

**ИЗУЧЕНИЕ ИНФИЛЬТРАЦИОННОЙ И ПРОВОДНИКОВОЙ АНЕСТЕЗИИ  
ВНОВЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА**

**М.К. Амиркулова<sup>1</sup>, У.М. Тилекеева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,  
Кафедра фармакологии.

г. Алматы, Республика Казахстан,

<sup>2</sup> Кыргызская Государственная медицинская академия им И.К. Ахунбаева,  
Кафедра базисной и клинической фармакологии.

г. Бишкек, Кыргызская Республика

**Резюме.** В данной статье указаны результаты исследования местноанестезирующей активности новых производных пиперидина и проведена сравнительная характеристика активности с традиционными местноанестезирующими препаратами.

**Ключевые слова:** инфильтрационная анестезия, проводниковая анестезия, местные анестетики, пиперидин.

**ПИПЕРИДИНДИН ӨНДҮРҮМҮНӨН КАЙРА СИНТЕЗДЕЛГЕН ИНФИЛЬТРАЦИЯЛЫК  
ЖАНА ЧУБАЛГЫЛЫК ЖАНСЫЗДАНДЫРУУНУ ИЗИЛДӨӨ**

**М.К. Амиркулова<sup>1</sup>, У.М. Тилекеева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> С.Д. Асфендияров атындагы Казахстан улуттук медициналык университети  
Фармакология кафедрасы.

Алматы ш., Казахстан Республикасы.

<sup>2</sup> И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы,  
Базистик жана клиникалык фармакология кафедрасы

Бишкек ш., Кыргыз Республикасы.

**Корутунду.** Макалада пиперидиндин жергиликтүү анестезиялоочу жаңы өндүрүмүнүн активдүүлүгүн изилдөөнүн жыйынтыгы берилген жана салттуу жергиликтүү анестезиялоочу дарылардын активдүүлүгү менен салыштыруунун мүнөздөмөсү көрсөтүлгөн.

**Негизги сөздөр:** инфильтрациялык анестезия, чубалгылык анестезия, жергиликтүү анестетиктер, пиперидин

**STUDY OF INFILTRATION AND ATTENDANT ANAESTHESIA  
OF PYPERYDIN NEWLY SYNTHESISING DERIVATIVES**

**M.K. Amirkulova<sup>1</sup>, U.M. Tilekeeva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Kazach National Medical University named after S.D. Asfendijarov,  
Department of pharmacology.

Almaty, Kazakhstan Republic.

<sup>2</sup> Kyrgyz State Medical Academy n.a. I.K. Akhunbaev,  
Department of basis and clinical pharmacology.

Bishkek, the Kyrgyz Republic

**Resume.** Pyperydin new derivatives locally anaesthesing activity investigation results and also Emparative characteristics of activity with traditional locally anaesthesing preparations are given in this article.

**Key words:** infiltration anaesthesia, attendant anaesthesia, local anaesthesia, pyperydin.

**Введение.** Местные анестетики широко используются для обезболивания в хирургии, акушерстве, кроме того, некоторые из них применяются и в других целях. Так, новокаин назначают при лечении ряда неврогенных заболеваний, при спазмах кровеносных сосудов, язвенной болезни желудка, токсикозах беременности и других заболеваниях. Лидокаин

(ксилокаин, ксикаин) весьма эффективен при некоторых формах нарушений сердечного ритма и активен как местный анестетик.[3]. Все эти анестетики обладают значительной активностью и пользуются широким признанием, однако вместе с тем они не лишены ряда существенных недостатков, основными из которых являются низ-

кая сила и длительность действия (новокаин), относительно высокая токсичность (дикаин, совкаин). Кокаин может вызвать психическую зависимость. Поэтому создание более совершенных местных анестетиков является важной актуальной задачей [1,3].

**Целью** настоящей работы, является изыскание высокоактивного соединения, проявляющего высокую местноанестезирующую активность, обладающего определенным преимуществом перед имеющимися препаратами среди новых синтезированных соединений под лабораторным шифром МАВ-202, МАВ-203 и МАВ-204.

**Цель исследования:** изучение местноанестезирующей активности при инфильтрационной и проводниковой анестезии среди вновь синтезированных производных пиперидина.

### **Материалы и методы исследования**

В основу проведенных исследований положены Методические рекомендации по экспериментальному изучению местноанестезирующих средств, с использованием методов первичного скрининга, рекомендованных Фармакологическим Комитетом РК [1] и Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. (Р.У. Хабриев, 2005) [5].

