

**ВИВЧЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ ДІЇ ПОХІДНОГО  
ТІЄНО[2,3-D]ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ НА  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ БОЛЮ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗУ**

**О.Ю. Кошова, Л.В. Яковлєва, С.А. Гращенкова, Т.К. Юдкевич**

*Центральна науково-дослідна лабораторія*

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

**cndl@nuph.edu.ua**

*У роботі наведені результати вивчення аналгетичної дії похідного тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонівих кислот сполуки під шифром L486-0021. Показано, що на моделі «Гаряча пластина», яка характеризується переважно центральним механізмом формування болю, сполука L486-0021 чинить виразну аналгетичну активність. Профілактичне введення мишам сполуки L486-0021 підвищує латентний період больової чутливості у середньому у 2,5 разу у порівнянні з позитивним контролем. Динаміка та виразність аналгетичної дії досліджуваної сполуки аналогічна препарату порівняння, таблеткам «Анальгін-Дарниця». Отримані дані є підставою для припущення, що похідне тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонівих кислот виявляє аналгетичну дію за механізмом, подібним ПП «Анальгін-Дарниця».*

Ключові слова: слова: похідне тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонівих кислот, аналгетична активність, анальгін.

**Постановка проблеми.** Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) відносяться до числа найпоширеніших лікарських засобів (ЛЗ) та є препаратами "першого ряду вибору" для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату. Ці препарати приймає кожен сьомий пацієнт, який страждає на захворювання кістково-м'язової системи та сполучної тканини, і кожен п'ятий – з іншими патологічними станами, що супроводжуються болями, запаленням та лихоманкою [1, 2].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Незважаючи на досягнення в дослідженнях, що пояснюють фундаментальний механізм дії НПЗЗ, на сучасному етапі цілий ряд питань щодо особливостей реалізації фармакологічних та побічних ефектів препаратів даної групи залишається не вирішеним [3]. Ефективність і токсичність НПЗЗ пов'язують зі здатністю пригнічувати активність обох ізоформ ЦОГ. Згідно з сучасною концепцією пригнічення ЦОГ-2 є найважливішою ланкою механізму (впливаючи на ПГ E1, E2) протизапальної дії НПЗЗ, а пригнічення ЦОГ-1 (ослабленням фізіологічної ролі ПГ-E) призводить до виразково-ерозійного пошкодження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту у більш ніж 30 % пацієнтів, до розвитку артеріальної гіпертензії та периферичних набряків, інтерстиціального нефриту, ушкоджень печінки, дезагрегації тромбоцитів і підвищеної кровоточивості [4]. В останні роки з'явилися нові факти стосовно ролі ЦОГ-2-залежного синтезу ПГ у нормі та при патології і ЦОГ-незалежних механізмів дії НПЗЗ [5]. Вважають, що обидва ізоферменти ЦОГ взаємопов'язані та перехресно регулюють перебіг запального процесу [6]. Так, є дані, що ЦОГ-1 не тільки забезпечує фізіологічні функції організму, але й бере певну участь у розвитку початкової стадії запалення (до 60 хв), а ЦОГ-2 модулює наступні (через 60 хв) стадії запальної реакції. Доведена присутність ЦОГ-2 у здоровому організмі – в головному мозку та корковому шарі нирок [7]. На сьогодні встановлена фізіологічна (чи адаптаційна) роль ЦОГ-2-залежного синтезу ПГ в регуляції овуляції, функції нирок, серцево-судинної системи, кісткового ремоделювання [8, 9].

Аналгетична дія препаратів групи НПЗЗ спрямована перш за все на периферичні механізми формування больової реакції завдяки інгібуванню медіаторів болю (гістаміну, серотоніну, кінінів, простагландинів (ПГ) та лейкотрієнів (ЛТ) [10]. Є дані літератури про ЦОГ незалежні центральні та периферичні аналгетичні ефекти НПЗЗ та здатність неселективних НПЗЗ виявляти більш виразну дію при деяких формах болю порівняно з інгібіторами ЦОГ-2 [11]. Центральний компонент аналгетичної дії НПЗЗ пов'язують з

пригніченням у ділянці таламусу міжнейронної передачі больових імпульсів [12].

На етапі скринінгових досліджень похідного тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонових кислот – речовини під шифром L486-0021, одержані дані, що свідчать про наявність вираженої аналгетичної дії, пов'язаної з пригніченням насамперед ПГ, а також інших медіаторів запалення та болю [13, 14].

