

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ ТА ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ НОВОГО ПОХІДНОГО МАЛОНОВОЇ КИСЛОТИ – МАЛДІАН

© Н. Г. Вахніна

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: стаття присвячена дослідженню анальгетичної та жарознижувальної дії нової сполуки ди-(2,4-диметил)аніліду малонової кислоти під умовною назвою «малдіан».

Дослідження анальгетичної активності малдіану проведено на моделі «оцтовокислих судом» та формалінової больової реакції. Поріг больової чутливості визначали за методом «tail-flick». Жарознижувальну активність вивчали за умов молочної лихоманки. Як препарати порівняння використовували диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг, метамізол натрію у дозі 50 мг/кг та ацетилсаліцилову кислоту у дозі 50 мг/кг.

Встановлено, що малдіан у дозі 7,3 мг/кг проявляє потужну анальгетичну активність, яка, за деякими параметрами, вірогідно перевищує протибольовий ефект препаратів порівняння. Анальгетична активність малдіану не залежить від генезу патології (хімічні або термічні больові подразники). Доведено виражений гіпотермічний ефект нової сполуки на моделі молочної лихоманки. Малдіан – (ди-(2,4-диметил)анілід малонової кислоти) – є перспективною речовиною для подальшого фармакологічного вивчення і впровадження у медичну практику як нового сучасного вітчизняного лікарського препарату з анальгетичною та жарознижувальною дією.

Ключові слова: похідні малонової кислоти, анальгетична активність, жарознижувальна активність.

Вступ. Значне поширення больового синдрому у клінічній практиці, у тому числі серед пацієнтів із опорно-руховою, серцево-судинною, гастроентерологічною патологією, захворюваннями гепатобіліарної системи тощо, вимагає призначення лікарського засобу з анальгетичною дією. Препаратами першої лінії для лікування больового синдрому є метамізол натрію та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), такі як диклофенак натрію та ін. [1].

Поряд із метамізолом натрію, який має суттєві обмеження до медичного застосування у ряді країн Європи, як безрецептурні анальгетики, ефективні та відносно нешкідливі, при лікуванні больового синдрому у пацієнтів, досить широко призначають парацетамол або диклофенак натрію [6, 10].

Проблемним питанням клінічної практики є те, що при прийманні пацієнтами НПЗЗ збільшується ризик розвитку небажаних реакцій. Здобутий клінічний досвід свідчить, що досягнення гастроентерологічної безпеки досить часто супроводжується збільшенням кардіоваскулярних ускладнень. Серцево-судинні події за умов застосування НПЗЗ пояснюються прокоагулянтною дією даних препаратів, яка виникає через порушення рівноваги між синтезом тромбосану А2 (циклооксигеназа – ЦОГ-1-залежний процес) та простацикліну (ЦОГ-2 залежний процес) [5, 8].

Вищезазначене актуалізує проблему розробки та дослідження нових ефективних НПЗЗ із вираженою анальгетичною дією та низьким профілем токсичності [9, 11].

Перспективною сполукою у цьому аспекті можна вважати ди-(2,4-диметил)анілід малонової кислоти, синтезований вченими НФаУ під керівництвом проф. П. А. Безуглого. Сполука, для якої у попередніх дослідженнях встановлено потужну протизапальну дію.

Метою даної роботи було вивчення анальгетичної та жарознижувальної активності ди-(2,4-диметил)аніліду малонової кислоти, у подальшому «малдіан».

Методи дослідження. Дослідження анальгетичної дії малдіану проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 180–220 г. Тварини утримувались у стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ відповідно до правил GLP. При роботі виконували вимоги Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Досліди здійснювали згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин» (Страсбург, 18.03.86) [4].

На першому етапі дослідження анальгетичну дію досліджували за умов відтворення моделі «оцтовокислих судом», яку індукували внутрішньоочеревинним введенням 1 мл на 100 г маси 0,75 % розчину оцтової кислоти [2]. Формалінову больову реакцію моделювали субплантарним введенням розчину формаліну [2]. Вплив малдіану на перцептивний компонент больового синдрому досліджували за зміною показника латентного періоду відсмикування хвоста при локальному термічному впливі. Поріг больової чутливості (ПБЧ) виражали у секундах (метод «tail-flick») [2]. Жарознижувальну активність малдіану ви-

вчали за умов молочної лихоманки у щурів, яку моделювали внутрішньом'язовим введенням молока (кип'ячене, температура 37 °С) у дозі 5 мл/100 г [2].

