

У ПОШУКАХ МЕТОДІВ БОРОТЬБИ З БОЛЕМ...

А. М. Шекель

Житомирський фармацевтичний коледж ім. Г. С. Протасевича, Житомир

Надійшла до редакції 22.04.05

Резюме: Внаслідок хімічного синтезу отримана відносно нешкідлива речовина з групи нестероїдних протизапальних засобів під умовною назвою "Аспістрепт". Цей препарат має знеболюючу, протизапальну, жарознижуючу, антиоксидантну та гепатотропну дії, а за показниками анальгезуючого та антиексудативного ефекту значно перевищує такі класичні препарати, як ацетилсаліцилова кислота (аспірин) і вольтарен (диклофенак натрію).

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, хімічний синтез, нешкідлива речовина, антиоксидантна активність, гепатотропна дія, знеболюючі ліки.

А. М. Шекель. В ПОИСКАХ МЕТОДОВ БОРЬБЫ С БОЛЬЮ.

Резюме: В результате химического синтеза получено относительно безвредное вещество из группы нестероидных противовоспалительных средств под условным названием "Аспистрепт". Этот препарат обладает обезболивающим, противовоспалительным, жаропонижающим, антиоксидантным и гепатотропным действиями, а по показателям анальгезирующего и антиэксудативного эффекта значительно превышает такие классические препараты, как ацетилсалициловая кислота (аспирин) и вольтарен (диклофенак натрия).

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, химический синтез, безвредное вещество, антиоксидантная активность, гепатотропное действие, болеутоляющее.

A. M. Shekel. IN SEARCH OF METHODS OF STRUGGLE WITH A PAIN.

Abstract: As a result of chemical synthesis was received relatively harmless substance from the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs, which has analgesic, anti-inflammatory, antipyretic, antioxidant, hepatopetal activity and by index of analgesic and antiexudative effect considerably exceed such classical preparations as Aspirin and Voltaren.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, chemical synthesis, harmless substance, antioxidant activity, hepatopetal activity, analgesic.

Ненаркотичні анальгетики (від латинського "an" – проти і "algos" – біль) – велика група препаратів, які вибірково пригнічують біль і одночасно проявляють жарознижуючу та протизапальну дії, не викликаючи при цьому ейфорії та медикаментозної залежності. Ряд препаратів, що мають значну протизапальну активність, прийнято називати *нестероїдними протизапальними засобами* (НПЗЗ). Їх широко використовують практично у всіх галузях медицини, насамперед при периферичних болях (головний, зубний, м'язовий біль), для зниження підвищеної температури тіла,

для зняття запального процесу при порушенні функції опорно-рухового апарату та при травматичних ушкодженнях. У кожній домашній аптечці є такі ліки, як ацетилсаліцилова кислота (аспірин), анальгін, парацетамол, цитрамон (цей перелік можна продовжувати дуже довго). Кожен день близько 30 млн. людей приймають анальгетики, а щорічно – більше 300 млн. У розвинених країнах препарати цієї групи приймають 20–30 % людей похилого віку, причому дві третини з них – без призначення лікаря і належного контролю. До українського спожив-

вача надходить біля 180 торгових найменувань препаратів, що з урахуванням усіх лікарських форм, які випускаються, становить приблизно 290 найменувань.

Проблема безпечного та раціонального застосування нестероїдних протизапальних засобів останнім часом привертає особливу увагу, оскільки десь 25 % випадків навіть короточасного їх прийому і в невеликих дозах призводить до побічних ефектів. Це може бути і диспепсія, і більш серйозні ускладнення: ерозії і виразки шлунка (рідше дванадцятипалої кишки), шлунково-кишкові кровотечі, запалення кишечника.

У всьому світі з кожним роком збільшується число госпіталізацій і смертей внаслідок ускладнень після терапії стандартними НПЗЗ. В Україні побічні ефекти при безконтрольному лікуванні шлунково-кишкового тракту реєструють у більш ніж 54,5 % осіб, які приймали НПЗЗ, а для 15 % хворих існує загроза виникнення смертельних ускладнень. Крім того, ненаркотичні анальгетики можуть викликати гематологічні реакції (порушення агрегації тромбоцитів), медикаментозне ураження суглобового хряща, а також негативно вплинути на функції печінки, нирок і серцево-судинної системи.

