

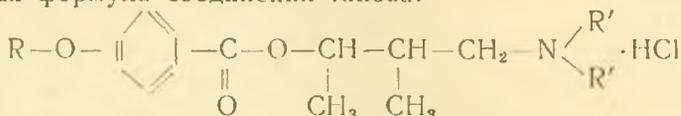
ФАРМАКОЛОГИЯ

В. М. САМВЕЛЯН

О МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВАХ α , β -ДИМЕТИЛ,
 γ -ДИЭТИЛАМИНОПРОПИЛОВОГО ЭФИРА ПАРА-ЭТОКСИ-
 БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

В предыдущем сообщении [3] освещалась зависимость между химическим строением и местноанестезирующим действием среди некоторых производных пара-алкокси-бензойных кислот. В данном сообщении представлен материал по практической ценности соединений исследованного гомологического ряда и представлены данные, позволяющие начать клиническое испытание эффективных соединений.

Общая формула соединений такова:



R — алкильные и ароматические радикалы

R' — метильные и этильные радикалы.

Синтез изученных соединений осуществлен в Институте тонкой органической химии АН АрмССР А. Л. Мнджояном и его сотрудниками [1, 2].

Для суждения об анестезирующей силе соединений достаточно определить два показателя — местноанестезирующую силу на слизистых оболочках и способность вызывать проводниковую анестезию, но для того, чтобы предложить препарат на клиническое испытание, мы должны изучить и целый ряд других показателей:

- 1) способность веществ вызывать концевую анестезию;
- 2) способность веществ вызывать проводниковую анестезию;
- 3) способность веществ вызывать инфильтрационную анестезию;
- 4) способность веществ вызывать спинномозговую анестезию;
- 5) определение местной токсичности;
- 6) определение общей токсичности.

Все 28 соединений этой группы были исследованы по перечисленным выше методикам. Сравнительные данные приведены в табл. 1. В результате исследований оказалось, что наилучшие показатели, допускающие использование препарата в практической медицине, были получены с соединением № 2- α , β -диметил, γ -диэтиламинопропиловым эфиром пара-этокси-бензойной кислоты, который в дальнейшем был назван оксикаином.

М е т о д и к а

Концевая анестезия—Способность веществ вызывать концевую анестезию определялась на роговице глаза кролика по общеизвестной методике Ренье. Определялись как единицы Ренье (сумма числа прикосновений в течение часа до появления роговичного рефлекса после инстилляциии раствора вещества), так и минимальные анестетические концентрации (МАК). За минимальную анестетическую концентрацию нами условно была принята наименьшая концентрация вещества, дающая 100% анестезию длительностью 8 минут.

Оксикаин в 0,25% растворе вызывает анестезию по интенсивности равную 244 Е. Р., в то время как новокаин в той же концентрации вызывает анестезию, по интенсивности равную 13 Е. Р.—кокаин—13 Е. Р., дикаин—511 Е. Р.

По минимальным анестетическим концентрациям получают примерно те же соотношения активности. Так, для оксикаина МАК равна 0,25%, новокаина—5%, кокаина—1%, а дикаина—0,1%.

Проводниковая анестезия. Способность веществ вызывать проводниковую анестезию изучалась на седалищном нерве декапитированной лягушки. Определялось время рефлекса при погружении лапок в 0,25% раствор соляной кислоты, до и после приложения 0,5% раствора анестетика на обнаженный седалищный нерв.

Учитывалась как скорость наступления анестезии, так и длительность ее. Оксикаин в 0,5% растворе через 12 мин. вызывал 100% проводниковую анестезию (полностью исчезал сгибательный рефлекс), которая длилась 32 мин., новокаин вызывал анестезию через 17,2 мин. длительностью 12 мин., кокаин—через 13,5 мин. длительностью в 31 мин и дикаин—через 6 мин. длительностью в 90 мин.

Спинномозговая анестезия. Способность веществ вызывать спинномозговую анестезию изучалась на лягушках и кроликах.

Лягушкам вводился раствор вещества в позвоночный канал между поясничной и крестцовой частью позвоночного столба. Наступление или отсутствие анестезии определялось временем рефлекса в ответ на раздражение лапок 0,5% раствором соляной кислоты. Вводились различные дозы препарата, начиная от наименьшей, не вызывающей анестезии, кончая наивысшей анестетической, дающей уже признаки отравления.

Оксикаин в дозе 0,003 мг/г вызывал полную спинномозговую анестезию длительностью в 15 мин. Доза в 0,005 мг/г вызывала анестезию длительностью в 50 мин. В дозе 0,01 мг/г оксикаин вызывал анестезию длительностью в 52—55 мин. Доза в 0,1 мг/г вместе с глубокой и длительной анестезией вызывала также судороги и гибель животных.

Новокаин вызывает анестезию в дозе 0,01 мг/г, которая длится 10 мин. В дозе 0,05 мг/г—длительностью 20 мин., в дозе 0,1 мг/г—длительностью в 45 мин. Кокаин в дозе 0,01 мг/г вызывает анестезию

длительностью в 10 мин., в дозе 0,03 мг/г—длительностью в 20 мин. Более высокие дозы вызывают гибель животных. Дикаин в дозе 0,001 мг/г вызывает анестезию длительностью в 12 мин., в дозе 0,005 мг/г—длительностью в 17 мин., в дозе 0,005 мг/г—длительностью в 40 мин. Дальнейшее увеличение дозы вызывает гибель животных.

