

УДК: 547.857.4:615.015.1:616.8-085.21-092.9

Г.О. СИРОВА

Харківський національний медичний університет

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ДІЇ КАЛІЄВОЇ СОЛІ 2,4-ДИХЛОРБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ КОМПОЗИЦІЇ З КОФЕЇНОМ

В експерименті на лабораторних тваринах проведені дослідження впливу кофеїну на протибольову, антиексудативну, жарознижувальну активність калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти (КСДХБК). Аналіз результатів експериментальних досліджень свідчить про те, що кофеїн потенціює протибольову активність КСДХБК, має тенденцію щодо потенціювання антиексудативної дії КСДХБК. Кофеїн не впливає на жарознижувальну дію КСДХБК.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїн, фармакологічна активність, формаліновий набряк, протибольова, антиексудативна, жарознижувальна дія.

ВСТУП

Використання лікарських композицій є загальноприйнятим напрямом в сучасній фармакотерапії [10]. Відомо, що більше 30 млн. жителів земної кулі щодня використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) як ефективні знеболювальні засоби при запальних процесах, больових синдромах, невралгії, гарячкових станах у зв'язку з їх протизапальною, протибольовою, жарознижувальною дією [6, 7].

НПЗЗ за хімічною будовою класифікують на саліцилати, похідні піразолідону, фенілпропіонової, фенілоцтової, індолоцтової, антранілової кислот та ін. КСДХБК синтезована та вивчена вченими Національного фармацевтичного університету [1, 8, 12]. Можливість одержання більш сильної фармакологічної активності (протибольової, протизапальної) від комбінації у порівнянні з кожним окремим лікарським засобом стало підґрунтям для створення комбінацій. З аналізу літературних джерел було виявлено, що досить часто до складу комбінованих протибольових засобів входить лікарський препарат з групи метилксантинів – кофеїн [5].

Фізіологічні особливості дії кофеїну на ЦНС були вивчені І.П. Павловим та його співробітниками [6]. За сучасними даними, в механізмі дії кофеїну суттєву роль відіграє його інгібуюча дія на фермент фосфодієстеразу, що викликає внутрішньоклітинне накопичення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Структурна

схожість молекул кофеїну та аденозину сприяє цьому. цАМФ розглядається як медіаторна речовина (вторинний медіатор) за допомогою якого здійснюються фізіологічні ефекти різноманітних біогенних лікарських речовин [5]. Оскільки аденозин розглядається як фактор, що зменшує процеси збудження у мозку, заміщення його кофеїном призводить до стимулюючого ефекту. Під впливом цАМФ підсилюються процеси глікогенолізу, стимулюються метаболічні процеси в різноманітних органах й тканинах, у тому числі в м'язовій тканині й в ЦНС. Є дані, що кофеїн підсилює анальгетичний ефект деяких НПЗЗ [13, 14, 15]. Відома велика кількість комбінованих протибольових засобів, що містять ненаркотичні анальгетики з кофеїном та НПЗЗ з кофеїном, але комбінація КСДХБК з кофеїном відсутня.

Тому, метою даної роботи, було вивчення впливу КСДХБК при моноведенні та його композиції з кофеїном на процеси ексудації, болю та гарячки. Відповідно до поставленої мети вирішувалися наступні задачі: дослідження впливу кофеїну на протибольову, антиексудативну та жарознижувальну дію КСДХБК.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення впливу композиції КСДХБК з кофеїном на тварин проведено на 54 білих щурах обох статей лінії WAG середньою вагою 220-250 г. Джерело отримання і місце перебування лабораторних тварин – віварій ХНМУ (температура повітря – 23-25 °С, освітлення – в приміщенні 100 люкс, у клітці – 20-40 люкс). Тривалість перебу-

вання лабораторних тварин – 1,5 місяця; період акліматизації – 2 тижні; основний раціон – овочі, кормовий буряк; джерело води – відстояна водопровідна вода. Щурів утримували в умовах віварію згідно правил гуманного ставлення до лабораторних тварин. Дослідження проводили із дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) та ухвали Третього національного конгресу з Біоетики (Київ, 2007) [11, 15]. Досліди проводилися в першій половині доби, що за даними літератури узгоджуються із залежністю основних фармакологічних параметрів і фармакологічною активністю прийнятого до дослідження препарату від циркадних ритмів. Перерахунок з доз людини на щурів здійснено із використанням коефіцієнту видової чутливості за Риболовлевим Ю.Р. [9].

