

УДК 615.212.4:615.31: [547.857.4:547.564.4]: 616-092.9

С.А. Наконечна, М.М. Гончаренко, Т.М. Алексєєва, Г.О. Лиманська
Харківський національний медичний університет

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ КОМПОЗИЦІЇ ПАРАЦЕТАМОЛУ З КОФЕЇНОМ

В експерименті на лабораторних тваринах проведені дослідження впливу кофеїну на жарознижувальну активність відомого нестероїдного протизапального препарату – парацетамолу. Аналіз результатів експериментальних досліджень свідчить, що кофеїн потенціює жарознижувальну дію парацетамолу.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, парацетамол, кофеїн, фармакологічна активність, жарознижувальна дія.

Відомо, що до складу комбінованих протибольових засобів досить часто входить лікарський препарат з групи метилксантинів – кофеїн [1].

Фізіологічні особливості дії кофеїну на ЦНС були вивчені І.П. Павловим та його співробітниками, які виявили, що кофеїн підсилює і регулює процеси збудження в корі головного мозку; у відповідних дозах він підсилює позитивні умовні рефлекси й підвищує рухову активність [2]. Завдяки стимулюючій дії кофеїн підвищує розумову і фізичну працездатність, зменшує втоми і сонливість. Великі дози, однак, можуть сприяти виснаженню нервових клітин. Дія кофеїну (як і інших психостимулюючих ліків) значною мірою залежить від типу вищої нервової діяльності [1].

За сучасними даними, в механізмі дії кофеїну суттєву роль відіграє його інгібуюча дія на фермент фосфодіестеразу, що викликає внутрішньоклітинне накопичення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Завдяки пуриновій структурі він може впливати на ті самі структури-мішені, що й аденозин, який пов'язаний з нуклеозидами й нуклеотидами. цАМФ розглядається як медіаторна речовина (вторинний медіатор), за допомогою якого здійснюються фізіологічні ефекти різноманітних біогенних лікарських речовин [3]. Оскільки аденозин розглядається як фактор, що зменшує процеси збудження у мозку, заміщення його кофеїном призводить до стимулюючого ефекту. Кофеїн зв'язує рецептори аденозину як конкурентний інгібітор [3]. В попередніх дослідженнях нами було вивчено вплив кофеїну на

жарознижувальну дію диклофенаку-Na та ібупрофену [4]. Метою даної роботи було дослідити та проаналізувати в експерименті на лабораторних тваринах вплив кофеїну на жарознижувальну дію парацетамолу, який, у свою чергу, впливає на центр терморегуляції в гіпоталамусі та можливість інгібувати синтез простагландинів [3].

Матеріал і методи. Вивчення впливу композиції парацетамолу з кофеїном на тварин проведено на білих щурах лінії WAG обох статей масою 200–240 г. Щурів утримували в умовах віварію ХНМУ на стандартному раціоні. Дослідження проводили із дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та Третього національного конгресу України з біоетики (Київ, 2007) [5]. Досліди проводилися в першій половині дня, що, за даними літератури, узгоджується з залежністю основних фармакологічних параметрів і фармакологічною активністю прийнятого до дослідження препарату від циркадних ритмів. Перерахунок з доз людини на щурів здійснено із використанням коефіцієнта видової чутливості за Ю.Р. Риболовцевим [6].

Вивчення жарознижувальної дії в експерименті проведено на 24 тваринах, яких було розподілено на чотири групи по 6 тварин у кожній, згідно з методичними рекомендаціями [7]. Тварини 1-ї групи служили контролем, їм однократно внутрішньошлунково вводили 3%-вий крохмальний слиз (2 мл на 200 г щура). Тваринам 2-ї–4-ї груп однократно внутрішньо-

© С.А. Наконечна, М.М. Гончаренко, Т.М. Алексєєва, Г.О. Лиманська, 2015

шлунково у вигляді суспензії на 3%-вому крохмальному слизу вводили: тваринам 2-ї групи – парацетамол (6 мг на 1 кг маси тварини), 3-ї групи – кофеїн (0,6 мг на 1 кг маси тварини) та 4-ї – композицію парацетамолу (6 мг на 1 кг маси тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг). Експеримент проводили на фоні «молочної» лихоманки. В якості білкового пірогену використовували кип'ячене й підігріте до 37–40 °С коров'яче молоко, яке вводили внутрим'язово із розрахунку 0,5 мл на 100,0 г маси тварини [7]. Досліджувані препарати та їх композиції з урахуванням середніх доз вводили за 1 год до максимального підвищення температури.

