

АНАЛГЕЗУЮЧА АКТИВНІСТЬ НОВОГО НЕОПІОЇДНОГО АНАЛГЕТИКА ПІРОДАЗОЛУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

©Т.А. Бухтіарова, О.Є. Ядловський

ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН України", Київ

РЕЗЮМЕ. На моделях ноцицептивної стимуляції вивчена анальгезуюча активність нового неопіоїдного анальгетика піродазолу й парацетамолу. Показано, що піродазол ефективніший, ніж парацетамол, на моделях механічної і термічної ноцицептивної стимуляції. В антиноцицептивному ефекті піродазолу убачається центральний і периферичний компоненти.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: піродазол, парацетамол, анальгезія.

Вступ. Широка розповсюдженість больових синдромів та їх різноманітність ставить знеболювання на одне з центральних місць у сучасній медицині [1, 7]. Серед широкого спектра методів знеболювання одним з головних є фармакотерапія, основну роль якої відіграють анальгетики [1]. Серед великої кількості анальгетиків на сьогодні немає препарату, який би оптимально задовольняв вимоги клініки. Наркотичні анальгетики, незважаючи на їх високу ефективність, виявляють фізичну та психічну залежність, у зв'язку з цим їх застосування обмежено та строго регламентовано. Нестероїдні протизапальні засоби та анальгетики антипіретики ефективні переважно при слабких та помірних болях. Крім того, їм притаманний широкий спектр побічних ефектів (гастротоксичність, нефротоксичність, гепатотоксичність та ін. Ад'ювантні анальгетики, які не є анальгетиками у прямому сенсі, ефективні при окремих видах болю, і також не можуть радикально вирішити проблему знеболювання. Тому у різних наукових центрах медичного та біологічного профілю проводиться пошук нових знеболювальних засобів, що переважають за ефективністю та безпекою існуючі аналоги.

Значну увагу у плані пошуку нових анальгетичних засобів привертають до себе похідні азотистих гетероциклів. Серед значного спектра похідних цього класу сполук привертають до себе похідні піролоїмідазолу. Пірольні та імідазольні похідні широко використовуються для знеболювання (кеторолак, клонідин та ін.) [3, 6]. В експерименті показана антиноцицептивна активність похідних 2-(2-нітро-феніл)-1Н-бензоїмідазол 5-карбоксилітової кислоти та ін. [4, 8]. У ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМНУ" проводиться пошук та вивчення нових протизапальних та знеболювальних засобів.

Мета дослідження – вивчення антиноцицептивної активності нового неопіоїдного анальгетика піродазолу (похідне піролоїмідазолу) в експерименті.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведено на білих нелінійних мишах – самицях масою (20 ± 2) г та на білих щурах – самицях вагою, відповідно, (120 ± 10) г розведення віварію

ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН України". Досліджуваний препарат піродазол вводився тваринам внутрішньошлунково у вигляді водно-спиртової емульсії (співвідношення за об'ємом – 5 % спирт етиловий, 5 % твін-80, 90 % вода дистильована). Препарат вводився у середньо ефективних дозах ЕД50. Препарати контрольної групи отримували препарат порівняння парацетамол у середньо ефективних дозах ЕД50. Препаратом порівняння було обрано парацетамол, виходячи з того, що за активністю (низька протизапальна активність), та фізико-хімічними властивостями (погана розчинність у воді) він схожий на досліджуваний піродазол. Антиноцицептивна активність вивчалась на моделях термічної, хімічної та механічної ноцицептивної стимуляції.

Модель вісцерального болю ("корчі" викликані оцтовою кислотою) виконували згідно з [11]. Піродазол вводили мишам внутрішньошлунково у вигляді водно-спиртової емульсії у середньо ефективних дозах 0,5; 1; 2,5 та 5 мг/кг. Препарат порівняння парацетамол вводили внутрішньошлунково у дозі 100 мг/кг. Оцтовокислі "корчі" моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл/10 г маси тіла. Порівнювали число корчів у тварин дослідних та контрольних груп. Як критерій оцінки ефективності використовували процент інгібіції числа "корчів" у тварин.

Оцінку спінального рівня анальгезії проводили методом "tail-flick", на приладі Tail-flick unit (Ugo Basil, Італія) [9]. Вимірювання проводили через 30, 60, 90, 120 та 150 хв після введення препаратів. Піродазол вводився у дозі 15 мг/кг, парацетамолу – 150 мг/кг.

Вивчення супраспінального рівня анальгезії проводили на моделі "гаряча пластина" [5]. Піродазол та парацетамол вводились у дозах 1,6 мг/кг та 130 мг/кг, відповідно. Вимірювання проводили через 30, 60, 120, 240, 360 хв та 24 год.