У кожному експерименті тварин було розподілено на 3 групи по 6 тварин у кожній групі. Усі досліди виконано згідно існуючих рекомендацій [3]. Тварини 1-ї групи були контролем, їм одноразово внутрішньошлунково вводили 3 % крохмальний слиз (2 мл на 200 г щура). Тваринам 2-ї групи однократно внутрішньошлунково у вигляді суспензії на 3 % крохмальному слизу вводили КСДХБК (1,6 мг на 1 кг ваги тварини) та тваринам 3-ї групи вводили комбінацію КСДХБК (1,6 мг на 1 кг ваги тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг ваги тварини).

Вивчення протибольової дії периферичного генезу проводилося за скринінговою моделлю «оцтовокислі корчі» [3]. Корчі викликали однократним внутрішньочеревинним уведенням 0,6 % розчину оцтової кислоти з розрахунку 1 мл на 100 г щура. КСДХБК і його композиція з кофеїном, а також крохмальний слиз вводили за 1 годину до введення альгогену. За тваринами спостерігали протягом 20 хвилин після введення оцтової кислоти і фіксували кількість корчів у щурів. Аналгетичну активність оцінювали за здатністю КСДХБК та його композиції з кофеїном зменшувати кількість корчів у дослідних групах тварин порівняно з контрольною і виражали у відсотках.

Антиексудативна дія вищенаведеної композиції речовин вивчалася за допомогою експериментальної моделі формалінового набряку. КСДХБК та його комбінацію з кофеїном, а також крохмальний слиз (контрольна група) вводили за 1 годину до максимального експериментального набряку (через 4 години). Набряк моделювали за допомогою сублантарного введення у задню лапу 0,1 мл 2 % розчину формаліну. Об'єм лапи вимірювали за допомогою онкометра за

О.С. Захаревським до введення препаратів та через 4 години після моделюючої ін'єкції формаліну на фоні максимального набряку [4].

Жарознижувальну дію оцінювали за спроможністю виявляти гіпотермічну дію на фоні «молочної» лихоманки. В якості білкового пірогену використовувалось кип'ячене й підігріте до температури 37-40 °С коров'яче молоко, яке вводилося внутрим'язово із розрахунку 0,5 мл на 100,0 г маси тварини [3]. На фоні максимального підвищення температури вводили препарат у дозах по групам аналогічно попереднього досліду. Регістрацію ректальної температури проводили в динаміці електротермометром протягом 1-ї, 2-ї, 3-ї години після введення препарату й після 24-х годин.

Отриманий матеріал обробляли загальноприйнятими методами статистичного аналізу (середня, помилка середньої, критерій вірогідності Фішера-Стьюдента) на комп'ютері за допомогою програм MS Excel і StatGraphics Plus 2.1 [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експериментальне вивчення протибольової дії композиції КСДХБК з кофеїном.

При моноведенні КСДХБК відмічалася статистично вірогідне зменшення кількості корчів у щурів, що на 44 % менше, ніж у контрольній групі. Під впливом комбінації КСДХБК і кофеїна відбувалося більш значне зменшення кількості корчів у щурів, чим при введенні лише дослідної солі, що відповідно на 61 % менше відносно контрольної групи (табл. 1). Одержані дані свідчать про потенціювальні протибольові властивості кофеїну.

Таблиця 1

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОФЕЇНУ НА ПРОТИБОЛЬОВУ АКТИВНІСТЬ КСДХБК НА МОДЕЛІ ОЦТОВОКИСЛИХ КОРЧІВ У ЩУРІВ (N=18)

| № групи | Умови дослідю | Кількість корчів |
|---------|--|------------------|
| I | Контроль, 3 % крохмальний слиз | 14,8±1,5 |
| II | КСДХБК (1,6 мг/кг) | 8,3±0,9* |
| III | КСДХБК (1,6 мг/кг), кофеїн (0,6 мг/кг) | 5,8±0,7*** |

Примітки: * – різниця статистично вірогідна з контролем; ** – різниця статистично вірогідна з КСДХБК.

Експериментальне вивчення антиексудативної дії композиції КСДХБК з кофеїном.

