

ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ 7-*n*-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

Матвійчук О.П., Самура Б.А.
Національний фармацевтичний університет

Фундаментальні відкриття патофізіологічних механізмів болю явилися могутнім стимулом в створенні нових знеболюючих засобів, оригінальних форм і способів їх застосування. Проте, не дивлячись на значну кількість методів медикаментозного і немедикаментозного знеболення, терапія гострого болю залишається актуальною проблемою клінічної медицини.

Біль є поширеним симптомом, який супроводжує перебіг більшості захворювань людини. Розвиток болю призводить до функціональних порушень діяльності серцево-судинної системи, органів дихання, шлунково-кишкового тракту і ін. [5].

В теперішній час для купірування больового синдрому широко застосовуються ненаркотичні анальгетики, а саме нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які володіють анальгетичними властивостями [4]. Більшість лікарських препаратів даної групи поряд з терапевтичним ефектом можуть надавати небажану побічну дію. Тривалий прийом неселективних НПЗЗ пов'язаний з ризиком розвитку побічних ефектів: гастропатії, нефропатії, погіршенням перебігу артеріальної гіпертензії і серцево-судинної недостатності, особливо у хворих старшого віку [2, 6, 11].

Останніми роками особлива увага привернута до розробки препаратів нового покоління. Анальгетичний і протизапальний ефекти НПЗЗ пов'язані із пригніченням активності циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у вогнищі запалення, а пригнічення ізоформи ЦОГ-1 призводить до порушення фізіологічних реакцій: синтезу простагландинів класу E у слизовій оболонці шлунку і розвитку ерозивно-виразкового ураження [11, 12, 15].

Світовий досвід свідчить, що НПЗЗ при тривалому прийомі можуть викликати розвиток шлункових кровотеч. Такі побічні реакції, що виникають після прийому НПЗЗ представляють найбільшу загрозу для хворих ревматоїдними артритами, оскільки вони приймають великі дози НПЗЗ і нерідко у поєднанні з глюкокортикостероїдами [8, 15, 16].

Неселективні НПЗЗ несуть загрозу розвитку виразкового ураження внаслідок зниження синтезу гастропротекторних простагландинів, а селективні блокатори ЦОГ-2 розвитку тромботичних ускладнень та інфаркту міокарда [6, 13, 14]. В зв'язку з цим подальший пошук нових анальгетичних засобів є актуальним.

Результати комп'ютерного прогнозу видів фармакологічної активності за програмою PASS свідчать, що з високим ступенем ймовірності вперше синтезовані 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну можуть проявляти анальгетичні властивості, що стало підставою для проведення даних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: дослідження виконане відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР «Створення нових лікарських препаратів» (№ державній реєстрації 0108U007008).

Мета роботи вивчення залежності анальгетичної активності від структури похідних 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження були 20 синтезованих сполук у ряду 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну. Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів дослідження, а чистота синтезованих сполук контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Анальгетичну активність серед 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну (спол. 1-20) визначали на моделі «оцтових корчей» в дослідах на щурах лінії Вістар обох статей масою 170-195 г. Корчі викликали внутрішньочеревинним введенням 0,75% водного розчину оцтової кислоти в дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Підрахунок числа корчів проводили через 20 хвилин після внутрішньочеревинного введення оцтової кислоти протягом 30 хвилин. Речовини, що вивчаються, вводили внутрішньошлунково у вигляді 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80 в дозі 0,05 ЛД₅₀, за допомогою спеціального металевого зонда, за 30 хвилин до введення оцтової кислоти. Анальгетичну активність досліджених сполук порівнювали з ефектом диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг (ЕД₅₀) і виражали у відсотках зниження числа оцтових корчів у дослідних тварин в порівнянні з контрольними групами [1].

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС по питаннях захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей [1].

Отримані результати оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики по критерію *t* Стюдента з використанням програмного забезпечення «Windows-2000», електронних таблиць Excel і пакету математичної обробки Mathcad-5.0 [3].

Результати і їх обговорення. Встановлено, що більшість похідних 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну (табл. 1) проявили анальгетичну активність, яка знаходилась в інтервалі від 10,4% до 50,6%.

Найбільший анальгетичний ефект виявила сполука №14, яка має *n*-бромобензиліденгідразиновий радикал у 8-му положенні молекули 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну. Вказана сполука у дозі 21,8 мг/кг зменшує кількість оцтових судом на 50,6%. Заміна в 8-му положенні *n*-бромобензиліденгідразинового (спол. №14) радикалу на гідразиновий (спол. №1), *o*-гідроксibenзиліденгідразиновий (спол. №4) *n*-гідроксiben-зиліденгідразиновий (спол. №16), (*a*-метил)-*n*-нітробензиліденгідразиновий (спол. №15), *o*-хлорбензиліденгідразиновий (спол. №7), *n*-етоксі-бензиліденгідразиновий (спол. №18) призводить до зменшення анальгетичної активності з 50,6% до 31,2%.