Таким чином, нестероїдні протизапальні засоби, з одного боку, є незамінними препаратами для лікування ряду захворювань, а з іншого – вони викликають досить численні серйозні небажані реакції. Як кажуть, одне лікує, друге травмує. І перш ніж тягнутися до рятівної пігулки з надією отримати бажане полегшення у своїх стражданнях, дуже важливо спочатку оцінити саму можливість балансу ефективності та безпеки.

Що знає про НПЗЗ сучасна наука?

У 1971 р. групі вчених із Великобританії вдалося виявити основний механізм дії НПЗЗ, що полягає в інгібуванні активності цикло-



Рис. 1. Між користю і ризиком

оксигенази (ЦОГ). ЦОГ – це фермент, що регулює синтез простагландинів з арахідонової кислоти. Простагландини – найважливіші медіатори запалення, болю та лихоманки. Виділяють дві їх ізоформи: ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Фермент ЦОГ-1 синтезується під впливом фізіологічних стимулів і присутній у тканинах постійно, включаючи слизову оболонку травного тракту. ЦОГ-2 – індукована ізоформа. В нормі цей фермент відсутній у багатьох тканинах і експресується під впливом медіаторів імунної відповіді, що приймають участь у розвитку запалення. Згідно прийнятої на даний час концепції інгібування ЦОГ-2 розглядається як один із провідних механізмів протизапальної активності НПЗЗ, а ЦОГ-1 – як механізм розвитку побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту.

Тому сучасна фармацевтична наука пішла в напрямку створення лікарських засобів, переважно пригнічуючих синтез ЦОГ-2. Справді, впровадження в практику селективних інгібіторів ЦОГ-2 (мелоксикам, німесулід, рофекоксиб, целекоксиб) дало можливість суттєво зменшити частоту виникнення гастроентерологічних ускладнень. Водночас далеко не всі проблеми можна вважати вирішеними. Дослідження свідчать, що при прийомі інгібіторів ЦОГ-2 ураження слизової оболон-

ки шлунка все ж не виключається, однак при цьому високоселективна блокада ЦОГ-2 поєднана з більш високим ризиком виникнення порушень з боку серцево-судинної системи, ніж блокада обох ізоферментів. Фармацевтична компанія "Merck&Co" навіть оголосила про припинення виробництва і продажу препарату, основною діючою речовиною якого являється рофекоксиб – специфічний інгібітор ЦОГ-2, у зв'язку з високою частотою тромбоемболічних ускладнень.

Значний арсенал сучасних нестероїдних протизапальних засобів і створення нового покоління селективних інгібіторів ЦОГ-2 не вирішує проблеми виникнення побічних ефектів при тривалому застосуванні препаратів цієї групи в клініці. Тому поряд з новими селективними засобами широко використовуються традиційні (диклофенак натрію, індометацин, піроксикам, аспірин). Враховуючи вищесказане, а також недостатню забезпеченість населення України якісними вітчизняними препаратами та необхідність розширення асортименту НПЗЗ, можна з певністю стверджувати, що синтез і дослідження речовин з анальгетичними, протизапальними і жарознижувачими властивостями наразі є актуальними.

Створення будь-яких нових препаратів потребує колосальних матеріальних і фінансових витрат, оскільки за статистичними даними з 1 000 синтезованих хімічних речовин лише одна може виявитися фізіологічно активною. І саме на синтезі нових формул препаратів із використанням добре відомих у фармації субстанцій робився наголос на Всеукраїнській науково-практичній конференції "Фармація XXI століття", яка проходила у Харкові в 2001 р.

Нестероїдний анальгетик з гепатотропною дією

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) має високий фармакологічний потенціал, а її похідні широ-

ко використовуються в медицині. Нестероїдні протизапальні препарати саліцилатів поєднують у собі знеболюючий, жарознижувачий, протизапальний ефекти, які взаємопов'язані. Крім того, останнім часом виявилось, що АСК інгібує спонтанну та індуквану агрегацію тромбоцитів (проявляє антиагрегативну і антитромботичну активність), а також здатна затримувати розвиток раку легенів. Особливо велике значення має вплив АСК та її похідних на ізоферменти циклооксигенази. Однак усі саліцилати не позбавлені побічних ефектів (гастротоксичності, гепатотоксичності та ін.), які виникають при тривалому застосуванні їх у клінічній практиці. Це спонукало нас на пошук і синтез нових речовин, що містять у своєму складі залишки АСК та фармакологічно відомі і випробувані угруповання атомів.

