

Г.О. Сирова, Р.О. Бачинський, Н.В. Вакулєнко, Є.П. Бойко

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОФЕЇНУ НА ПРОТИБОЛЬОВУ ДІЮ
ВІДОМИХ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ РІЗНОЇ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: НПЗЗ, диклофенак натрію, ібупрофен, кофеїн, фармакологічна комбінація.

Ключевые слова: НПВС, диклофенак натрия, ибупрофен, кофеин, фармакологическая комбинация.

Key words: NSAID, diclofenac sodium, ibuprofen, caffeine, pharmacological combination.

В експерименті на лабораторних тваринах проведено дослідження впливу кофеїну на протибольову активність відомих нестероїдних протизапальних засобів різної хімічної будови: диклофенаку натрію та ібупрофену. Аналіз результатів експериментальних досліджень вказує на те, що кофеїн потенціює протибольову дію диклофенаку натрію та ібупрофену.

В експерименті на лабораторних живих тваринах проведено дослідження впливу кофеїну на протибольову активність відомих нестероїдних протизапальних засобів різної хімічної будови: диклофенаку натрію та ібупрофену. Аналіз результатів експериментальних досліджень вказує на те, що кофеїн потенціює протибольову дію диклофенаку натрію та ібупрофену.

Researches of caffeine influence on analgesic activity of known nonsteroidal anti-inflammatory drugs of different structure: diclofenac sodium and ibuprofen were carried out. Analysis of results of experimental investigations indicates that caffeine potentiates analgesic activity of ibuprofen and diclofenac sodium.

Проблема болю і анальгезії – один із провідних напрямів у медикаментозній терапії різноманітних патологічних процесів. Усунення проявів больового синдрому сприяє позитивним зсувам як в аспекті соціалізації особистості, так і в плані зменшення інтенсивності зрушень функцій різних систем та органів [1].

Потужним фактором усунення болю є використання ненаркотичних анальгетиків і нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), що є найбільш популярними й ефективними лікарськими засобами у світі, широко використовуваними більше 40 років для симптоматичної терапії болю і запалення, в першу чергу при патології опорно-рухового апарату. Цей клас препаратів характеризується унікальним поєднанням знеболювальної, протизапальної і жарознижувальної дії. Більше 30 млн жителів Земної кулі щодня використовують НПЗЗ як ефективний знеболюючий засоб [2,3].

Серед найбільш ефективних НПЗЗ провідне місце за властивостями поєднання протизапальної і безпечної дії із задовільною переносимістю посідає похідне оцтової кислоти: диклофенак натрію (рис. 1).

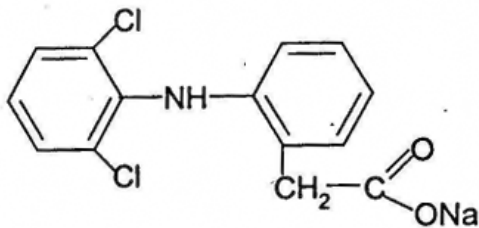


Рис. 1. Диклофенак натрію (натрієва сіль 2-[(2,6-дихлорфеніл)-аміно]-фенілоцтової кислоти).

Диклофенак натрію за силою протизапальної та анальгетичної дії має перевагу над ацетилсаліциловою кислотою, бутадіоном тощо і залишається сучасним світовим «золотим стандартом» лікування [4–6].

Поряд з D-На до безпечних НПЗЗ належить також похідне пропіонової кислоти – ібупрофен (рис. 2).

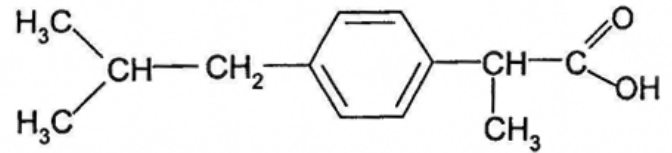


Рис. 2. Ібупрофен ((±)-2-(4-ізобутилфеніл)-пропіонова кислота).

Ібупрофен є одним із сучасних НПЗЗ. Він виявляє протизапальну, анальгетичну та помірну жарознижувальну дію [7–10].

У медичній практиці часто застосовується комбінована фармакотерапія з метою підвищення ефективності лікарського засобу. Можливість отримання сильнішої фармакологічної активності (протибольової, протизапальної) від комбінації у порівнянні з кожним окремим лікарським засобом стало підґрунтям для створення комбінацій. Аналіз джерел спеціальної літератури показав, що досить часто до складу комбінованих протибольових засобів входить кофеїн [11–21] (рис. 3).