Досліджувану сполуку вводили експериментальним тваринам внутрішньошлунково у дозі 7,3 мг/кг. Як препарати порівняння були обрані відомі НПЗП: диклофенак натрію – у дозі 8 мг/кг, яка рекомендована для експериментальних досліджень на щурах, метамізол натрію у дозі 50 мг/кг та ацетилсаліцилова кислота у дозі 50 мг/кг, як лікарські засоби із доведеною антипіричною, анальгезуючою та протизапальною дією різного ступеня [2].

Отримані експериментальні дані обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента [3].

Результати й обговорення. Внутрішньоочеревинне введення оцтової кислоти індукує розвиток больової реакції, яка пов'язана із збудженням больових рецепторів ендогеними кінінами, що утворюються у черевній порожнині за умов кислого середовища. У тварин групи контрольної патології виражена больова реакція характеризувалась утворенням «оцтовокислих судом», їх кількість сягала 60,3±2,75 (табл. 1).

Введення малдіану вірогідно знижувало больову реакцію у щурів, що верифіковано за зменшенням кількості «судом» у 3,1 раза (p<0,01), відносно групи контрольної патології. Встановлена стійка тенденція до перевищення малдіаном анальгетичної дії диклофенаку натрію (68,5 % та 56,3 % відповідно). Препарат порівняння метамізол натрію статистично значуще, у 1,8 раза (p<0,05), поступається анальгетичній дії нової сполуки.

На наступному етапі дослідження вивчали антиноцицептивну дію малдіану за умов формалінової

больової реакції. Субплантарне введення формаліну індукує стимуляцію моно- та бімодальності ноцицепторів. Модель формалінової больової реакції дозволяє дослідити можливий вплив нової сполуки на центральну та периферичну фази формування больового синдрому. Результати проведеного експерименту наведено у таблиці 2.

Введення малдіану у дозі 7,3 мг/кг чинить потужну протибольову дію на першу та другу фази формалінової больової реакції. Анальгетична активність ди-(2,4-диметил) аніліду малонової кислоти становила 64,2 % у першій фазі, та 97,5 % у другій фазі експерименту.

Анальгетичний ефект препарату порівняння метамізолу натрію набув статистично значущих відмінностей із групою контрольної патології лише під час другої фази формалінової больової реакції. При цьому фармакологічна ефективність метамізолу натрію вірогідно поступалась малдіану за антиноцицептивною дією як у першу, так і у другу фазу больової реакції.

Таким чином, досліджувана сполука проявляє виражену центральну та периферичну антиноцицептивну дію за умов відтворення формалінової больової реакції, вірогідно перевищуючи анальгетичну дію препарату порівняння – метамізолу натрію.

З метою вивчення деяких аспектів механізму реалізації анальгетичної дії малдіану був обран метод «tail-flick» – метод термобольового подразнення. Метод «tail-flick» дозволяє виявити наявність центрального компоненту у анальгетичній активності ди-(2,4-диметил) аніліду малонової кислоти. Результати проведеного дослідження наведено в таблиці 3.

Таблиця 1. Анальгетична активність малдіану та препаратів порівняння на моделі «оцтовокислих судом»

Умови досліджу	Доза мг/кг	Кількість «судом», M±m	Анальгетична активність, %
Контрольна патологія	-	60,3±2,75	-
Малдіан	7,3	19,1±2,84 *#	68,5
Диклофенак натрію	8,0	26,4±2,63 *	56,3
Метамізол натрію	50,0	34,5±2,92 *	46,3

Примітки:

* – статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології, p<0,01;

– статистично значущі відмінності з показниками групи метамізолу натрію, p<0,05.

Таблиця 2. Анальгетична активність малдіану та метамізолу натрію на моделі формалінової больової реакції

Умови досліджу	Кількість облизувань лапки, M±m	
	1 фаза	2 фаза
Контрольна патологія	14,8±1,23	6,80±0,38
Малдіан, 7,3 мг/кг	5,3±0,94 *#	0,17±0,07 **
Метамізол натрію, 50 мг/кг	11,2±1,02	1,46±0,43 *

Примітки:

* – статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології, p<0,01;

– статистично значущі відмінності з показниками групи метамізолу натрію, p<0,05.