В экспериментах использовались следующие животные: белые крысы, морские свинки содержащиеся в виварии КазНМУ.

В лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «Институт химических наук» имени А.Б. Бектурова были синтезированы новые соединения производные пиперидина с предполагаемым местноанестезирующим действием под шифром МАВ-202, МАВ-203 и МАВ-204.

Исследование инфильтрационной анестезии изучались на морских свинках по методу Бюльбринг и Уэйда [2,5]. Инфильтрационный метод основан на принципе суммации пороговых механических раздражителей, наносимых определенным ритмом, и позволяет судить об интенсивности анестезирующего эффекта. Все соединения изучались в 0,25% растворах. Каждая концентрация испытывалась на 6 животных. Средние величины результатов исследований в течение 30 минут принимались за индекс анестезии. Животным контрольной группы вводили тем же способом и в том же объеме физиологический раствор.

Исследование проводниковой анестезии проводилось с использованием модифицированного метода «отдергивания хвоста» крыс. Метод tail-flick» был разработан на кафедре фармакологии Санкт-Петербургского медицинского университета имени академика И.П. Павлова [1,3].

Он позволяет определить скорость наступления анестезии, ее глубину, продолжительность полной анестезии и общую продолжительность анестезирующего действия препарата.

Активность соединений и препаратов сравнения изучалось в 1% растворах. Исследование проводилось на беспородных белых крысах-самцах, массой 200.0-250,0 [1,3]. Принцип метода заключается в регистрации латентного периода отдергивания хвоста при термическом воздействии на его среднюю часть сфокусированным пучком света от оптоэлектронного анальгезиметра ТФ-003 до и после анестезии. Интенсивность термического ноцицептивного воздействия была отрегулирована таким образом, чтобы исходные реакции отдергивания хвоста возникали с латентным периодом в интервале 3-6 секунд. Вначале определяли порог болевой чувствительности. Затем равномерное с четырех сторон производили обкалывание корня хвоста крыс раствором испытуемых соединений по 0,25 мл и эталонных препаратов в общем объеме 1 мл. Животным контрольной группы вводили тем же способом и в том же объеме физиологический раствор. Раздражение наносилось на 1 см дистальное места инъекции. После введения исследованного вещества и препаратов сравнения проводили повторное тестирование с определенным интервалом времени. Увеличение латентного периода рефлекса одергивания хвоста в 2 раза оценивалась как полная анестезия.

Для сравнения использовались местные анестетики как новокаин, лидокаин и тримекаин. Сравнили времена наступления анестезии, длительность полной анестезии и общая продолжительность действия исследуемого вещества.

### **Результаты и обсуждение**

Установлено, что все испытанные соединения проявили определенный эффект в данной серии опытов. Как видно из результатов таблицы, наибольшая активность отмечена у МАВ-202, которое в 0,25% растворах по силе действия (индекс анестезии) было равно тримекаину, и статистически достоверно превышало показатели лидокаина и новокаина в 1,4 и в 1,3 раза, соответственно.

Таблица 1

Активность и длительность действия 0,25% раствора соединений при инфльтрационной анестезии

Соединения препарат	0,25%					
	Индекс анестезии M±m		Длит. полной анестезии мин.		Продолжит. действия мин.	
<b>МAB-202</b>	32,66±0,8	P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,001	19,6±2,38	P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,01	53,33±1,66	P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,001
<b>МAB-203</b>	30,16±1,32	P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,01 P <sub>3</sub> <0,01	13,8±0,91	P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,05	40,83±3,01	P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,02 P <sub>3</sub> <0,05
<b>МAB-204</b>	28,83±2,98	P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	15,0±3,42	P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05	46,66±8,26	P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> >0,05
<b>Тримекаин</b>	33,6±0,33		20,0±1,7		38,3±1,05	
<b>Лидокаин</b>	23,1±0,9		14,2±0,8		30,8±0,8	
<b>Новокаин</b>	25,0±1,0		10,0±1,2		29,1±1,5	

**Примечания:** P<sub>1</sub> - коэффициент корреляции по сравнению с тримекаином; P<sub>2</sub> - по сравнению с лидокаином; P<sub>3</sub> - по сравнению с новокаином

Длительность полного обезболивания под влиянием МAB-202 составляло 19,6 минут, следовательно, МAB-202 вызывает анестезию равную по длительности тримекаину. По этому показателю МAB-202 превышает соответствующие показатели лидокаина и новокаина соответственно в 1,38 и 19,6 раза.