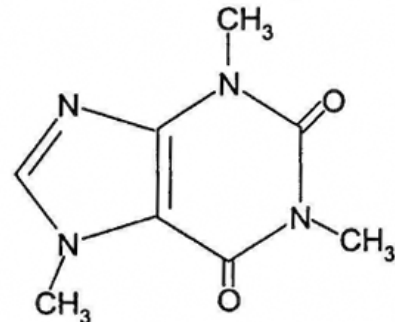


Рис. 3. Кофеїн (1,3,7-триметилксантин).

Механізм потенціювання протибольової дії пов'язаний з покращенням біодоступності НПЗЗ при комбінації їх з кофеїном, індукцією кофеїном центральної холінергічної анальгезії, структурною схожістю молекул аденозину і



кофеїну, що сприяє нейрохімічному механізму дії останнього у вигляді блокування специфічних P_1 «пуринових» рецепторів мозку [22–24].

Це стало поштовхом для проведення експериментальних досліджень з вивчення протибольової дії фармакологічних комбінацій: диклофенаку натрію і кофеїну та ібупрофену і кофеїну.

МЕТА РОБОТИ

Вивчення в експерименті на лабораторних тваринах впливу кофеїну на протибольову активність відомих НПЗЗ різної хімічної будови (диклофенаку натрію та ібупрофену), що нині є лідерами групи НПЗЗ за критерієм ефективність-безпека.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення протибольової дії периферичного генезу проведено на білих щурах лінії WAG. Корчі викликали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням 0,6% розчину оцтової кислоти з розрахунку 1 мл на 100 г ваги тварини. Щури розділені на 5 груп по 6 тварин у кожній. Тварини 1-ї групи були контролем, їм однократно перорально внутрішньошлунково вводили 3% крохмальний слиз (2 мл на 200 г щура). Тваринам 2–5-ї груп внутрішньошлунково у вигляді суспензії на 3% крохмальному слизі вводили дослідні НПЗЗ та їх композиції з кофеїном: тваринам 2-ї групи вводили диклофенак натрію (5 мг на 1 кг ваги тварини), 3-ї – комбінацію диклофенаку натрію (5 мг на 1 кг ваги тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг ваги тварини), 4-ї – ібупрофен (6 мг на 1 кг ваги тварини), 5-ї групи – комбінацію ібупрофену (6 мг на 1 кг ваги тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг ваги тварини). Досліджували НПЗЗ та їх композиції з кофеїном, а також 3% крохмальний слиз вводили за 1 год до введення альгогену. За тваринами спостерігали протягом 20 хвилин і підраховували кількість корчів. Анальгетичну активність оцінювали за здатністю НПЗЗ та їх композицій з кофеїном зменшувати кількість корчів у дослідних групах тварин порівняно з контрольною і виражали у відсотках. Також порівнювали анальгетичну активність ібупрофену й диклофенаку натрію при моноведенні з анальгетичною активністю при введенні їх композицій з кофеїном.

Вивчення протибольового ефекту досліджувальних НПЗЗ та їх композицій проведено згідно з етичними вимогами, що висуваються до дослідження експериментального болю у тварин зі збереженням свідомості, затвердженими Комітетом з експериментальних досліджень та етичних проблем Міжнародної Асоціації з вивчення болю (IASP) [25] та згідно принципів «Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та з іншими науковими цілями» [26].

Отриманий цифровий матеріал оброблювали статистично за допомогою сучасних методів статистичного аналізу [27].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експериментальні дослідження показали, що при моноведенні диклофенаку натрію спостерігалось вірогідне зменшення кількості корчів до $15,33 \pm 0,21$ у порівнянні з групою контролю ($25,17 \pm 0,17$, $P < 0,001$), при цьому анальгетичний потенціал склав 39%. При використанні

фармакологічної композиції диклофенаку натрію і кофеїну спостерігали достовірне зменшення судом до $3,67 \pm 0,61$ як відносно контрольної групи ($25,17 \pm 0,17$, $P < 0,001$), так і відносно групи моноведення ($15,33 \pm 0,21$, $P < 0,001$), при цьому анальгетичний потенціал склав 85% (рис. 4).