**Виділення невіршених раніше частин загальної проблеми.** Вищеописані наукові відкриття, пов'язані з дослідженнями механізмів дії НПЗЗ, пояснюють також їх токсичні ефекти. На першому місці серед ускладнень при застосуванні НПЗЗ стоять ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Більшість препаратів з групи НПЗЗ здатна викликати побічні ефекти з боку ЦНС, які за частотою розвитку займають друге місце після гастропатій. Нестероїдним протизапальним засобам властива також нефро- та гепатотоксична дія, здатність викликати важкий бронхоспазм, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію.

Вибір НПЗЗ для лікування кістково-суглобової системи обмежується їх хондротоксичністю. Між тим, НПЗЗ поки що залишаються незамінними засобами фармакотерапії суглобового синдрому, при остеоартрозі (ОА) та ревматоїдному артриті (РА) [15, 16]. Це обґрунтовує актуальність подальших досліджень з метою створення принципово нових протизапальних засобів з підвищеним профілем безпеки.

**Формулювання цілей статті.** Зважаючи на вищенаведене, метою даної роботи стало визначення впливу сполуки під шифром L486-0021 на центральну ланку ноцицептивної системи.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Досліди проведені на мишах самцях масою  $20,0 \pm 2,0$  г. Дослідні тварини містилися у стандартних санітарних умовах: при  $t^{\circ} 19-24^{\circ}C$ , вологості не більше 50%, природному світловому режимі «день-ніч», на стандартному харчовому раціоні при вільному доступі до води.

Експерименти виконували у повній відповідності до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Аналгетичну дію сполуки L486-0021 визначали на моделі «Гаряча пластина», що характеризується переважно центральним механізмом формування болю [17]. Тварин розподілили на контрольну групу, щурам якої вводили еквівалентну кількість розчинника (дистильована вода); 2-й групі внутрішнь-ошлунково вводили сполуку L486-0021 в дозі 10 мг/кг; 3-й групі – препарат порівняння (ПП) таблетки «Анальгін-Дарниця» в дозі 50 мг/кг.

Аналгетичну активність досліджуваних засобів визначали за здатністю подовжувати латентний період больової реакції, який оцінювали у секундах з моменту, коли тварину поміщали на гарячу металеву пластину температурою +52 °C (+48 – +56°C), до моменту, коли тварина починає виявляти відповідну реакцію (облизування або струшування задніх лап, стрибати). Тестування проводили у динаміці: через 1, 1,5, 2, 3 та 4 год. після введення сполуки L486-0021 та ПП. Ефективність виражали через площу під кривою AUC ЛП (с/4 год.) за допомогою програми «MedLab» за 4 години.

Одержані дані обробляли методами для непараметричних даних за допомогою критерію Крускала-Уолліса і тесту Манна-Уїтні [18]. Відмінності між групами вважали статистично значущими при рівні  $p < 0,05$ . Для статистичної обробки використовували стандартний пакет програм «Statistica v. 6.0».

Відповідно до отриманих даних (рис. 1), час перебування тварин на гарячій пластині після введення сполуки L486-0021 подовжувався у 2,3 разу у порівнянні з позитивним контролем на 1 годину спостереження. Протягом 3 наступних годин ефективність досліджуваної сполуки значно посилювалася. Латентний період больової чутливості подовжувався у середньому у 2,8 разу у порівнянні з позитивним контролем (рис. 1).

Максимальну ефективність сполуки, як і у ПП таблеток «Анальгін-Дарниця», реєстрували на 3 годину експерименту (рис. 1).