Для симптоматичної терапії у медичній практиці застосовують комбіновані лікарські засоби, до складу яких входять сполуки, що потенціюють дію основного компоненту. Загальний терапевтичний ефект при комбінації лікарських речовин, які посилюють дію основної субстанції або одна одної, набагато вищий, ніж при використанні стандартної дози кожного препарату окремо, що дає можливість значно зменшити побічні ефекти і скоротити час застосування препарату.

Працюючи над синтезом ускладнених альдегідів на основі ацетилсаліцилової кислоти, ми теж використали ефект потенціювання. Але вибрали дещо інший підхід і застосували методику поєднання фізіологічно активних речовин на рівні однієї молекули. Це вже не просте механічне змішування якихось компонентів, а їх комбінація саме на молекулярному рівні. Слід зазначити, що такі дослідження часто дають досить непередбачуваний і не завжди позитивний результат. Але в даному випадку синтезовані нами речовини виявилися дуже перспективними щодо створення нових лікарських засобів, а саме нестероїдних анальгетиків.

Було отримано складну хімічну речовину, що містить залишок ацетилсаліцилової кислоти і фрагмент молекули іншої відомої фізіологічно активної субстанції – стрептоциду. Одержаний азометин під умовною назвою "Аспістрепт" проявляє виражені знеболюючу, антиексудативну, жарознижуючу, гепатотропну дії і не є токсичним. До того ж за активністю і за показниками анальгетичного та антиексудативного ефекту він значно перевищує такі класичні препарати, як АСК і вольтарен (препарати порівняння). Немаловажним фактом є те, що в промислових масштабах цю субстанцію досить просто виготовити.

"Аспістрепт":

аспекти біологічної активності

Фізико-хімічний аналіз та ідентифікацію структури речовини ми провели на базі Київського інституту органічної хімії НАН України. Її будова підтверджена даними елементарного аналізу та ПМР-спектром.

Біологічна активність "Аспістрепту" вивчалася в центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного фармацевтичного університету. В комплекс фармакологічних скринінгових досліджень входило вивчення:

- 1) гострої токсичності речовини;
- 2) можливої анальгетичної дії;
- 3) можливої протизапальної дії;
- 4) можливої жарознижуючої дії ;
- 5) гепатотропної дії;
- 6) можливої антимікробної дії похідних.

Вивчення гострої токсичності "Аспістрепту" з застосуванням методу Пастушенка Т. В. з співавторами та методу Прозоровського В. Б. при одноразовому пероральному введенні мишам дало можливість встановити, що речовина відноситься до групи відносно нешкідливих (за класифікацією Сидорова К. К.) і її летальна доза знаходиться далеко за межами 15 000 мг/кг. Результати експерименту пока-

зали, що всі тварини залишилися живими і ознак інтоксикації не спостерігалося навіть при введенні їм максимальної дози речовини.

При дослідженні анальгетичної, антиексудативної та жарознижуючої активності "Аспістрепту" за препарати для порівняння були обрані ацетилсаліцилова кислота як прекурсор ряду похідних, та вольтарен, який вважається найефективнішим з групи НПЗЗ – неселективних інгібіторів ЦОГ-1/ЦОГ-2.

Порівняльний аналіз анальгетичного ефекту нової синтезованої хімічної речовини на моделі "оцтовокислих" корчів у мишей показав, що вона проявляє найбільшу ефективність. Її ОД₅₀ дорівнює 1,90 мг/кг та переважає ОД₅₀ порівнюваних препаратів: АСК (109,2) – у 57 разів, вольтарен (5) – у 2,6 рази.

"Аспістрепт" також має переваги над вольтареном та ацетилсаліциловою кислотою за виразністю протизапальної дії.