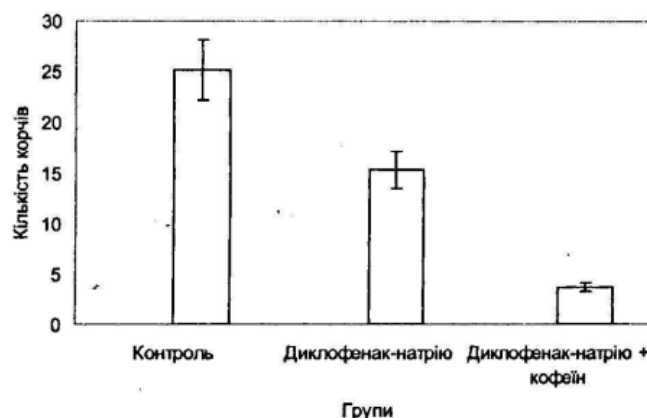


Рис. 4. Вивчення впливу кофеїну на протибольову активність диклофенаку натрію.

Примітки: * – різниця статистично вірогідна з контролем; ** – різниця статистично вірогідна з моноведенням диклофенаку натрію.

При моноведенні ібупрофену також спостерігали достовірне зменшення кількості судом до $10,83 \pm 0,31$ порівняно з контролем ($25,17 \pm 0,17$, $P < 0,001$), при цьому анальгетичну активність реєстрували у межах 57%. При додаванні кофеїну до ібупрофену спостерігалось достовірне зменшення судом до $7,5 \pm 0,34$, як відносно контролю ($25,17 \pm 0,17$, $P < 0,001$), так і відносно групи моноведення ($10,83 \pm 0,31$, $P < 0,001$) при цьому анальгетична активність сягала 70% (рис. 5).

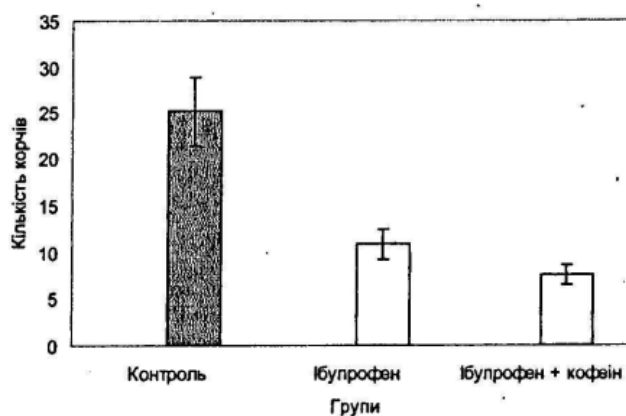


Рис. 5. Вивчення впливу кофеїну на протибольову активність ібупрофену.

Примітки: * – різниця статистично вірогідна з контролем; ** – різниця статистично вірогідна з моноведенням ібупрофену.

