

МЕСТНО-АНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ СОЧЕТАНИЙ ФТОРСОДЕРЖАЩЕГО ПРОИЗВОДНОГО ИМИДАЗО[1,2-А]БЕНЗ-ИМИДАЗОЛА РУ-1274 С ВИЗИТОНОМ-ПЭГ В УСЛОВИЯХ ТЕРМИНАЛЬНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

¹Краснодарский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова Росздрав»,
г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6;

²кафедра фармакологии Кубанского государственного медицинского университета,
г. Краснодар, ул. Седина, 4;

³ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова Росздрав»,
г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а. E-mail: kybfarma@rambler.ru

В условиях поверхностного метода анестезии роговицы глаза кролика сочетание фторсодержащего производного имидазо[1,2-а]бензимидазола РУ-1274 с визитоном-ПЭГ по обезболивающей активности, глубине и длительности анестезирующего эффекта превосходит РУ-1274, приготовленное на физиологическом растворе; не оказывает раздражающего действия на ткани переднего сегмента глаза (конъюнктиву и роговицу).

Сочетания РУ-1274 (0,0156–0,25%) с визитоном-ПЭГ вызывают дозозависимое обезболивающее действие и сохраняют стабильность (прозрачность растворов).

Ключевые слова: поверхностная анестезия, композиция РУ-1274 + визитон-ПЭГ.

N. P. LISITSINA¹, P. A. GALENKO-YAROSHEVSKY², CH. P. TAHCHIDI³

LOCAL ANESTHETIC ACTIVITY OF FLUOR-CONTAINING DERIVATIVE IMIDAZO(1,2-A) BENZIMIDAZOLE RU-1274 WITH VIZITON-PEG IN THE METHOD OF TERMINAL ANESTHESIA

¹Krasnodar branch of FGU «ISTC» Eye Microsurgery «named after Acad. S. Fedorov of Roszdrav»,
Krasnodar, st. Krasnykh Partizan, 6;

²Department of Pharmacology of Kuban State Medical University,
Krasnodar, st. Sedina, 4;

³FGU «ISTC» Eye Microsurgery «named after Acad. S. Fedorov of Roszdrav»,
Moscow, Beskudnikovsky Boulevard, 59a. E-mail: kybfarma@rambler.ru

In terms of topical anesthesia of the rabbits eye cornea combination of fluor-containing derivative imidazo [1,2-a] benzimidazole RU-1274 with Viziton-PEG on the pain control activity, the depth and duration of anesthetic effect is higher than RU-1274, prepared with the physiologic salt solution; do not have an irritating effect on the tissue of anterior segment of eye (conjunctiva and cornea).

Combinations of RU-1274 (0,0156–0,25%) with Viziton-PEG cause dose dependent anesthetic action and maintain stable (clear) solution.

Keywords: topical anesthesia, composition of RU-1274 + Viziton-PEG.

Ранее показано, что фторсодержащее производное имидазо[1,2-а]бензимидазола РУ-1274 (лабораторный шифр) способно индуцировать выраженное местно-обезболивающее действие при поверхностной, инфильтрационной, проводниковой и эпидуральной анестезии, превосходя по активности и широте терапевтического действия тетракаин (дикаин) и маркаин [1, 6]; представляет интерес для использования в клиниках хирургического профиля, в том числе офтальмологических.

Композиции дикаина, лидокаина и маркаина с вискоэластиком визитоном-ПЭГ (протектор эпителия гелевый), содержащим гидроксипропилметилцеллюлозу, оказывают более высокую обезболивающую активность, чем эти же анестетики, взятые отдельно (приготовленные на физиологическом растворе) [3–5, 8, 12].

Цель работы – выявить возможность пролонгирования местно-анестезирующего действия соединения

РУ-1274 путем сочетания с визитоном-ПЭГ в условиях терминального обезболивания.

Материалы и методы

Работа выполнена на 55 белых нелинейных мышках-самцах и 44 кроликах (88 глаз) обоего пола массой 0,022–0,030 и 2,6–3,2 кг соответственно.

В основу исследований положены Методические указания по изучению местно-анестезирующей активности фармакологических веществ [7, 13].

Эксперименты проведены в соответствии со статьей 11 Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267).