Кроликам раствор вещества вводился в позвоночный канал в количестве 0,02 см³ на каждый сантиметр длины позвоночного столба, считая от затылочного отверстия (метод Битера и сопр. [5]). После спинномозговой анестезии кролик переворачивался на спину и фиксировался в полотняном гамаке. Болевые раздражения наносились иглой на внутреннюю поверхность бедра. Наличие или отсутствие анестезии определялось по болевой реакции на дыхательные движения, регистрируемые при помощи пневмографа.

Оксикаин вызывал анестезию, начиная с 1% раствора длительностью в 10 мин., 1,5% раствор вызывал анестезию длительностью в 15 мин. В 2% растворе оксикаин вызывал полную спинномозговую анестезию длительностью 22—25 мин. Анестезия от 3% раствора длилась 37 мин.

Новокаин в 1,5% растворе вызывает анестезию длительностью в 10 мин., в 2%—20 мин., 3%—31 мин. Кокаин в 1% растворе вызывает анестезию длительностью в 10 мин., в 1,5% растворе—на 15 мин., в 2% растворе—на 30 мин. Дальнейшее увеличение концентрации вызывает гибель животного. Дикаин спинномозговую анестезию вызывает уже в 0,05% растворе длительностью 10 мин., в 0,1%—на 45 мин. Дальнейшее увеличение концентрации вызывает гибель животных.

Инфильтрационная анестезия. Исследование способности веществ вызывать инфильтрационную анестезию проводилось на кроликах. Животное укреплялось в полотняном гамаке. Состригалась шерсть с внутренней поверхности задних конечностей и вводился испытуемый раствор в количестве 1—2 см³. Запись проводилась так же, как и при спинномозговой анестезии.

Анестезия, вызванная 0,25% раствором оксикаина, длилась в среднем 55 мин., 0,3% раствором—97 мин.

Новокаин в 0,25% растворе вызывал анестезию длительностью в 30 мин. в 0,3% растворе—длительностью в 51 мин.

Дикаин испытывался только в 0,25% растворе. Анестезия, вызванная этим соединением, длилась 120 мин.

Длительность анестезии и кожная реакция проверялась также на человеке при помощи внутрикожного введения 0,2 см³ раствора в кожу предплечья.

Оксикаин по длительности вызванной им анестезии уступал дикаину, но в то же время был более чем вдвое активнее новокаина. Дикаин в 0,25% концентрации вызывал длительную анестезию, которая, по-видимому, была несколько обусловлена повреждением ткани, так как спустя несколько дней на месте инъекции чувствительность не восстанавливалась и затем темное пятнышко на коже начинало

шелушиться. Наблюдение за реакцией кожи показало, что с увеличением концентрации новокаина и оксикаина диаметр эритемы, полученной после введения этих веществ, уменьшается, что не наблюдалось с различными концентрациями дикаина и кокаина.

Местная токсичность. Местная или кожная токсичность изучалась на морских свинках при помощи внутрикожного введения 0,2 см³ растворов различной концентрации (Bülbring & Wajda [4]).

Наблюдения за участком кожи велись в течение 1 часа, 4 часов, 24 часов и одной недели.

Измерялись в миллиметрах размеры участков гиперимнии, гематомы и некроза.

Оксикаин вызывал повреждение ткани (некроз) в 1% растворе, дикаин—в 0,25% растворе. Новокаин и кокаин в 5% растворе не вызывали никакого повреждения.

Общая токсичность. Общая токсичность проверялась на белых мышах по общеизвестному методу. Определялись максимально переносимые (толерантные) дозы и ЛД₅₀. Для оксикаина максимально толерантная доза (МТД) равнялась 120 мг/кг, для новокаина—300 мг/кг, кокаина—30 мг/кг и дикаина—10 мг/кг.

ЛД₅₀ для оксикаина равнялась 242,7 мг/кг, для новокаина—425 мг/кг, кокаина—68 мг/кг и дикаина—29 мг/кг. Все наиболее показательные сравнительные данные для оксикаина и других местноанестезирующих веществ даны в сводной табл. 2.

Из таблицы видно, что кокаин и дикаин для инфильтрационной анестезии непригодны ввиду высокой токсичности. Оксикаин же по силе анестетического действия почти вдвое активнее новокаина. Особенно это ярко видно при сопоставлении данных конечной анестезии, и хотя по общей токсичности оксикаин уступает новокаину, но большая анестетическая активность позволяет для получения одинакового с новокаином эффекта брать меньшие количества вещества.