Досліди на лабораторних тваринах показали, що КСДХБК має антиексудативну активність (65,2 %). При комбінації КСДХБК з кофеїном від-

мічено 76,9 % пригнічення запалення (табл. 2). Одержані дані свідчать про значну антиексудативну дію КСДХБК, а також про тенденцію кофеїну щодо потенціювання антиексудативної дії КСДХБК.

Таблиця 2

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОФЕЇНУ НА АНТИЕКСУДАТИВНУ АКТИВНІСТЬ КСДХБК НА МОДЕЛІ ФОРМАЛІНОВОГО НАБРЯКУ У ЩУРІВ (N=18)

| № групи | Умови досліджу | Вихідний об'єм лапки щурів, у.о. | Об'єм лапки щурів через 4 години після субплантарного введення формаліну, у.о. |
|---------|--|----------------------------------|--|
| I | Контроль, 3 % крохмальний слиз | 15,7±0,4 | 25,3±2,3** |
| II | КСДХБК (1,6 мг/кг) | 14,9±0,4 | 18,3±0,5* |
| III | КСДХБК (1,6 мг/кг), кофеїн (0,6 мг/кг) | 14,7±0,4 | 17,8±0,3*.* |

Примітки: * – різниця статистично вірогідна з контролем (P<0,05); ** – різниця статистично вірогідна з вихідним об'ємом (P<0,05).

Експериментальне вивчення жарознижувальної дії композиції КСДХБК з кофеїном

Молочна лихоманка у щурів проявлялася підвищенням температури до 38,0-38,2 °С, яка зберігалася у контрольній групі протягом 3 годин спостереження (через добу температура знижувалася до 37,1 °С). Зниження температури в дослідках з КСДХБК відмічалася через 1 годину після її введення і через 2 години після введення її комбінації з кофеїном. Через добу КСДХБК та її комбінація нормалізували температуру до 36,8±0,2 °С, 36,9±0,1 °С. Данні наведені у табл. 3 свідчать про жарознижувальну активність КСДХБК та жарознижувальну індиферентність кофеїну.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз результатів експериментальних досліджень указує на те, що кофеїн потенціює протибольову дію КСДХБК.

2. Уведення композиції КСДХБК з кофеїном має виражену протибольову та антиексудативну активність.

3. Одержані дані свідчать про тенденцію кофеїну щодо потенціювання антиексудативної дії КСДХБК.

4. Кофеїн не впливає на жарознижувальну дію КСДХБК.

Перспективи. Фармакологічна комбінація КСДХБК з кофеїном доцільна та перспективна щодо подальшого вивчення.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Безугла Н. П. Клініко-фармакологічне обґрунтування застосування нового ненаркотичного анальгетика анальбену для лікування ревматоїдного артрити та деформуючого остеоартрозу: автореф. дис. канд. мед. наук. / Н. П. Безугла. – К., 2002. – 16 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика : [пер. с англ. С. Гланц] – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : [метод. рекомендації / за редакцією О.В. Стефанова]. – Київ, 2001. – 527 с.
4. Захаревский А.С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему: Автореф. дис. ...канд. мед наук. – Минск, 1969. – 78-80 с.
5. Кофеїн: фізіологічні, біохімічні та квантово-фармакологічні властивості / І. Чекман, Н. Горчакова, Т. Звягінцева [таін.] // Вісник фармакології та фармації. – 2009. – № 6. – С. 2-7.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М. : ООО «Новая Волна», 2007. – Т. 1. – С. 42-43, 120-121.

Таблиця 3

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОФЕЇНУ НА ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ КСДХБК НА МОДЕЛІ МОЛОЧНОЇ ЛИХОМАНКИ У ЩУРІВ (ЛІКУВАЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ) (N=18)

| № груп | Умови досліджу | t _{вихідна} | t ₄ | t ₁ | t ₂ | t ₃ | t ₂₄ |
|--------|--|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| I | Контроль, 3 % крохмальний слиз | 37,0±0,1 | 38,0±0,1* | 37,9±0,2* | 37,7±0,2* | 37,6±0,2* | 37,1±0,1*** |
| II | КСДХБК (1,6 мг/кг) | 37,0±0,1 | 38,1±0,1* | 37,5±0,1 | 37,2±0,1** | 37,2±0,0 | 36,8±0,2 *** |
| III | КСДХБК (1,6 мг/кг), кофеїн (0,6 мг/кг) | 37,0±0,1 | 38,0±0,1* | 37,5±0,1* | 37,2±0,0** | 37,0±0,0** | 36,9±0,1*** |

Примітки: * – різниця статистично вірогідна з t₀ (вихідна); ** – різниця статистично вірогідна з контролем; *** – різниця статистично вірогідна з t₄.

7. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы / Е. Л. Насонов // Русский медицинский журнал.— 2002.— Т 10, № 4. — С. 206–212.
8. Пат. №2101011 Российская Федерация, МКИ 6А61 К31/19, 9/20. Средство, обладающее анальгетическим действием / Левитин Е. Я., Кабачный В. И., Яковлева Л. В., Черных В. П. — № 94004615/4; заявл. 11.02.94; опубл. 10.01.98, Бюл. № 1.
9. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев — Доклады АН СССР. — 1979. — № 6. — С. 1513-1516.
10. Трещинский А.И. Нестероидные обезболивающие противовоспалительные средства. / А.И. Трещинский — К.: Вища школа, 1997. — 234 с.
11. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. — 2003. — № 2(22). — С. 108-109.
12. Яковлева Л. В. Изучение влияния нового ненаркотического анальгетика анальбена на центральные механизмы боли / Л. В. Яковлева, О. Н. Шаповал // Фармакологічний вісник. — 1999. — № 2. — С. 39–42.
13. Caffeine as an analgetic adjuvant. A double-blind study comparing aspirine with caffeine to aspirin and placebo in patients with sore throat / B.P. Schachatel, J.M. Filligim, A.C. Lane [et al.] // J. Clin. pharmacol. — 2007. — № 47. — P. 860-870.
14. Effect of caffeine on antinociceptive action of ketoprofen in rats / M.I. Diaz-Reval, Arch. Med. Res. — 2001 — Vol. 32, № 1. — P. 13-20.
15. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European. — Strasbourg, 1986. — № 123. — 51 p.
16. Schachatel B.P. Caffeine as an analgesic adjuvant. A double-blind study comparing aspirin with caffeine to aspirin and placebo in patients with sore throat. / B.P. Schachatel, J.M. Fillingim, A.C. Lane [et al.] // J. Clin pharmacol. — 2007; 47 — P. 860-870.

УДК 547.857.4:615.015.1:616.8-085.21-092.9

А.О. Сырвая

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КАЛИЕВОЙ СОЛИ 2,4-ДИХЛОРБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ И ЕЁ КОМПОЗИЦИИ С КОФЕИНОМ

В эксперименте на лабораторных животных проведены исследования влияния кофеина на противовоспалительную, антиэкссудативную, жаропонижающую активность калиевой соли 2,4-дихлорбензойной кислоты (КСДХБК). Анализ результатов экспериментальных данных свидетельствует о том, что кофеин потенцирует противовоспалительную активность КСДХБК и проявляет тенденцию к потенцированию антиэкссудативного действия КСДХБК. Кофеин не влияет на жаропонижающее действие КСДХБК.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, калиевая соль 2,4-дихлорбензойной кислоты, кофеин, фармакологическая активность, формалиновый отек, противовоспалительное, антиэкссудативное, жаропонижающее действие.

UDC 547.857.4:615.015.1:616.8-085.21-092.9

A.O. Syrovaya

EXPERIMENTAL RESEARCH OF SPECIFIC ACTIVITY OF 2,4-dichlorbenzoic acid potassium salt AND COMBINATION WITH CAFFEINE

Experimental research of caffeine influence on analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic activities of 2,4-dichlorbenzoic acid potassium salt (DBAPS) in rats has been carried out. Analysis of experimental results shows that caffeine increases analgesic activity of DBAPS. Caffeine does not influence antipyretic and anti-inflammatory activity of DBAPS.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, 2,4-dichlorbenzoic acid potassium salt, caffeine, pharmacological combination, specific activity, formalin edema, analgesic, anti-inflammatory, antipyretic activity.

Адреса для листування:

61022, м. Харків, пр. Леніна, 4.
Кафедра медичної та біоорганічної хімії ХНМУ.
Тел.: (057) 707 73 77, (050)60-69-250.
E-mail: annasirova@rambler.ru

Надійшла до редакції:

23.10.2012