Таблица 1

**Сравнительная активность (по индексам Ренье и Валета)
сочетаний РУ-1274 + В-ПЭГ и РУ-1274 + ФР при поверхностной анестезии
в опытах на роговице глаза кролика**

Концентрация РУ-12741, %	Индексы Ренье ²		Индексы Валета относительно РУ-1274 + ФР
	РУ-1274 + В-ПЭГ	РУ-1274 + ФР	
0,0156	283,4±10,6 (258,0÷308,8)	172,6±6,6 (156,9÷188,4)	-
0,0312	774,5±15,1 (738,3÷810,7)	538,6±13,2 (506,8÷570,4)	1,2 [0,0260]
0,0625	977,2±40,7 (879,6÷1074,9)	714,9±12,2 (685,6÷744,1)	1,3 [0,0485]
0,125	1151,4±49,6 (1032,4÷1270,3)	979,0±33,1 (899,6÷1058,4)	1,2 [0,1033]
0,25	1300,0	1088,1±38,1 (996,6÷1179,6)	1,2 [0,2011]
0,5	НИ	1300,0	

¹ Приготовлено на В-ПЭГ и ФР.

² Представлены средние арифметические, вычисленные из 8 опытов, со стандартной ошибкой средней.

Примечание: в скобках: круглых – доверительные границы при $p = 0,05$;
квадратных – ЭАК для РУ-1274 при сочетании его с В-ПЭГ. НИ – не исследовалось.

Таблица 2

**Сравнительная активность [по $ЭК_{50}$ и терапевтическому индексу
(широте терапевтического действия)] сочетаний РУ-1274 + В-ПЭГ и РУ-1274 + ФР
при поверхностной анестезии в опытах на роговице глаза кролика**

Сочетание	Местно-анестезирующая активность		Токсичность 0,05%-ного раствора при подкожном введении мышам		Терапевтический индекс	
	$ЭК_{50}$ ¹ , %	Относительная	$ЛД_{50}$, мг/кг	Относительная	Абсолютный	Относительный
РУ-1274 + В-ПЭГ	0,031 (0,023÷0,041)	1,8	42,5 (39,3÷45,7)	0,9	1371,0	2,0
РУ-1274 + ФР	0,055 (0,044÷0,068)	1,0	38,3 (35,4÷41,4)	1,0	696,4	1,0

¹ При расчете $ЭК_{50}$ сочетания РУ-1274 + В-ПЭГ взяты индексы Ренье при концентрациях РУ-1274, соответствующих 0,0156, 0,0312, 0,0625, 0,125 и 0,25, а при расчете $ЭК_{50}$ РУ-1274 + ФР – 0,0156, 0,0312, 0,0625, 0,125, 0,25 и 0,5%.

Примечание: в скобках – доверительные границы при $p = 0,05$.

Поверхностную анестезию, индуцируемую сочетаниями РУ-1274 + визитон-ПЭГ (В-ПЭГ) и РУ-1274 + физиологический раствор (ФР), изучали в опытах на роговице глаз кроликов по методу Ренье–Валета [7, 10], при этом определяли пороговые (ПАК) и эквивалентные анестетические концентрации (ЭАК), индексы Ренье и Валета; параллельно исследовали возможное раздражающее действие по Setnicar [14]. Кроме того, при изучении активности РУ-1274 в принятых условиях

эксперимента учитывали временные (в мин) интервалы обезболивания: наступление анестезии (НА), начало (НПА) и окончание полной анестезии (ОПА), общую продолжительность обезболивания (ОПО).

Острую токсичность избранных сочетаний исследовали [определяли среднюю летальную дозу ($ЛД_{50}$) по РУ-1274] в опытах на мышах при подкожном введении [9].

Соединение РУ-1274 растворяли в В-ПЭГ [(производитель ООО «Научно-экспериментальное производство

МНТК «Микрохирургия глаза» (г. Москва), ТУ-9393-008-29039336-2005, регистрационное удостоверение Росздравнадзора – ФС 01031475/1140-05] и ФР.

Статистическую обработку данных, учитываемых в графированной форме, проводили по М. Л. Беленькому [2] и с помощью таблиц Н. Н. Амоилова [11]. Учет результатов исследований, выраженных в альтернативной форме [определение ЛД₅₀, средних эффективных концентраций (ЭК₅₀) и терапевтических индексов (ЛД₅₀/ЭК₅₀), или широты терапевтического действия (ШТД)], осуществляли по методам В. Б. Прозоровского [9] и М. Л. Беленького [2].

Результаты исследования

Установлено, что ПАК (по РУ-1274) для композиции как РУ-1274 + В-ПЭГ, так и для РУ-1274 + ФР является 0,0156%, однако индекс Ренье для первой композиции равен 283,4, для второй – 172,6. Концентрацией, индуцирующей полный (100%-ный) обезболивающий эффект, при котором индекс Ренье составляет 1300,0, для РУ-1274, приготовленного на В-ПЭГ, оказалась 0,25%, тогда как для РУ-1274 + ФР – 0,5%. Индексы Ренье для сочетаний РУ-1274 (0,0312, 0,0625 и 0,125%) + В-ПЭГ равны 774,5, 977,2 и 1151,4, а для РУ-1274 (0,0312, 0,0625, 0,125 и 0,25%) + ФР – 538,6, 714,9, 979,0 и 1088,1 соответственно. Индексы Валета для

композиций РУ-1274 + В-ПЭГ относительно РУ-1274 + ФР, в которых РУ-1274 использовано в 0,0312, 0,0625, 0,125 и 0,25%-ной концентрациях, составляют 1,2, 1,3, 1,2 и 1,2; ЭАК равны 0,0260, 0,0485, 0,1033 и 0,2011% соответственно (табл. 1).