В пользу оксикаина говорит и тот факт, что оксикаин не антагонизирует с сульфаниламидными препаратами, как это наблюдается с новокаином (данные нашего института—Н. А. Апоян). Растворы оксикаина отличаются стойкостью, что допускает его многократную стерилизацию. Все это дало нам право провести предварительное испытание оксикаина в клинике. Оксикаин исследован в Институте ортопедии и восстановительной хирургии Минздрава АрмССР, в Ереванской глазной клинике и клинике Ереванской госпитальной хирургии. Под оксикаиновой анестезией проделано около 400 различных операций. Результаты клинического испытания оксикаина весьма благоприятны. В 0,2% растворе оксикаин вызывает анестезию по длительности равную анестезии от 0,5% новокаина. В отличие от новокаина, оксикаин уже в 0,25% растворе вызывает анестезию роговицы глаза человека. Оксикаин не разрушается при многократном кипячении. Отрицательным моментом нужно считать большее, чем у новокаина

Таблица 2

Сводные данные об анестетической активности и токсичности новокаина, оксикина, дикаина и кокаина

Соединение	Концевая анестезия	Проводниковая анестезия	Инфильтрационная анестезия (человек)	Спинальная анестезия (кролик)	Кожная токсичность	Общая токсичность в мг/кг	Стойкость растворов	Антагонизм к сульфаниламидам
	миним. анестет. концентр. (МАК)	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> скорость наступления длительность в мин. </div>	длительность анестезии в минутах от 0,2% (0,2 мл)	длительность анестезии от 3% (в мин.)	миним. повреждающие концентрации	LD ₅₀		
Новокаин	5%	17,2/12	20	31	5%	425	относит. стойкий	есть
Кокаин	1%	13,5/31	—	токс	5%	68	стойкий	нет
Дикаин	0,2%	6/90	—	токс	0,25%	29	стойкий	есть
Оксикин	0,25%	12/32	34	37	1%	243	стойкий	нет

расширение сосудов, что вызывает кровоточивость и в некоторых случаях незначительное замедление заживления операционной раны.

В ы в о д ы

1. Из гомологического ряда сложных аминоэфиров пара-алкоксибензойных кислот наилучшие анестетические показатели получены с α, β -диметил, γ -диэтиламинопропиловым эфиром пара-этокси-бензойной кислоты—препаратом „оксикаин“.

2. Оксикаин по силе анестетического действия почти вдвое активнее новокаина, хотя и несколько токсичнее его, но большая анестетическая активность позволит брать меньшее количество вещества для получения одинакового с новокаином анестетического эффекта.

3. Оксикаин не антагонизирует с сульфаниламидными препаратами, как это наблюдается с новокаином.

4. Отрицательным моментом оксикаиновой анестезии является несколько больше, чем у новокаина расширение сосудов и некоторое замедление заживления операционной раны.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Поступило 24 XII 1957 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ

**ՊԱՐԱԷԹՈՔՍԻ ԲԵՆԶՈԱԹՔՎԻ α, β -ԴԻՄԵԹԻԼ γ -ԴԻԷԹԻԼ
ԱՄԻՆՈՊՐՈՊԻԼՆՍԹԵՐԻ ԱՆԵՍԹԵՏԻԿ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ**

Ա մ փ ո փ ու մ

Ուսումնասիրվել են պարապրոքսի բենզոաթթվի ածանցյալներ հանդիսացող 28 միացություններ:

Ուսումնասիրվել են այդ միացությունների տեղական, հազորդակցական, ինֆիրացիոն և ողնուղեղային անեսթետիկ հատկությունները, նրանց ընդհանուր և տեղական (մաշկային) տոքսիկականությունը:

Այդ խմբում լավագույն ավյալները ցուցաբերել է պարաէթոքսի բենզոաթթվի α, β -դիմեթիլ, γ -դիէթիլ ամինոպրոպիլ էսթերը, որը ստացել է «օքսիկային» անունը:

Օքսիկայինը իր անեսթետիկ հատկություններով համարյա կրկնակի անդամ ակտիվ է նովոկաինից, թնայեա և նրանից տոքսիկ է: Օքսիկայինը, ի տարբերություն նովոկաինի, չունի սուլֆանիլամիդներին անտագոնիստ ազդեցություն:

Օքսիկայինի բացասական կողմը կարելի է համարել նրա որոշ, նովոկաինի համեմատությամբ քիչ ավելի արտահայտված անոթալայնացնող հատկությունը:

Օքսիկայինային անէսթեզիայի տակ կատարված է 400 տարբեր վիրահատում Երևանի Աչքի, Օրթոպեդիկ և Հոսպիտալ խիրուրգիայի կլինիկաներում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Миджоян А. Л., Африкян В. Г., Григорян М. Г., Доклады АН АрмССР, т. XVIII, 3, 75, 1954.
2. Миджоян А. Л. и Гюльбудагян Л. Б., Известия АН АрмССР, т. IX, 10, 37, 1956.
3. Самвелян В. М., Связь между химическим строением и местноанестезирующим действием среди некоторых производных пара-алкокси-бензойных кислот. Известия АН АрмССР (биол. и сельхоз. науки), т. XI, 1, 1958.
4. Bülbüring E. & Wajda I., J. Pharm. & Exp. Therap. 85, 78, 1945.
5. Bieter R. and all. J. Pharm. & Exp. Therap. 57, 264, 1936.