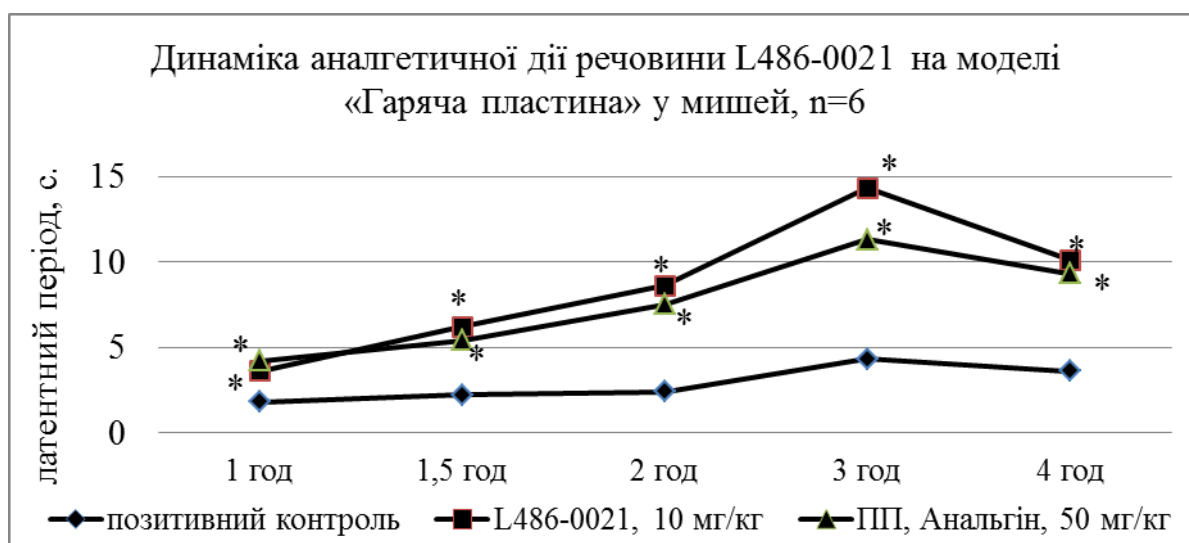


Рис. 1 Динаміка анальгетичної дії речовини L486-0021 на моделі «Гаряча пластина» у мишей у порівнянні з таблетками «Анальгін-Дарниця»

Примітка. \* – відмінності статистично значущі щодо ПК за критерієм Н'юмена-Кейлса,  $p < 0,05$ .

За виразністю анальгетичної дії сполука під шифром L486-0021 не поступалася ПП таблеткам «Анальгін-Дарниця», підтвердженням чого є статистично однакова площа під кривою (AUC) анальгетичної дії в обох дослідних групах за весь період дослідження (рис. 2).

Відомо, що механізм дії анальгіну пов'язаний з інгібуванням ЦОГ, блокадою утворення ПГ з арахідонової кислоти, порушенням проведення больових екстра- і пропріорецептивних імпульсів по пучках Голля і Бурдаха, підвищенням порогу збудливості таламічних центрів больової чутливості.

Співставлення динаміки АА сполуки L486-0021 та ПП дає можливість припустити наявність аналогічних механізмів центральної анальгетичної дії у досліджуваної сполуки.

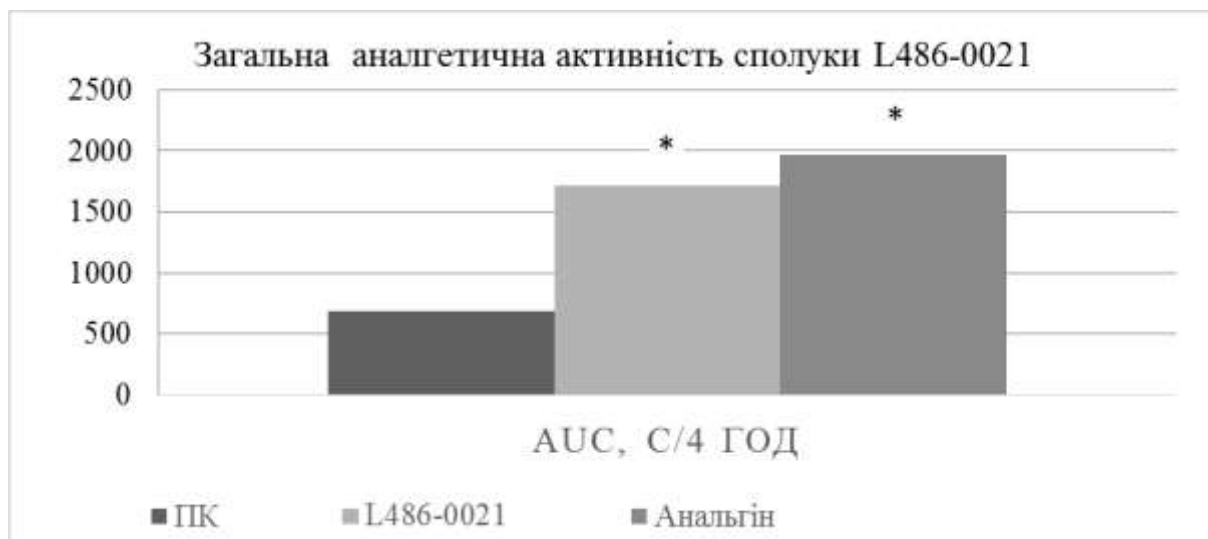


Рис. 2 Виразність анальгетичної дії сполуки L486-0021 за показником AUC ЛП (с/4 год) у порівнянні з таблетками «Анальгін-Дарниця».

Примітка. \* – відмінності статистично значущі щодо ПК за критерієм Н'юмена-Кейлса,  $p < 0,05$ .