Следует отметить, что РУ-1274, входящее в сочетания как с В-ПЭГ, так и с ФР, не вызывает раздражения роговицы и конъюнктивы.

Определение ЭК₅₀ и ШТД показало, что для РУ-1274, растворенного в В-ПЭГ, они составляют 0,031% и 1371,0, а для РУ-1274 + ФР – 0,055% и 696,4 соответственно, т. е. по этим показателям первая композиция в 1,2 и 2,0 раза превосходит вторую (табл. 2).

Выявлено, что время НА при инстилляции в конъюнктивальный мешок глаза в ПАК РУ-1274 (0,0156%), приготовленного на В-ПЭГ и ФР, равно 2,5 и 3,5 мин соответственно. Полный обезболивающий эффект вызывает (через 3,5 мин) только РУ-1274 + В-ПЭГ, при этом время ОПА и ОПО составляет 9,2 и 22,8 мин соответственно. Время ОПО при использовании РУ-1274 + ФР равно 17,1 мин, т. е. по этому показателю первое сочетание в 1,3 раза превосходит второе.

Повышение концентрации РУ-1274 до 0,0312, 0,0625, 0,125 и 0,25% в сочетаниях его с В-ПЭГ и ФР показало, что время НА и НПА под влиянием первой композиции находится в пределах 2,0–2,5 и 3,0–3,5 мин, второй –

Таблица 3

Сравнительная характеристика временных параметров действия сочетаний РУ-1274 + В-ПЭГ и РУ-1274 + ФР при поверхностной анестезии в опытах на роговице глаза кролика

Сочетание	Концентрация РУ-1274, %	Начало анестезии, мин	Начало полной анестезии, мин	Окончание полной анестезии, мин	Общая продолжительность обезболивания, мин
РУ-1274 + В-ПЭГ	0,0156	2,5	3,5	9,2±0,66 (7,6÷10,8)	22,8±0,66* (21,2÷24,3)
РУ-1274 + ФР	0,0156	3,0	4,0	-	17,1±0,93 (14,9÷19,3)
РУ-1274 + В-ПЭГ	0,0312	2,5	3,5	28,5±0,93* (26,3÷30,7)	37,8±1,46* (34,4÷41,2)
РУ-1274 + ФР	0,0312	3,0	4,0	20,3±1,06 (17,8÷22,8)	32,6±0,66 (31,0÷34,2)
РУ-1274 + В-ПЭГ	0,0625	2,5	3,5	38,5±1,59* (34,7÷42,3)	50,4±1,73* (46,3÷54,5)
РУ-1274 + ФР	0,0625	3,0	4,0	26,2±1,34 (23,1÷29,3)	35,7±0,66 (34,1÷37,3)
РУ-1274 + В-ПЭГ	0,125	2,0	3,0	47,3±1,72* (43,2÷51,4)	60,5±1,19* (57,7÷63,3)
РУ-1274 + ФР	0,125	2,5	3,5	38,8±1,46 (35,4÷42,2)	52,4±0,93 (50,2÷54,6)
РУ-1274 + В-ПЭГ	0,25	2,0	3,0	70,6±0,66* (69,0÷72,2)	82,4±1,33* (79,3÷85,5)
РУ-1274 + ФР	0,25	2,5	3,5	45,5±1,33 (42,4÷48,6)	54,8±1,10 (52,3÷57,3)
РУ-1274 + ФР	0,5	2,5	3,5	62,6±0,53 (61,4÷63,8)	68,2±1,59 (64,4÷72,0)

Примечание: в скобках – доверительные границы при $p = 0,05$.

2,5–3,0 и 3,5–4,0 мин, т. е. по этим показателям существенные отличия между исследованными композициями отсутствуют, хотя имеется тенденция к более быстрому наступлению обезболивающего действия при использовании РУ-1274 + В-ПЭГ. Время ОПА и ОПО при применении РУ-1274 + В-ПЭГ и РУ-1274 + ФР соответственно равно 28,5 и 37,8, 20,3 и 32,6, 38,5 и 50,4, 26,2 и 35,7, 47,3 и 60,5, 38,8 и 52,4, 70,6 и 82,4, 45,4 и 54,8 мин, т. е. по этим параметрам первое сочетание в 1,4 и 1,2, 1,5 и 1,4, 1,2 и 1,2, 1,5 и 1,5 раза превосходит второе.

