



Г.О. Сирова, Є.Р. Грабовецька, Р.О. Бачинський, С.А. Наконечна, Л.В. Лук'янова

Експериментальне вивчення специфічної дії ібупрофену та його композиції з кофеїном

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, ібупрофен, кофеїн, фармакологічна активність, формаліновий набряк, протибольова, антиексудативна, жарознижувальна дія.

В експерименті на лабораторних тваринах досліджено вплив кофеїну на протибольову, антиексудативну, жарознижувальну активність відомого нестероїдного протизапального засобу. Аналіз результатів експериментальних досліджень свідчить, що кофеїн потенціює протибольову й антиексудативну активність ібупрофену та не впливає на його жарознижувальну дію.

Экспериментальное изучение специфического действия ибупрофена и его композиции с кофеином

А.О. Сырочая, Е.Р. Грабовецкая, Р.О. Бачинский, С.А. Наконечная, Л.В. Лукьянова

В эксперименте на лабораторных животных проведены исследования влияния кофеина на противовоспалительную, антиэкссудативную, жаропонижающую активность известного нестероидного противовоспалительного препарата. Анализ результатов экспериментальных данных свидетельствует, что кофеин потенцирует противовоспалительную и антиэкссудативную активность ибупрофена и не влияет на его жаропонижающее действие.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, ибупрофен, кофеин, фармакологическая активность, формалиновый отек, противовоспалительное, антиэкссудативное, жаропонижающее действие.

Experimental study of specific action of ibuprofen and its combinations with caffeine.

G.O. Syrova, E.R. Hrabovetskaya, R.O. Bachynskiy, S.A. Nakonechna, L.V. Lukyanova

Experimental research of caffeine effect on analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic activities of known non-steroid anti-inflammatory drug in rats was carried out. Analysis of experimental results shows that caffeine increases analgesic and anti-inflammatory activity of ibuprofen. Caffeine does not influence antipyretic activity of ibuprofen.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen, caffeine, pharmacological combination, specific activity, formalin edema, analgesic, anti-inflammatory, antipyretic activity.

Використання комбінованих препаратів є загальноприйнятим напрямком у сучасній фармакотерапії. При розробці комбінованих препаратів перевагу віддають лікарським речовинам, що вже перевірені на ринку ліків і загальновідомі серед населення [1]. Відомо, що нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) характеризуються протизапальною, протибольовою, жарознижувальною дією [2]. Тому більше 30 млн жителів Землі щодня використовують НПЗЗ як ефективні знеболювальні засоби при запальних процесах, больових синдромах, невралгії, гарячкових станах [3].

НПЗЗ за хімічною будовою класифікують на саліцилати, похідні піразолідону, фенілпропіонової, фенілоцтової, індолоцтової, антрацилової кислот тощо. Відомо, що ібупрофен (Іб) є похідним фенілпропіонової кислоти (рис. 1), він являє собою рацемічну суміш R- та S-енантіомерів, характеризується протизапальною, анальгезуючою та помірно жарознижувальною активністю [4]. В основі механізму його дії суттєву роль відіграє інгібування біосинтезу простагландинів E та F як на центральному, так і на периферичному рівні. За силою дії він дещо поступається ортофену, індометацину, але краще переноситься організмом [5].

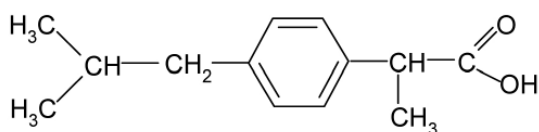


Рис. 1. Ібупрофен (±)-2-(4-Ізобутилфеніл)-пропіонова кислота.

Використовують його для лікування ревматоїдного артриту, деформуючого остеоартрозу, анкілозуючого спондиліту й при різноманітних формах суглобових і зовнішньосуглобових ревматоїдних хвороб, а також больового синдрому при деяких запальних ураженнях периферичної нервової системи. Можливість отримання сильнішої фармакологічної активності (протибольової, протизапальної) від комбінації порівняно з кожним окремим лікарським засобом стало підґрунтям для створення комбінацій. З аналізу спеціалізованої літератури виявлено, що досить часто до складу комбінованих протибольових засобів входить лікарський препарат з групи метилксантинів – кофеїн [6] (рис. 2).