Механічну ноцицептивну стимуляцію вивчали методом "Randall et Salitto", моделюючи больовий синдром при запаленні субплантарним введенням 0,1 мл 10 % розчину каоліну [10]. Антиноцицептивний ефект вивчали як на інтактній лапі (I),

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

так і на лапі з запаленням (3). Піродазол та парацетамол вводили у дозах 15 та 150 мг/кг. Вимірювання проводили через 30, 60, 90 та 120 хв.

Статистичне опрацювання даних проводили за [2].

Результати й обговорення. Отримані дані наведено у таблицях 1–4.

В експерименті показано, що як піродазол, так і парацетамол проявили антиноцицептивний ефект. На моделі вісцерального болю, механізм якої пов'язаний з пригніченням біохімічних альгогенів (кініни, простагландини та ін.), активні дози піродазолу були практично на порядок нижче, ніж аналогічна парацетамолу. Піродазол за-

Таблиця 1. Антиноцицептивна активність піродазолу та парацетамолу на моделі вісцерального болю

Речовина	Доза, мг/кг	Інгібіція “корчів”		%
		контроль	60 хв	
Піродазол	0,5	25,4±0,56	17,2±0,19	-32,3
	1,0	25,4±0,56	11,2±0,40	-55,9*
	2,5	19,8±0,47	11,8±0,30	-40,4*
	5,0	25,4±0,56	14,2±0,19	-44,1*
Парацетамол	100	46,3±4,9	23,5±2,6	-49,2*

Примітка. * P≤0,05.

Таблиця 2. Анальгезуюча активність піродазолу і парацетамолу на моделі “гаряча пластинка” при внутрішньошлунковому введенні

Речовина	Тест – доза Мг/кг	Латентний період реакції								
		Вихідне значення: M±m, c (n=6)	Дослід							
			30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	240 хв	360 хв	24 год	
Піродазол	1,6	16,1±1,04	24,5±1,9	28,2±1,3	35,2±2,9	34,7±2,1	35,0±2,8	32,6±1,3	22,8±1,5	
% зміни до вихідного	–	–	+52,5*	+75,8	+118,9**	+116,4**	+117,9**	+108,7*	+42,1*	
Парацетамол	130	18,5±1,1	26,3±2,7	24,9±0,8	21,5±1,3	20,1±1,0	–	–	–	
% зміни до вихідного	–	–	+42,3*	+34,7*	+16,2	+8,7	–	–	–	

Примітка. * P≤0,05; ** P≤0,01.

Таблиця 3. Анальгезуюча активність піродазолу і парацетамолу на моделі “tail-flick” при внутрішньошлунковому введенні

Речовина	Тест – доза Мг/кг	Латентний період реакції						
		Вихідне значення: M±m, c (n=5)	Дослід					
			30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	150 хв	
Піродазол	15	6,6±0,6	8,9±0,8	8,5±0,7	8,2±0,6	7,7±0,7	7,1±0,6	
% зміни до вихідного	–	–	+34,8*	+28,7*	+24,2	+16,7	+7,5	
Парацетамол	150	7,7±0,6	8,6±0,9	8,4±0,2	7,9±0,5	5,1±0,5	–	
% зміни до вихідного	–	–	+11,6	+9,1	+1,1	-25,9	–	

Примітка: * – P≤0,05.

Таблиця 4. Анальгезуюча активність піродазолу і парацетамолу на моделі “Randall et Salitto” при внутрішньошлунковому введенні

Речовина	Тест – доза Мг/кг	Латентний період реакції									
		Вихідне значення: M±m, c (n=6)		Процент зміни до вихідного через:							
				30 хв		60 хв		90 хв		120 хв	
		I	3	I	3	I	3	I	3	I	3
Піродазол	15 мг/кг	6,0±0,3	5,3±0,5	8,6±0,3	8,3±0,4	7,6±0,4	8,0±0,5	7,0±0,4	6,1±0,3	7,0±0,4	5,6±0,5
% зміни до вихідного	–	–	–	+43,1**	+57,1**	+26,3*	+20,6*	+15,8	+16,6	+15,8	+6,1
Парацетамол	150 мг/кг	5,5±0,8	6,2±1,1	6,8±2,1	8,2±1,8	6,5±1,5	7,4±1,62	5,9±0,9	5,8±0,8	5,5±0	6,0±2,3
% зміни до вихідного	–	–	–	+23,6	+34,4	+18,1	+19,6	+7	-4,9	0	-1,6

Примітка. * – P≤0,05.

лежно від дози пригнічував кількість корчів на 32,3 – 55,9 %, не поступаючись активності парацетамолу при цій моделі.