В концентрации 0,5% РУ-1274, растворенное в В-ПЭГ, не исследовалось, т. к. имеет место нарушение стабильности (помутнение) композиции. Сочетание РУ-1274 (0,5%) + ФР вызывает НА и НПА через 2,5 и 3,5 мин; время ОПА и ОПО составляет 62,6 и 68,2 мин соответственно (табл. 3).

Таким образом, при поверхностном методе анестезии роговицы глаза кролика композиция РУ-1274 + В-ПЭГ по обезболивающей активности, глубине и длительности анестезирующего эффекта превосходит РУ-1274 + ФР; не оказывает раздражающего действия на конъюнктиву и роговицу.

Сочетания РУ-1274 (0,0156–0,25%) + В-ПЭГ индуцируют постепенно возрастающее обезболивающее действие и сохраняют прозрачность. Повышение концентрации РУ-1274 до 0,5% в композиции с В-ПЭГ вызывает нарушение ее стабильности (помутнение раствора).

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова В. А., Галенко-Ярошевский А. П., Минкин В. И., Толпыгин И. Е., Варлашкина И. А., Тлишева З. Ш., Луговая И. А., Футорянская Т. Н., Усов А. В., Жуков А. В. Дигидрохлорид 1-(3-диэтиламинопропил)-2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]бензимидазола, обладающий местно-анестезирующим действием: патент РФ № 2311416 от 2007 г.
2. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л., 1963. – 152 с.
3. Галенко-Ярошевский А. П., Варлашкина И. А., Тахчиди Х. П., Малюгин Б. Э., Сахнов С. Н. Повышение обезболивающей активности маркаина путем его сочетания с визитоном-ПЭГ при поверхностной анестезии роговицы глаза // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 12 (93). – С. 40–45.
4. Галенко-Ярошевский А. П., Варлашкина И. А., Тахчиди Х. П., Малюгин Б. Э., Сахнов С. Н. Анестезирующее действие

сочетания дикаина с визитоном-ПЭГ в условиях поверхностного метода обезболивания роговицы глаза // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 12 (93). – С. 45–51.

5. Галенко-Ярошевский А. П., Варлашкина И. А., Фистуненко П. С. Обезболивающая активность лидокаина при сочетании его с визитоном-ПЭГ в условиях поверхностной анестезии // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 12 (93). – С. 36–40.

6. Галенко-Ярошевский А. П., Тлишева З. Ш., Тахчиди Х. П., Малюгин Б. Э., Варлашкина И. А. Местно-анестезирующая активность фторсодержащего производного имидазо[1,2-а]бензимидазола РУ-1274 // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 12 (93). – С. 55–59.

7. Игнатов Ю. Д., Чернякова И. В., Васильев Ю. Н., Галенко-Ярошевский А. П., Жуков В. Н. Методические указания по изучению местно-анестезирующей активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – С. 364–392.

8. Малюгин Б. Э., Середняков В. А., Галенко-Ярошевский А. П., Измайлова Р. П. Клинические результаты использования вискоанестетика в хирургии катаракты методом фактоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 12 (93). – С. 73–77.

9. Прозоровский В. Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакол. и токсикол. – 1962. – Т. 25. – № 11. – С. 115–119.

10. Прянишникова Н. Т., Шаров Н. А. Тримекаин. Фармакология и клиническое применение. – Л.: Медицина, 1967. – 239 с.

11. Самойлов Н. Н. Таблицы значений средней ошибки и доверительного интервала средней арифметической величины вариационного ряда. – Томск, 1970. – 63 с.

12. Тахчиди Х. П., Сахнов С. Н., Мясникова В. В., Галенко-Ярошевский А. П. (ред.) Анестезия в офтальмологии. Руководство – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 552 с.

13. Хабриев Р. У. (ред.) Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

14. Setnicar I. Tolerance indices of some phenoxyethylamino derivatives with local anaesthetic properties // *Arzneim. – Forsch.* – 1966. – Bd. 16. – № 5. – P. 623.

Поступила 15.12.2009

Б. М. ЛОЛАЕВА

ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»,
РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40. Тел. (8672) 53-22-04.

Рассмотрены результаты обследования 139 детей первого года жизни, у которых в перинатальном, постнатальном грудном периодах были выявлены признаки патологии мочевой системы. Показано, что ранняя дифференциальная диагностика органической патологии и функциональных нарушений мочевыделительной системы дает возможность выбрать правильную тактику лечения и избежать необоснованных хирургических вмешательств.

Ключевые слова: новорожденные, почки, аномалии и дисфункции мочевыделительной системы.