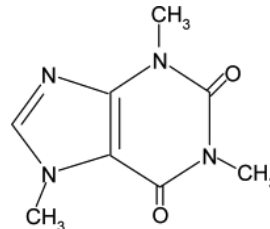


Рис. 2. Кофеїн (1,3,7-триметилксантин).

Фізіологічні особливості дії кофеїну на ЦНС вивчено І.П. Павловим і його співробітниками, які виявили, що кофеїн посилює та регулює процеси збудження в корі головного мозку; у відповідних дозах він підсилює позитивні умовні рефлекси й підвищує рухову активність [2]. Стимулююча дія призводить до підвищення розу-

мової та фізичної працездатності, зменшенню втоми і сонливості. Великі дози можуть, однак, викликати виснаження нервових клітин. Дія кофеїну (як й інших психостимулюючих ліків) значною мірою залежить від типу вищої нервової діяльності [6].

За сучасними даними, в механізмі дії кофеїну суттєву роль відіграє його інгібуюча дія на фермент фосфодіестеразу, що викликає внутрішньоклітинне накопичення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Цьому сприяє структурна схожість молекул кофеїну та аденозину. цАМФ розглядають як медіаторну речовину (вторинний медіатор), за допомогою якого здійснюються фізіологічні ефекти різноманітних біогенних лікарських речовин [7]. Оскільки аденозин вважають фактором, 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 і тканинах, у тому числі м'язовій тканині і ЦНС. При тривалому використанні кофеїну в клітинах мозку можливе утворення нових аденозинових рецепторів, і дія кофеїну поступово зменшиться. Разом з тим, при швидкому припиненні введення кофеїну аденозин займає всі доступні рецептори, що може сприяти посиленню гальмування з явищами втоми, сонливості, депресії тощо. Є дані, що кофеїн підсилює анальгезуючий ефект деяких НПЗЗ [8]. Відома велика кількість комбінованих протибольових засобів, що містять ненаркотичні анальгетики з кофеїном і НПЗЗ з кофеїном, але комбінація Іб з кофеїном відсутня.

Мета роботи

Вивчити вплив Іб при моно введенні та його композиції з кофеїном на процеси ексудації, біль і гарячку. Відповідно до поставленої мети вирішували наступні задачі: дослідження впливу кофеїну на протибольову, антиексудативну, жарознижувальну дію Іб.

Матеріали і методи дослідження

Вивчення впливу композиції Іб з кофеїном на тварин проведено на 54 білих щурах обох статей лінії WAG середньою вагою 210–230 г. Джерело отримання і місце перебування лабораторних тварин – віварій ХНМУ (температура повітря – 23–25°C, освітлення в приміщенні 100 люкс, у клітці – 20–40 люкс). Тривалість перебування лабораторних тварин – 1,5 місяці; період акліматизації – 2 тижні; основний раціон – овочі, кормовий буряк; джерело води – відстояна водопровідна вода. Щурів утримували в умовах віварію згідно до правил гуманного ставлення до лабораторних тварин. Дослідження проводили з 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) [9,10]. Досліди проводили в першій половині дня, що за даними наукової літератури узгоджується з залежністю основних фармакологічних параметрів і

фармакологічної активності взятого до дослідження препарату від циркадних ритмів. Перерахунок з доз людини на щурів здійснено з використанням коефіцієнту видової чутливості за Ю.Р. Риболовлевим [11].

У кожному експерименті тварин розподілено на 3 групи по 6 щурів у кожній. Усі досліди виконано згідно до існуючих рекомендацій [12]. Тварини I групи були контролем, їм однократно внутрішньошлунково вводили 3% крохмальний слиз (2 мл на 200 г щура). Тваринам II групи однократно внутрішньошлунково у вигляді суспензії на 3% крохмальному слизу вводили Іб (6 мг на 1 кг ваги тварини). Тваринам III групи вводили комбінацію Іб (6 мг на 1 кг ваги тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг ваги тварини).

Вивчення протибольової дії периферичного генезу проводили за скринінговою моделлю «оцтовокислі корчі» [13]. Корчі викликали однократним внутрішньо-очеревинним введенням 0,6% розчину оцтової кислоти з розрахунку 1 мл на 100 г щура. Іб і його композицію 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. Аналгетичну активність оцінювали за здатністю НПЗЗ та його композиції з кофеїном зменшувати кількість корчів у дослідних групах тварин порівняно з контрольною і виражали у відсотках.