Анальгетична активність 7,8-дизаміщених теоброміну (n=7)

№ Сполуки		Доза, мг/кг	Анальгетична активність		
			Кількість корчів	% до контролю	Активність у %
1	γ - γ -2769	19,3	14,2 \pm 1,7	52,8	47,2
2	γ -2791	18,4	24,1 \pm 1,9	89,6	10,4
3	γ -2792	20,7	23,6 \pm 1,5	87,7	12,3
4	γ -2793	20,1	15,3 \pm 1,4	56,9	43,1
5	γ -2794	20,9	20,2 \pm 1,3	75,1	24,9
6	γ -2795	20,2	19,8 \pm 1,6	73,6	26,4
7	γ -2796	17,6	18,3 \pm 1,9	68,0	32,0
8	γ -2797	16,9	23,3 \pm 2,1	86,6	13,4
9	γ -2798	21,3	21,7 \pm 1,8	80,7	19,3
10	γ -2799	20,2	21,9 \pm 1,7	81,4	18,6
11	γ -2802	16,0	28,4 \pm 1,9	105,6	–
12	γ -2803	17,6	29,7 \pm 2,3	110,4	–
13	γ -2805	20,7	23,1 \pm 1,6	85,9	14,1
14	γ -2806	21,8	13,3 \pm 1,4	49,4	50,6
15	γ -2808	12,6	17,4 \pm 1,5	64,7	35,3
16	γ -3394	14,5	17,2 \pm 1,2	63,9	36,1
17	γ -3398	13,4	19,7 \pm 1,8	73,2	26,8
18	γ -3399	17,2	18,5 \pm 1,6	68,8	31,2
19	γ -3401	17,5	22,9 \pm 1,3	85,1	14,9
20	γ -3402	15,9	17,7 \pm 1,6	65,8	34,2
Диклофенак натрія		8,0	14,6 \pm 1,41	54,3	45,7
Контроль		–	26,9 \pm 2,3	100	–

Примітка: *, ** – вірогідність результатів при $p < 0,05$ и $p < 0,01$, відповідно, в порівнянні з групою контролю.

Можна припустити, що протизапальний ефект 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну реалізується за рахунок інгібування експресії генів, відповідальних за синтез прозапальних цитокінів [10].

Введення (2',3'-дигідроіндолон-2'-іліден-3') гідразинного (спол. №11) та (5'-бромо-2',3'-дигідроіндолон-2'-іліден-3') гідразинного (спол. №12) радикалів у 8 положення молекули 7-*p*-метилбензил-8-заміщених теофіліну сприяє проявленню посилення рефлекторної реакції на оцтовий подразник. Кількість оцтових судом збільшлась на 5,6% та 10,4% відповідно.

Встановлено, що анальгетична активність сполуки №14 перевищує дію еталонного препарату порівняння диклофенаку натрію на 4,9%.

Висновки

1. Найбільший анальгетичний ефект виявила сполука №14, яка має п-бромобензиліденгідразинний радикал у 8 положенні молекули 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну, яка в дозі 21,8 мг/кг зменшує кількість оцтових судом на 50,6%, та перевищує дію диклофенаку на 4,9%.

2. Похідні 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних сполук для подальшого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних анальгетичних препаратів.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [под ред. О.В.Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – С.433-443.
2. Каратеев А.Е НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России / А.Е. Каратеев, Н.Н. Коновалова, А.А. Литовченко и др. // Клин. мед., 2005.– №5. – С. 33-38.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич и др./ – К.: Морион, 2000. – 320 с
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]- М.: ООО Изд-во Новая волна, 2009. –1206 с.
5. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата // Врач, 2002, №4. – С. 15-19
6. Насонов Е.Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления / Фарматека, 2005. – № 7 – С.10-14.
7. Романенко Н.И. Синтез и биологическая активность производных 3-метил-8-пиперазиноксантина / Н.И.Романенко, Б.А.Прийменко, Б.А.Са-мура//Запорожский медицинский журнал.- № 1, Т.2.- 2004.- С. 16-19.
8. Сороцкая В.Н. Желудочно-кишечные осложнения одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями // В.Н.Сороцкая, А.Е.Кара-теев и др.// Научно-практическая ревматология, 2005. – № 4. – С. 34-37.
9. Crofford L.J. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors / L.J.Crofford, P.E.Lipsky, P.Brooks et. al. // Arthritis Rheum, 2000.– Vol. 43 – P. 4-13.
10. Gislason G. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction / G.Gislason, S.Jacobsen, J.Rasmussen et al. // Circulation, 2006. – Vol.113, № 25. – P.2906-2913.
11. Graham D.J. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study / D.J.Graham, D.Campen, R.Hui et al. / Lancet, 2005. – Vol. 365 – P. 475-481.
12. Hudson M. Risk of congestive heartfailure with nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect? / M.Hudson, E. Rahme, H.Richard, L.Pilote et al. // Arthritis Rheum, 2007. – Vol.57, № 33.– P. 516-523.
13. Nicola P.J. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study / H.Maradit-Kremers, C.S. Crowson. et al. // Arthr. Rheum., 2005. – Vol. 52.– P.402-411.

14. Moore R.A. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports / R.A.Moore, S.Derry, G.T.Makinson, H.J.McQuay et al. // *Arthr. Research and Ther.*, 2005.–Vol. 7, № 3. – P.644-665.
15. Panoulas V. Longterm exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis / V.Panoulas, K.Douglas, A.Stavropoulos-Kalinoglou et al.// *Rheumatology*, 2008.– Vol. 47, № 1.– P. 72-75.
16. Warrington K.J. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multivessel coronary artery disease: a case control study / K.J.Warrington, P.D.Kent, R.L.Frye et al. // *Arthritis Res Ther*, 2005. – Vol.7, № 5.– P. 984-991.