Таблиця 3. Дослідження порогу больової чутливості (ПБЧ) малдіану та диклофенаку натрію за методом «tail-flick»

Умови досліджу	Доза мг/кг	ПБЧ, с M±m
Контрольна патологія	-	5,4±0,19
Малдіан	7,3	6,5±0,21 *
Диклофенак натрію	8,0	6,2±0,17 *

Примітка: * – статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології, p<0,05.

Аналізуючи результати проведеного експерименту, можна зробити висновок, що введення малдіану вірогідно підвищує поріг больової чутливості дослідних тварин на 20 %, при цьому дещо перевищує ефективність препарату порівняння диклофенаку натрію. Для останнього зміна ПБЧ складала 15 %. Узагальнюючи результати досліджу з вивчення впливу на ПБЧ, можна припустити наявність центрального компонента дії в анальгетичному ефекті малдіану.

Поряд із анальгетичною дією, важливою фармакологічною складовою нового перспективного НПЗЗ є жарознижуюча активність, тому наступним етапом роботи було вивчення можливої гіпотермічної дії малдіану за умов експериментальної лихоманки. Результати проведеного експерименту надані у таблиці 4.

У тварин групи контрольної патології з другої години експерименту спостерігалось стійке збільшення температури тіла, яке на третю та четверту години набуло статистично значущої різниці відносно вихідних показників (p<0,001).

Введення малдіану чинить стійку жарознижуючу дію за умов експериментальної лихоманки. Слід вказати, гіпотермічний ефект нової сполуки виявлено вже з другої години експерименту, хоча достовірної різниці значення показників набувають на третю та четверту годину (табл. 4).

Здатність досліджуваної сполуки у дозі 7,3 мг/кг знижувати температуру тіла за умов лихоманки знаходиться на рівні препаратів порівняння диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг та ацетилсаліцилової кислоти у дозі 50 мг/кг.

Таблиця 4. Жарознижувальна дія малдіану та препаратів порівняння за умов молочної лихоманки у щурів

Умови досліджу	Температура тіла, °C			
	вихідні дані	молочна лихоманка		
		2 година	3 година	4 година
Контрольна патологія	36,8±0,02	37,2±0,07	38,2±0,13 *	38,3±0,12 *
Малдіан, 7,3 мг/кг	36,8±0,14	36,5±0,27	36,4±0,19 #	36,6±0,22 #
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	36,5±0,09	36,0±0,07 #	36,2±0,12 #	36,3±0,15 #
Ацетилсаліцилова кислота, 50 мг/кг	36,6±0,26	36,5±0,11 #	36,4±0,27 #	36,6±0,13 #

Примітки:

* – статистично значущі відмінності з вихідними даними цієї ж групи, p<0,001;

– статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології, p<0,015.

Висновки. Нова сполука ди-(2,4-диметил) анілід малонової кислоти, під умовною назвою «малдіан» у дозі 7,3 мг/кг чинить потужну анальгетичну дію за умов патологій різного генезу, індукованих хімічними (оцтова кислота, формалін) або термічними подразниками.

Протибольова дія малдіану вірогідно перевищує ефективність метамізолу натрію на моделях «оцтовокислих судом», формалінової больової реакції та знаходиться на рівні відомого препарату порівняння

диклофенаку натрію за впливом на зміну величини порогу больової чутливості у тесті «tail-flick».

Встановлена вірогідна гіпотермічна дія малдіану на моделі молочної лихоманки, яка не поступається ефективності ацетилсаліцилової кислоти.

За результатами проведених досліджень малдіан можна вважати перспективною речовиною для подальшого фармакологічного вивчення і розробки сучасного вітчизняного лікарського препарату з анальгетичною та жарознижувальною дією.

Список літератури

1. Амелин А. В. Современные анальгетики. Стремимся к эффективности и безопасности / А. В. Амелин // Consilium Medicum. – 2015. – № 02. – С. 34–35.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
3. Программа статистического анализа. Режим электронного доступа www.analystsoft.com/ru
4. Резников О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резников // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.