Антиексудативну дію зазначеної композиції речовин вивчали за допомогою експериментальної моделі формалінового набряку. Іб 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 субплантарного введення у задню лапу 0,1 мл 2% розчину формаліну. Об'єм лапи вимірювали за допомогою онкометра за О.С. Захаревським [13] до введення препаратів та через 4 години після моделюючої ін'єкції формаліну на фоні максимального набряку [14].

Жарознижувальну дію оцінювали за здатністю виявляти гіпотермічну дію на фоні «молочної» лихоманки. У якості білкового пірогену використовували кип'ячене і підігріте до температури 37–40°C коров'яче молоко, яке вводили внутрішньом'язово з розрахунку 0,5 мл на 100 г маси тварини [12]. На фоні максимального підвищення температури вводили препарат у дозах за групами аналогічно до попереднього досліду. Реєстрацію ректальної температури проводили в динаміці електротермометром протягом 1-, 2-, 3-ї години після введення препарату і після 24 годин.

Отриманий матеріал обробляли загальноприйнятими методами статистичного аналізу (середня, помилка середньої, критерій вірогідності Фішера-Стюдента) на комп'ютері за допомогою програм MS Excel і StatGraphics Plus 2.1 [15].

Результати та їх обговорення

Експериментальне вивчення протибольової дії композиції Іб з кофеїном. При моно введенні Іб спостерігали

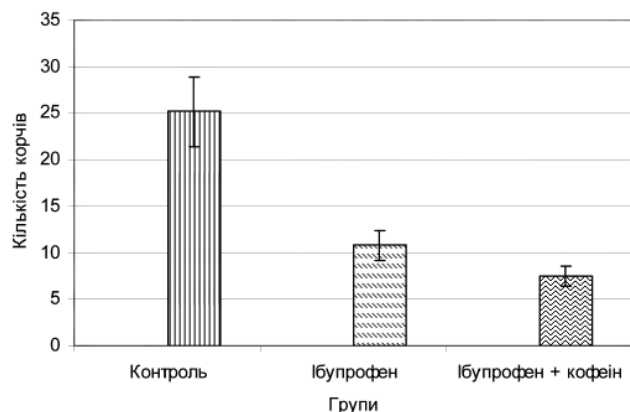


Рис. 3. Вивчення впливу кофеїну на протибольову активність ібупрофену.

достовірно зменшення кількості корчів 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 до Іб кофеїну спостерігали достовірне зменшення корчів до $7,5 \pm 0,34$ як відносно до показників контролю ($25,17 \pm 0,17$, $P < 0,001$), так і відносно до даних групи моноведення Іб ($10,83 \pm 0,31$, $P < 0,001$) при цьому анальгетична активність сягала 70% (рис. 3).

Експериментальне вивчення антиексудативної дії композиції Іб з кофеїном. Аналіз результатів експерименту свідчить, що Іб зменшує набряк на 37%. Композиція НПЗЗ з кофеїном продемонструвала інтенсивнішу антиексудативну активність, ніж моноведення Іб. Це дозволяє дійти до висновку, що кофеїн здатен підсилювати антиексудативну активність Іб. Зазначена комбінація вірогідно призупиняла розвиток формалінового набряку ($P < 0,001$), про що свідчать показники об'єму лап, які майже відповідають початковому об'єму (пригнічення – 95%), тоді як Іб зменшував набряк на 37% (різниця між активністю Іб та активністю його комбінації з кофеїном статистично вірогідна, $P < 0,001$).

Результати вивчення антиексудативної дії Іб та його композиції з кофеїном наведено на рис. 4.

Експериментальне вивчення жарознижувальної дії композиції Іб з кофеїном. «Молочна» лихоманка у щурів виявляється за підвищенням температури тіла ($38,8$ – $39,2^\circ\text{C}$). Максимальне підвищення спостерігали на 4-й

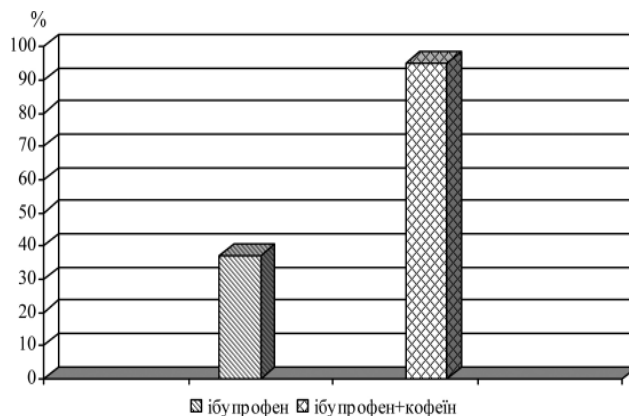


Рис. 4. Відсоток пригнічення формалінового набряку Іб та його композицією з кофеїном відносно до контролю.