Жарознижувальна активність парацетамолу, кофеїну та їх фармакологічної композиції

| Температура тіла, °С | Групи тварин, що отримували | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------------|-------------|--------------------|
| | контроль | парацетамол | кофеїн | кофеїн+парацетамол |
| Вихідна | 37,07±0,08 | 37,13±0,10 | 37,28±0,11 | 37,10±0,09 |
| Через 4 год після введення молока | 39,12±0,11* | 38,20±0,06* | 39,03±0,16* | 37,92±0,10* |
| Через 1 год після введення препарату | 39,08±0,08* | 38,05±0,06* | 39,10±0,12* | 37,57±0,11* |
| Через 2 год після введення препарату | 39,07±0,08* | 38,03±0,10* | 38,98±0,12* | 37,32±0,05 |
| Через 3 год після введення препарату | 39,03±0,10* | 37,90±0,08 | 39,17±0,25* | 37,15±0,09 |
| Через 24 год після введення молока | 37,07±0,08 | 37,17±0,08 | 37,28±0,11 | 37,10±0,09 |

Примітка. * $p < 0,05$.

ратури. Реєстрацію ректальної температури проводили в динаміці електротермометром протягом 1, 2 та 3-ї год після введення препарату й після 24 год.

Отримані дані статистично обробили з використанням критерію вірогідності Фішера–Стьюдента [8].

Результати та їх обговорення. «Молочна» лихоманка у щурів виявляється по підвищенню температури тіла до 38,8–39,8 °С. Максимальне підвищення спостерігається на 4-й годині досліду. Гіпертермія у щурів контрольної групи залишається протягом 7 год спостереження, і в кінці досліду (через одну добу) температура знижується до (37,1±0,1) °С.

Аналіз показав, що гіпотермічна дія парацетамолу має місце вже через 1 год після введення, і температура тіла складає (38,33±0,13) °С (попередні дослідження). По-тім зни-

ження температури відбувається дуже повільно протягом двох годин. Введення препарату за 1 год до максимального підвищення температури не дало очікуваного результату. При введенні кофеїну пік підвищення температури досягався та після 1, 2 і навіть 3-ї години експерименту суттєвого зниження температури не відбувалося, навпроти, спостерігалось зростання температурних показників до 39,8 °С. Через 24 год експерименту температура доходила до норми (таблиця).

При сумісній дії парацетамолу з кофеїном через годину після введення композиції препаратів також не спостерігався очікуваний пік

підвищення температури, але й підвищення не було таким суттєвим, як після введення парацетамолу. Далі спостерігалось поступове зниження температури впродовж останніх вимірів через 2 і 3 год після введення композиції препаратів. І вже на 3-тю годину вимірювання температурні показники не мали достовірних відмін від попередніх значень, які ми спостерігали на початку експерименту. Це вказує на те, що температурний режим піддослідної тварини добігав норми. Через 24 год після введення молока тварина мала температуру, яка практично не відрізнялася від початкової.

Таким чином, кофеїн потенціює жарознижувальну дію парацетамолу. Введення композиції парацетамолу з кофеїном має виражений пролонгований жарознижувальний ефект.

Література

1. Кофеїн: фізіологічні, біохімічні та квантово-фармакологічні властивості / І. Чекман, Н. Горчакова, Т. Звягінцева та ін. // Вісник фармакології та фармації. – 2009. – № 6. – С. 2–7.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая Волна, 2007. – Т. 1. – С. 42–43, 120–121.
3. Карелов А.Е. Пуриновая анальгезия: от теории к практическому внедрению / А.Е. Карелов, А.М. Зайчик, К.М. Лебединский // Матер. III съезда фармакологов России. – 2007. – Т. 7, Ч. 1. – С. 1718.
4. Пат. на корисну модель 56451 Україна, МПК А61К 31/519. Спосіб підсилення анальгетичної дії периферичного генезу нестероїдних протизапальних і протиревматичних засобів, похідних оцтової та пропіонової кислот / Г.О. Сирова, Р.О. Бачинський, В.М. Петюніна та ін. (UA); опубл. 10.01.2011. Бюл. № 1.
5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European. – Strasbourg, 1986. – № 123. – 51 p.
6. 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.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. – К., 2001. – 527 с.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

S.A. Nakonechnaya, M.N. Goncharenko, T.M. Alekseyeva, A.A. Limanskaya
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ КОМПОЗИЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛА С КОФЕИНОМ

В эксперименте на лабораторных животных проведены исследования влияния кофеина на жаропонижающую активность известного нестероидного противовоспалительного препарата. Анализ результатов экспериментальных исследований свидетельствует о том, что кофеин потенцирует жаропонижающее действие парацетамола.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, парацетамол, кофеин, фармакологическая активность, жаропонижающее действие.

S.A. Nakonechnaya, M.N. Goncharenko, T.M. Alekseyeva, A.A. Limanskaya
EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF ANTIPYRETIC EFFECT OF COMPOSITIONS OF PARACETAMOL WITH CAFFEINE

Experimental research of caffeine influence on antipyretic activities of known nonsteroidal antiinflammatory drug in rats has been carried out. Analysis of experimental results shows that caffeine increases antipyretic activity of paracetamol.

Key words: nonsteroidal antiinflammatory drugs, paracetamol, caffeine, pharmacological combination, specific activity, antipyretic activity.

Поступила 30.10.14