, соответственно) и по общей продолжительности анестезии МАВ-54 с вазоконстриктором также действовало дольше примерно 1,7 раза, чем МАВ-54 без вазоконстриктора. 0,5 % растворы МАВ-54 в сочетании с адреналином по длительности полной анестезии были эффективнее приблизительно

Таблица 4
Местноанестезирующая активность МАВ-54 в сочетании с адреналином при проводниковой анестезии по методу электрической стимуляции нижнего дентального нерва кролика

Соединение	Концентрация раствора, %	Продолжительность полной анестезии ($M \pm m$), мин	Общая продолжительность действия ($M \pm m$), мин
МАВ-54 (1 мл)	0,25	38,3 ± 3,8	112,0 ± 2,5
МАВ-54 с адреналином (1 мл)	0,25	63,3 ± 1,6*	135,8 ± 0,8*
МАВ-54 (1 мл)	1	50,8 ± 3,0	150,8 ± 4,7
МАВ-54 с адреналином (1 мл)	1	87,5 ± 1,1*	179,2 ± 0,8*

Достоверность различий МАВ-54 по отношению к МАВ-54 с адреналином обозначена* ($p < 0,001$).

Таблица 5
Местноанестезирующая активность МАВ-54 в сочетании с адреналином при спинномозговой анестезии

Соединение	Концентрация раствора, %	Продолжительность полной анестезии ($M \pm m$), мин	Общая продолжительность действия ($M \pm m$), мин
МАВ-54	1	41,67 ± 1,05	73,3 ± 3,8
МАВ-54 с адреналином	1	61,6 ± 1,0*	100,8 ± 1,5*

Достоверность различий МАВ-54 по отношению к МАВ-54 с адреналином обозначена* ($p < 0,001$).

в 1,2 раза, чем МАВ-54 без вазоконстриктора. Общая продолжительность анестезии МАВ-54 с адреналином превышала аналогично таковую МАВ-54 взятого отдельно.

В табл. 4 показаны результаты изучения проводниковой анестезии соединения МАВ-54 в сочетании с адреналином по методу электростимуляция нижнего дентального нерва кролика.

Анализ результатов (табл. 4) показал, что в данной серии опытов 0,25 % раствор МАВ-54 с вазоконстриктором по длительности полной анестезии был эффективнее соответствующей концентрации МАВ-54 отдельно взятого примерно в 1,7 раза. Общая продолжительность действия МАВ-54 в сочетании с адреналином также превышала таковую МАВ-54 без адреналина в 1,2 раза.

МАВ-54 с адреналином в 1 % растворе превосходило как по длительности полной анестезии, так и по общей длительности действия МАВ-54 без вазоконстриктора, особенно по показателю полной анестезии.

В табл. 5 приведены результаты изучения спинномозговой анестезии соединения МАВ-54 в сочетании с адреналином.

В серии опытов по изучению спинномозговой анестезии определено, что по параметру полной анестезии МАВ-54 с адреналином превышало эффект МАВ-54 в 1,5 раза. При сравнении показателей общей продолжительности анестезии МАВ-54 в сочетании с адреналином и МАВ-54 без адреналина отмечено, что МАВ-54 в сочетании с адреналином примерно в 1,4 раза действовал дольше, чем МАВ-54 без вазоконстриктора.

LOCAL ANESTHETIC ACTIVITY OF PROMISING PIPERIDINE DERIVATIVE (LAS-54) IN COMBINATION WITH EPINEPHRINE

G. M. Pichkhadze¹, G. S. Smagulova¹, D. M. Kadurova¹, K. D. Praliev², and V. K. Yu²

¹ S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan;

² A. B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

Results of studying the local anesthetic activity of synthesized 4-(benzoyloxy)-3-butoxypiperidinium chloride (LAS-54) in combination with epinephrine are presented. It is found that the joint application of epinephrine with vasoconstrictor LAS-54, especially in low concentrations, causes prolongation of the infiltration, conduction, and spinal anesthesia.

Keywords: conduction anesthesia; infiltration anesthesia; spinal anesthesia; piperidine; vasoconstrictor; epinephrine.

Анализ результатов опытов по изучению местноанестезирующей активности МАВ-54 позволил выявить высокую местноанестезирующую активность МАВ-54 в сочетании с адреналином, особенно по показателю длительности полной анестезии.

Таким образом, комбинация МАВ-54 с адреналином при инфльтрационной, проводниковой и спинномозговой анестезии способствовала увеличению длительности действия, что особенно важно для клинической практики, так как продолжительность местноанестезирующего эффекта лекарственного средства определяет широкое использование его в клинике, особенно для терапии хронических болевых синдромов.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Ж. Петрикас, В. А. Егорова, К. В. Ермилова, *Стоматология*, № 5, 24 – 26 (2009).
2. Т. В. Трегубова, *Местное обезболивание в амбулаторной хирургической стоматологии*, Учебное пособие, Алматы (2007), сс. 29 – 32.
3. А. И. Левшанков, *Амбулаторная хирургия: стационарозамещающие технол.*, № 1, 6 – 12 (2005).
4. Е. В. Зорян, С. А. Рабинович, *Клин. фармакол.*, № 4, 45 – 49 (2008).
5. Р. У. Амираев, П. А. Галенко-Ярошевский, *Медицина и фармация*, № 1, 43 – 46 (2002).
6. Р. У. Амираев, *Автореф. дис. канд. наук* (2004), сс. 122.
7. Т. К. Супиев, Н. М. Масалина, М. Б. Масалина, *Проблемы стоматол.*, № 3, 17 – 21 (2005).
8. К. Д. Пралиев, В. К. Ю, *Труды ИХН МОН РК “Химия природных и синтетических биологически активных соединений (строение, превращения и свойства)”*, Алматы (2001), т. 76, сс. 4 – 15.
9. К. Д. Пралиев, В. К. Ю и др., Патент РК № 2106, *Гидрохлорид 1-(3-н.-бутоксипропил)-4-бензоилоксипиперидина, обладающий местноанестезирующей активностью*, Бюл. изобрет., № 1 (1996).
10. Р. С. Кузденбаева, К. Д. Рахимов, С. Н. Шин, Г. Н. Чуканова, *Доклиническое изучение местноанестезирующей активности новых биологически активных веществ. Методическое пособие*, Алматы (2000), с. 30.
11. Д. Д. Игнатов, В. А. Волчков, П. А. Галенко-Ярошевский и др., *Методические рекомендации по изучению местноанестезирующей активности лекарственных средств*, в кн.: “Руководство по проведению доклинических лекарственных средств”, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 334 – 362.

Поступила 04.12.14