5. Hunter T. S. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection / T. S. Hunter, C. Robison, P. P. Gerbino // *Am. J. Manag. Care.* – 2015. – Vol. 21 (7 Suppl). – P. 139–147.
6. Illés S. T. Low back pain: when and what to do / S. T. Illés // *Orv Hetil.* – 2015. – Vol. 156(33). – P. 1315–1320.
7. Innaurato G. Analgesia in patients with hepatic impairment / G. Innaurato, V. Pigué, M. L. Simonet // *Rev. Med. Suisse.* – 2015. – Vol. 11(480). – P. 1382–1384.
8. Low-dose SoluMatrix diclofenac : a review of safety across two Phase III studies in patients with acute and osteoarthritis pain / A. Gibofsky, R. Altman, S. Daniels [et al.] // *Expert. Opin. Drug Saf.* – 2015. – Vol. 14(8). – P. 1327–1339.
9. Mkontwana N. Oral analgesia for relieving post-caesarean pain/ N. Mkontwana, N. Novikova // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 29(3) . – P. 450–456.
10. Non-steroidal anti-inflammatory drug administration after coronary artery bypass surgery: utilization persists despite the boxed warning / A. Kulik, K. Bykov, N. K. Choudhry [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2015. – Vol. 24(6). – P. 647–653.
11. Small molecules with anti-inflammatory properties in clinical development / T. Hanke, D. Merk, D. Steinhilber [et al.] // *Pharmacol Ther.* – 2015. – Vol. 25. – P. 163–168.
12. Use of analgesia and sedation in dental implantology in patients with concomitant hypertension / S. I. Sitkin, O. B. Davydova, I. O. Kostin [et al.] // *Stomatologija.* – 2015. – Vol. 94(1). – P. 35–36.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ – МАЛДИАН

Н. Г. Вахнина

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: статья посвящена исследованию анальгетической и жаропонижающей активности нового соединения – ди-(2,4-диметил) анилида малоновой кислоты, условное название – «малдиан».

Исследования анальгетической активности малдиана были проведены на модели «уксуснокислых судорог» и формалиновой болевой реакции. Порог болевой чувствительности определяли по методу «tail-flick». Жаропонижающую активность изучали в условиях молочной лихорадки. Как препараты сравнения использовали диклофенак натрия в дозе 8 мг/кг, метамизол натрия в дозе 50 мг/кг, ацетилсалициловую кислоту в дозе 50 мг/кг.

Установлено, что малдиан в дозе 7,3 мг/кг проявляет выраженную анальгетическую активность, которая по некоторым параметрам достоверно превышает противоболевой эффект препаратов сравнения. Анальгетическая активность малдиана не зависит от генеза патологии (химические или термический болевой раздражитель). Установлен выраженный гипотермический эффект нового соединения на модели молочной лихорадки.

Малдиан – (ди-(2,4-диметил) анилид малоновой кислоты) – является перспективным соединением для дальнейшего фармакологического изучения и внедрения в медицинскую практику в качестве нового современного отечественного лекарственного препарата с анальгетическим и жаропонижающим действием.

Ключевые слова: производные малоновой кислоты, анальгетическое действие, жаропонижающее действие.

THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE ANALGESIC AND ANTIPYRETIC ACTIVITY OF THE NEW MALONIC ACID DERIVATIVES – MALDIEN

N. H. Vakhnina

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the article is dedicated to the study of the analgesic and antipyretic activity of the new compounds – di-(2,4-dimethyl) anilide malonate, the code name – «Maldian».

The research of Maldian analgesic activity was carried out on the model of «acetic acid convulsions» and formalin pain response. Pain threshold was determined by the method of «tail-flick». Antipyretic activity was studied in a milk-fever. As reference drugs used diclofenac sodium 8 mg/kg, metamizole sodium 50 mg/kg, acetylsalicylic acid 50 mg/kg.

It was found that Maldian at a dose of 7,3 mg/kg exhibits a pronounced analgesic activity, which in some respects was significantly greater than the effect of analgesic drugs comparison. Maldian analgesic activity does not depend on the Genesis of pathology (chemical or thermal pain stimulus). The hypothermic effect of a new compound has been expressed on the model of milk fever.

The Maldian (di-(2,4-dimethyl) anilide malonate) is a promising compound for further pharmacological study and introduction into medical practice of a new modern drug with the analgesic and antipyretic activity.

Key words: malonic acid derivatives, analgesic activity, antipyretic activity.

Отримано 03.02.2016