Общая продолжительность местноанестезирующего эффекта МAB-202 составляет 53,33 мин. Длительность его статистически достоверно выше, чем у тримекаина, лидокаина и новокаина в 1,39; 1,79 и в 1,83 раза, соответственно.

В следующую группу по активности можно отнести соединения МAB-203 и МAB-204. Полная нечувствительность кожи морских свинок при введении МAB-МАВ-203 и МAB-204 держалась 13,8 и 15 минут, что несколько короче, чем у тримекаина и лидокаина (кроме МAB-204) и длительнее, чем у новокаина. Общая продолжительность действия МAB-203 и МAB-204 составляет 40,83 и 46,66 минут, соответственно. Исходная чувствительность морских свинок восстанавливалась при испытании тримекаина через 38,3 минуты, приблизительно в 10,6 и 1,2 раза быстрее,

чем при применении МAB-203 и МAB-204, соответственно.

МAB-204 в 0,25% растворе превышал соответствующий показатель лидокаина и новокаина в 1,5 и 1,6 раза, соответственно. В этой серии опытов МAB-204 был статистически активнее лидокаина и новокаина в 1,5 и 1,6 раза, соответственно.

Таким образом, обобщая полученные данные, можно заключить, что все представленные вещества в разной степени проявляли местноанестезирующую активность при инфльтрационной анестезии. Наибольший интерес представляет соединение под лабораторным шифром МAB-202, которое по глубине анестезии равно тримекаину и превышает лидокаин и новокаин. Длительность полной его анестезии соответствует таковой тримекаина, превышает показатели лидокаина и новокаина. Продолжительность действия МAB-202 превосходит все препараты сравнения.

Исходя из вышеизложенного, МAB-202 можно предложить для дальнейшего изучения.

Таблица 2

Активность и длительность действия 1% концентрации соединений при проводниковой анестезии

Соединения, препараты сравнения	1% раствор			
	Длит. полной анестезии мин.		Продолжит. действия мин	
МAB-202	69,16±2,37	P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,001	161,33±13,6	P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,001
МAB-203	65,0±3,1	P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,01	145,83±11,72	P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,02 P <sub>3</sub> <0,001
МAB-204	67,5±3,19	P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,02	84,1±4,2	P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,02
Тримекаин	47,3±8,4		56,9±12,8	
Лидокаин	65,0±18,4		90,8±18,4	
Новокаин	35,2±7,1		42,3±13,6	

**Примечания:** P<sub>1</sub> - коэффициент корреляции по сравнению с тримекаином; P<sub>2</sub> - по сравнению с лидокаином; P<sub>3</sub> - по сравнению с новокаином

Как видно из таблицы 2 при проводниковой анестезии все испытуемые соединения по длительности полной анестезии приблизительно одинаковы. Соединения МAB-202, МAB-203, МAB-204 приблизительно от 1,377 до 1,42 раза статистически достоверно активнее тримекаина, равны эффекту лидокаина и в 1,9 раза сильнее новокаина. Общая продолжительность действия у соединения МAB-202 составляет в пределах 162 мин, что больше в 2,85-2,89 раза, чем у тримекаина, лидокаина и новокаина. Выше указанные соединения в 1,7-1,8 раза активнее лидокаина и в 3,8 раза активнее новокаина. Среднее положение по активности занимают соединения МAB-203.

Соединение МAB-203 статистически достоверно эффективнее всех препаратов сравнения: в 2,5 раза тримекаина, в 1,6 раза лидокаина и в 1,9 раза новокаина.

Наименее активен в этой серии оказался МAB-204, который по общей продолжительности действия несколько превышает параметры тримекаина, соответствует лидокаину и активнее новокаина в 2 раза.

**Таким образом,** все представленные соединения в определенной степени оказывают эффект при проводниковой анестезии. Из результатов исследования наибольший интерес представляют соединения под шифром МAB-202, который оказывал выраженный эффект по

продолжительности действия и имеют преимущество перед препаратами сравнения, в связи с чем могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения. Погибшие животные вскрывались и был произведен забор внутренних органов для проведения гистологического анализа, а выжившие помещались в виварий.

#### Литература.

1. 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.
2. Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Либерман С.С. Любимов Б.И. Рудаков А.Г., Верстакова О.Л. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, М., 2000.
3. Кадырова Д.М. Изыскание и фармакологическое изучение новых местноанестезирующих средств в ряду производных пиперидина и дегидрохинолина: Автореф. дис. докт. РК, Алматы, 1999. - 49 с.
4. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникоенко Ф.А. Показательные нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы), М., Медицина, 2000.
5. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, М., 2005.