годині дослідю. Гіпертермія залишається в контрольній групі протягом 7 годин спостереження, знижуючись до $37,1 \pm 0,1^\circ\text{C}$ в кінці дослідю (через добу).

Аналіз динаміки жарознижувальної дії Іб показав, що гіпотермічна дія цього препарату також має місце через 1 годину після введення, але його інтенсивність знижена порівняно з іншими НПЗЗ. Далі відзначено невелике зниження ректальної температури й стрибкоподібне підвищення на 3-й годині спостережень після введення препарату, але через добу температура також нормалізується, що підтверджує жарознижувальну дію Іб у пізніші строки. При сумісній дії Іб з кофеїном через годину після введення суміші препаратів зниження ректальної температури не визначено. Навпаки, до 3-ї години спостережень температура має тенденцію до наростання, але до 24-ї години вона знов приходить до нормальних значень, що, на наш погляд, показує пролонговану дію ібупрофену на пізніших строках, коли дія кофеїну вже скінчилась.

Висновки

1. Аналіз результатів експериментальних досліджень вказує, що кофеїн потенціює протибольову та антиексудативну дію ібупрофену.
2. Введення композиції ібупрофену з кофеїном має виражену протибольову й антиексудативну активність.
3. Кофеїн не впливає на жарознижувальну дію ібупрофену.

Список літератури

1. Трещинский А.И. Нестероидные обезболивающие противовоспалительные средства / Трещинский А.И. – К.: Вища школа, 1997. – 234 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: ООО «Новая Волна», 2007. – Т. 1. – С. 42–43, 120–121.
3. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, №4. – С. 206–212.
4. Молчанов Д. Ибупрофен как традиционный анальгетик: основные сферы применения в неврологии и аспекты безопасности. Обзор литературы / Молчанов Д. // Здоров'я України. – 2008. – № 23/1. – С. 46–47.
5. Балабанова Р.М. Безопасность ибупрофена в клинической практике / Балабанова Р.М., Запругаева М.Е. // РМЖ. – 2003. – №54.
6. Кофеїн: фізіологічні, біохімічні та квантово-фармакологічні властивості / І. Чекман, Н. Горчакова, Т. Звягінцева, Г. Сирова, Н. Небесна // Вісник фармакології та фармацевції. – 2009. – №6. – С. 2–7.
7. Карелов А.Е. Пуриновая анальгезия: от теории к практическому внедрению / А.Е. Карелов, А.М. Зайчик, К.М. Лебединский // Материалы III съезда фармакологов России. – М., 2007. – Т. 7, ч. 1. – С. 1718.
8. 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 / Schachatel B.P., Fillingim J.M., Lane A.C., et al. // J. Clin pharmacol. – 2007. – Vol. 47. – P. 860–870.

9. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідах // Екперим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2003. – №2(22). – С. 108–109.
 10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European. – Strasbourg, 1986. – №123. – 51 p.
 11. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. // Доклады АН СССР. – 1979. – №6. – С. 1513–1516.
 12. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком. / За ред. О.В. Стефанова. – К., 2001. – 527 с.
 13. Захаревский А.С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему: автореф. дис. ... канд. мед наук / Захаревский А.С. – Минск, 1969. – 78–80 с.
 14. Ghelardini C. Caffeine induces central cholinergic analgesia / C. Ghelardini // Naunyn Schmiedebergs Arch. Ph. – 1997. – №356 (5). – P. 590–595.
 15. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
-

Відомості про авторів:

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

Грабовецька Є.Р., к. біол. н., доцент каф. медичної та біоорганічної хімії ХНМУ.

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

Наконечна С.А., асистент каф. медичної та біоорганічної хімії ХНМУ.

Лук'янова Л.В., к. фарм. н., асистент каф. медичної та біоорганічної хімії ХНМУ.

Надійшла в редакцію 30.10.2012 р.