### Висновки:

1. На моделі «Гаряча пластина» сполука L486-0021 у дозі 10 мг/кг чинить виражену анальгетичну активність на рівні ПП «Анальгін-Дарниця».
2. Враховуючи отримані дані, можна припустити, що сполука L486-0021 виявляє анальгетичну дію за механізмом, подібним ПП «Анальгін-Дарниця».

**Перспективи подальших досліджень** спрямовані на дослідження механізмів анальгетичної дії та токсикологічного профілю досліджуваної сполуки похідного тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонових кислот з метою створення на її основі ефективного анальгетика з високим профілем безпеки.

### Перелік використаних джерел інформації:

1. Коваленко В. М. Практична настанова. 3-тє вид. допов., зі змінами / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич. – Київ: МОРІОН, 2010. – 608 с.
2. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине) / Е. Л. Насонов // М.: Анко, 2000. – 143 с.

3. Чекман І. С. Нестероїдні протизапальні препарати: ефективність, доступність і прийнятність для пацієнта. Фармаконагляд за безпекою застосування (монографія) / І. С. Чекман, О. П. Вікторов, Н. О. Горчакова [та ін.]. – К.: 2011. – 117 с.
4. Щокина Е. Г. Досягнення та перспективи вивчення сучасних нестероїдних протизапальних засобів / Е. Г. Щокина // Клін. Фармація. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 14–19.
5. Щокина Е.Г. Механизмы действия и перспективы применения, современных НПВП / Е.Г. Щокина // Провизор. – 2007.– № 11.– С. 38–41.
6. Штрыголь С. Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения НПВП – селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 / С.Ю. Штрыголь// Провизор. –2005. – №2. – с. 37-42.
7. Козачок Н.Н. Оптимальный выбор нестероидного противовоспалительного препарата в современной клинической практике / Н.Н. Козачок, В.В. Бесага // Газета «Новости мед. и фармации». – 2007. – №8 (212). – С. 34–38.
8. Crofford L. J. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenases-2 inhibitors: a report four/ L. J. Crofford, J. C. Oates, W. J. Mc Cune [et al] // Arthritis Rheum, 2000. – Vol. 43. – P. 1891–1896.
9. Kolaczowska E. Cyclooxygenases II. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Their Inhibitor // Cell Biology. – 2002. – №29. – P. 555–578.
10. Brooks P.M. Treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relief to potential cure / P.M. Brooks // Br. J. Rheumatol, 1998. – Vol. 37.– P. 1265–1271.
11. Pairet M., Engelhardt G. Differential inhibition of COX-1 and COX-2 in vitro and pharmacological profile in vitro NSAIDs // In Vane J., Botting J. & Botting R. Improved non-steroidal anti-inflammatory drugs – COX-2 enzyme inhibitors. Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers, 1996. – P. 103–119.

12. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник / Д. Харкевич. – 11-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 105.
13. Пат. 865611 Україна, МПК (2009) C07D 417/00 A61K 31/185. Етиловий естер 9-метил-3-оксо-2,3-дигідротієно[3,2-е][1,2,4]триазоло [4,3-с] піримідин-8-карбонової кислоти, який проявляє аналгетичну та протизапальну активність / Черних В.П., Коваленко С.М., Яковлева Л.В., Власов С.В., Федосов А.І., Борисов О.В., Шаповал О.М., Литвиненко Г.Л. ; заявник та патентовласник Нац. фарм. ун-т. – №а200812362 ; заявл. 20.10.2008 ; опубл. 27.04.2009. – Бюл. № 8. – 6.
14. Вивчення аналгетичної дії похідних [2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти / В. П. Черних, Л. В. Яковлева, Г. Л. Литвиненко, А. І. Федосов, О. М. Шаповал // Сьогодення та майбутнє фармації : всеукр. конгр. 16-19 квітня 2008 р., Харків : матер. – Х. : Вид-во НФаУ, 2008. – С 435.
15. Коваленко В. М. Вплив тривалого застосування деяких нестероїдних протизапальних препаратів на розвиток та загострення гастропатій у ревматологічних / В. М. Коваленко, Л. М. Іваницька, Н. М. Шуба // Ліки України. – 2004. – №1. – С. 87–88.
16. Champion G. D., Feng P. H., Azuma T. et al. NSAID-induced gastrointestinal damage // *Drugs*. – 1997, № 53. – P. 6–19.
17. Биоскрининг / Перевод с английского под ред. чл.-корр. АМН Украины, проф. А. В. Стефанова // К.: Авицена, 1998. – 250 с.
18. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // М.: Ремедиум, 2000. – С. 349 – 354.