Жарознижуючу активність "Аспістрепту" вивчали на моделі молочної лихоманки у щурів, яку викликали підшкірним введенням знежиреного молока (доза – 0,5 мл на 100 г маси тіла тварин). Максимальна антипіритична активність сполуки спостерігалася че-

Таблиця 1. Вивчення анальгетичної активності "Аспістрепту" на моделі "оцтовокислих" корчів у мишей

№	Назва речовини	Доза, мг/кг	Анальгетична активність, %	ОД ₅₀ , мг/кг
1	"Аспістрепт"	1,0	49,4	1,90 (1,50÷2,30)
		5,0	55,4	
		10,0	67,0	
2	АСК	75,0	17,8	109,7 (85÷143)
		100,0	49,5	
		150,0	72,2	
3	Вольтарен	1,0	14,1	5,00 (3,00÷8,00)
		5,0	42,2	
		10,0	70,4	

Примітка: ОД₅₀ – доза стандартного препарату або зразка, що досліджується, із розрахунку на 1 кг маси тварини, що і викликає фармакологічну дію в 50 % тварин в певних умовах досліджу.

Таблиця 2. Вивчення антиексудативної дії "Аспістрепту" на моделі карагенінового набряку стопи у щурів

№ п/п	Назва речовини	Доза, мг/кг	Антиексудативна дія, % (середня за 5 год)
1	"Аспістрепт"	1,90	60,02±8,69
2	Вольтарен	8,00	58,00±5,33
3	АСК	98,00	56,93±4,63

рез 3 години після введення пірогену і склала 52,2 %. На піку лихоманки (через 4 години після введення пірогену) ця речовина знижує гіпертермічну реакцію на 36,7 %, а через 5 годин – на 45,5 %.

При вивченні гепатотропної дії "Аспістрепту" на моделі гострого токсичного гепатиту у мишей, викликаного тетрахлорметаном, було встановлено, що під його впливом процент тварин, що вижили, зростає. Активність антиоксидантної системи відновлюється до рівня інтактного контролю, про що свідчить вміст відновленого глутатіону (G-SH). Крім того, відбувається інгібування процесів перекисного окислення ліпідів: достовірно знижується в порівнянні з групами контрольної патології та інтактного контролю вміст в гомогенаті печінки малонового діальдегіду (МДА) – продукту перекисного окислення ліпідів. Таким чином, "Аспістрепт" проявляє антиоксидантні, гепатотропні властивості.

Таблиця 3. Вплив "Аспістрепту" на протікання токсичного гепатиту у мишей, викликаного тетрахлорметаном

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	% тварин, які вижили	Ваговий коефіцієнт печінки	G-SH, мг%	МДА, мкмоль/г
Інтактний контроль	–	7	100	5,66±0,32	138,00±5,04	75,16±12,25
Контрольна патологія	–	7	57,14	7,37±0,32*	92,84±20,23*	143,90±30,25*
"Аспістрепт"	1,90	7	71,43	7,44±0,19	163,55±30,96	49,36±1,93*

Примітка: * – відхилення показника, достовірно по відношенню до групи інтактного контролю (P ≤ 0,05).

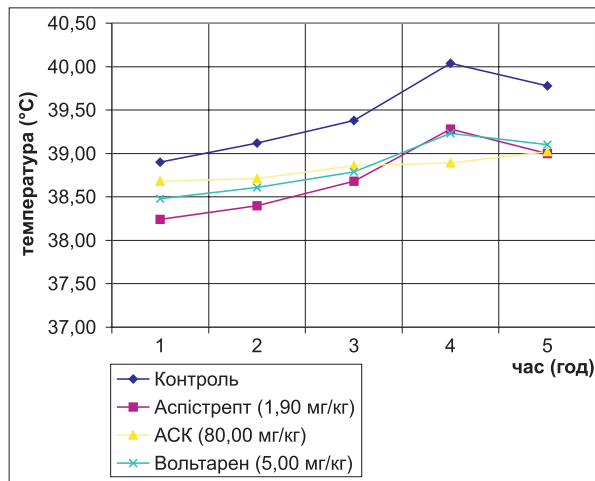


Рис. 2. Динаміка жарознижувальної активності "Аспістрепту"

Отже, результатами проведеного фармакологічного скринінгу було доведено, що синтезована нами шифова основа ускладненого естеру АСК під умовною назвою "Аспістрепт" є перспективною щодо подальшого створення на її основі нових лікарських речовин групи нестероїдних протизапальних засобів, які крім виражених знеболюючої, протизапальної та жарознижувальної дій володіють ще й антиоксидантними та гепатотропними властивостями. Ця субстанція може стати препаратом з переконливими багатообіцяючими клініко-фармакологічними аспектами ефективності.