ВИСНОВКИ

Аналіз результатів експериментальних досліджень вказує на те, що кофеїн потенціює протибольову дію НПЗЗ різної хімічної будови – ібупрофену і диклофенаку натрію.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Нефьодов О.О.* Фармакологічні аспекти впливу нестероїдних протизапальних засобів та класичних спазмолітиків на вісцеральний біль в експерименті / *О.О. Нефьодов, В.Й. Мамчур* // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – №1 (8). – С. 15–19.
2. *Laine L.* Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient / *L. Laine* // *J. Gastroenterology*. – 2001. – №120. – P. 594–606.
3. *Насонов Е.Л.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы / *Е.Л. Насонов* // *Русский медицинский журнал*. – 2002. – Т. 10, №4. – С. 206–212.
4. *Насонова В.А.* Рациональное применение НПВП в ревматологии / *В.А. Насонова* // *Русский медицинский журнал*. – 2002. – Т. 10, №6. – С. 302–306.
5. *Насонов Е.Л.* Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения / *Е.Л. Насонов* // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т. 9, №78. – С. 265–270.
6. Efficacy and tolerability of aceclofenac vs. diclofenac in the treatment of knee osteoarthritis. A multicenter study / *C. Diaz, A. Rodrigues, C. Geli [et al.]* // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* – 1996. – №16. – P. 17–22.
7. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual NSAIDs: results of a collaborative meta-analysis / *D. Henry, L. Lim, L. Garia-Rodriguez [et al.]* // *Br. Med. J.* – 1996. – №312. – P. 1563–1566.
8. *Rainsford K. D.* Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen / *K. D. Rainsford* // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* – 2003. – №135. – P. 3–8.
9. *Gotzsche P.C.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Extracts from «Clinical Evidence» / *P.C. Gotzsche* // *Br. Med. J.* – 2000. – №320. – P. 1058–1061.
10. *Beaver W.T.* Review of the analgesic efficacy of ibuprofen / *W.T. Beaver* // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* – 2003. – №135. – P. 13–17.
11. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства / *М.Д. Машковский*. – М.: ООО «Новая Волна», 2007. – Т. 1. – С. 42–43, 120–121.
12. *Goldstein J.* Caffeine and headache: Friendly fire or enemy fire? / *J. Goldstein* // *National Headache Foundation*. – 2007. – №189. – P. 2310.
13. 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.
14. *Seymour D.* Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache / *D. Seymour* // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2000. – №68. – P. 312–319.
15. Potentiation of the anti-inflammatory and analgesic activity of aspirin by caffeine in the rat / *R. E. Vinegar, J. F. Erikson, J. L. Selph, R. M. Welch* // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1976. – Vol. 151. – P. 556–560.
16. Evaluation of cytochrome P450 probe substrates commonly used by the pharmaceutical industry to study in vitro drug interactions / *R. Yuan, S. Madani, X. Wei, K. Reynolds* // *Drug Metab. Dispos.* – 2002. – Vol. 30. – P. 1311–1319.
17. *Zhang W. Y.* Do codeine and caffeine enhance the analgesic effect of aspirin? A systematic overview / *W. Y. Zhang, A. L. Po* // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 1997. – №22(2). – P. 79–97.
18. Effect of caffeine on antinociceptive action of ketoprofen in rats / *M.I. Diaz-Reval, R. Ventura-Martinez, G.P. Hernandez-Delgado, A.M. Dominguez-Ramirez* // *Arch. Med. Res.* – 2001. – Vol. 32, №1. – P. 13–20.
19. Квантово-фармакологічне обґрунтування потенціювальних протибольових властивостей кофеїну / *Г.О. Сирова, Т.В. Звягінцева, І.С. Чекман, Т.Ю. Небесна* // *Фармац. журн.* – 2008. – №6. – С. 85–91.
20. Кофеїн: фізіологічні, біохімічні та квантово-фармакологічні властивості / *І. Чекман, Н. Горчакова, Т. Звягінцева, Г. Сирова, Н. Небесна* // *Вісник фармакології та фармації*. – 2009. – №6. – С. 2–7.
21. *Сирова Г.О.* Вивчення потенціуючих протибольових властивостей кофеїну в експерименті / *Г.О. Сирова, Т.В. Звягінцева* // XII конгрес Світової федерації українських лікарських товариств. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 454.
22. *Fredholm B.B.* Are methylxanthine effects due to antagonism of endogenous adenosine? / *Fredholm B.B.* // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1980. – Vol. 1. – P. 129–132.
23. *Ghelardini C.* Caffeine induces central cholinergic analgesia / *C. Ghelardini* // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Ph.* – 1997. – №356 (5). – P. 590–595.
24. *Карелов А.Е.* Пуриновая анальгезия: от теории к практическому внедрению / *А.Е. Карелов, А.М. Зайчик, К.М. Лебединский* // *Мат. III съезда фармакологов России*. – М., 2007. – Т. 7, ч. 1. – С. 1718.
25. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // *Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія*. – 2003. – №2 (22). – С. 108–109.
26. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // *Council of Europe*. – Strasbourg, 1986. – №123. – 51 p.
27. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / *С. Гланц*; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

Відомості про авторів:

Сирова Г.О., к. фарм. н., доцент, зав. каф. медичної та біоорганічної хімії ХНМУ.

Бачинський Р.О., асистент каф. медичної та біоорганічної хімії ХНМУ.

Вакуленко Н.В., ст. лаборант каф. медичної та біоорганічної хімії ХНМУ.

Бойко Є.П., студент 5 курсу медичного факультету ХНМУ.

Адреса для листування:

Сирова Ганна Олегівна. 61022, м. Харків, пр. Леніна, 4, ХНМУ, каф. медичної та біоорганічної хімії.

Тел.: (057) 707 73 77, (050) 606 92 50.

E-mail: annasirova@rambler.ru