На моделях термічної ноцицептивної стимуляції піродазол значно переважав препарат порівняння (табл. 2-3). Так, на моделі гарячої пластини піродазол переважав за антиноцицептивною активністю парацетамол більш ніж на порядок (табл. 2). Тривалість його антиноцицептивного ефекту переважала аналогічну активність парацетамолу більш ніж на 20 годин. Значний антиноцицептивний ефект піродазолу виявлявся і через 24 год після введення препарату.

На моделі спінальної аналгезії (табл. 3) піродазол проявляв вірогідний антиноцицептивний ефект протягом першої години експерименту. Протягом наступної години він подовжував латентний період реакції у тварин на 16,7-24,2 %, що можна розглядати як тенденцію аналгезії. Парацетамол практично не виявляв активності на даній моделі.

На моделі "Randall et Salitto" піродазол виявляв вірогідну активність як на лапі з набряком, так і на інтактній лапі протягом двох годин після введення аналгетика, і переважав парацетамол як за інтенсивністю, так і за тривалістю антиноцицептивного ефекту. Ефект, який можна розглядати як тенденцію антиноцицептивного ефекту,

виявлявся протягом третьої години експерименту (табл. 4). На відміну від піродазолу, парацетамол був малоактивний за даною моделі.

Слід зазначити, що, як і у парацетамолу, у піродазолу практично відсутня протизапальна активність. Однак він, на відміну парацетамолу, виявляє достовірний антиноцицептивний ефект, на моделях в яких присутній компонент запалення та/чи медіатори запальної реакції. Значна антиноцицептивна активність на моделі "Randall et Salitto", що характеризує механічну стимуляцію, дає можливість передбачати периферичний компонент аналгезії. Значна активність на моделях спінальної аналгезії і особливо "гарячої пластини" дає можливість припускати і центральний компонент антиноцицептивної дії.

Висновки. 1. Піродазол переважає за антиноцицептивною активністю піродазол на моделях механічної та термічної ноцицептивної стимуляції.

2. В антиноцицептивному ефекті піродазолу присутній як центральний, так і периферичний ефекти.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані дані, поряд з іншим експериментальним матеріалом, отриманим раніше, є основою для створення нового неопіоїдного аналгетика на основі піродазолу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Целебрекс в лечении острой и хронической боли в спине (клинико-психологическое исследование) / Е.Г. Батанова, Т.Г. Вознесенская, С.И. Посохов, А.М. Вейн // Лечение нервных болезней. – 2002. – Т. 3, № 1 (6). – С. 33-36.

2. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. – К.: Морион, 2002. – 640 с.

3. Никола В.В., Маячкин Р.Б., Бондаренко А.В. Клинические аспекты применения кеторолака контролируемой пациентом анальгетика нестероидными противовоспалительными средствами в послеоперационном периоде // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 5.

4. Aydin, S Beis, R Aydin S et al. Analgesic and spazmolitic action of 2-(2-nitro-phenyl)-1H-benzimidazole 5-carboxylic acid: impotent of 2-(o-change phenyl) groove // Pharmazie. – 2003. – V. 58, №6. – P. 405-8.

5. D'Amoue F.E., Smalh D.L. A method for detrmning lose of pain sensation// J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1941. – V. 72. – P. 74.

6. <http://www.critical.ru/RegionarSchool/content/view/publications/163/0136.html>

7. <http://www.mma.ru/article/id50310/from4>

8. Gentili F, Cardinaletti C, Vesprini C, et al. Novel Ligands Rationally Designed for Characterizing I₂-Imidazoline Binding Sites Nature and Functions//Journal of Medicinal Chemistry, Med. Chem. – 2008. – V.51, №16. – P 5130–5134

9. Komlos E., Porsresr J., Knole J. Morfin – prostigmin synergismus // Az. Acta. Physiologica. Acad. Scient. Hungaricae. – 1950. – №1. – P. 77–83.

10. Randall L.O., Sallitto J.J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue// Arch. Intern. Pharmacodyn. et Therap. – 1966. – Vol.159, №2. – P. 310-316.

11. Wood R.L. Animal models in analgesic testing. // Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives / Eds: M. Kuhar, J. Pasternak. – New York: Raven Press, 1941.–V. 42.– P. 74.

THE ANALGESIC ACTIVITY OF NEW NONOPIOID AN ANALGETIC PYRODAZOL IN THE EXPERIMENT

T.A. Bukhtiarova, O.E. Iadlovskyi

SI "Institute of pharmacology and toxicology AMS of Ukraine", Kiev

SUMMARY. It was study analgesic activity of new nonopioid analgesic pyrodazol and paracetamol on the models of nociceptive stimulations. It is shown, that pyrodazol is more effective some paracetamol on models mechanical and thermal nociceptive stimulation. The anty nociceptive effect pyrodazol it is necessary the central and peripheric component.

KEY WORDS: pyrodazol, paracetamol, nociception.