

УДК 615.212:615.27

ПОРІВНЯННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ СУЧАСНИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ АНТРАЛЯ ТА ТІОТРИАЗОЛІНА

О. В. ГОЛОЛОВОВА, К. Г. ЩОКІНА

Національний фармацевтичний університет, кафедра фармакології

Ключові слова: запальні захворювання суглобів, антраль, тіотриазолін, карагеніновий набряк, протизапальна активність

Одним з перспективних напрямків оптимізації протизапальної терапії є пошук серед препаратів різних фармакологічних груп ліків, які мають протизапальні властивості.

Тому було цікавим провести порівняльне вивчення протизапальної активності антраля і тіотриазоліна з метою визначення перспектив їх використання в комплексній терапії ревматологічних захворювань.

За результатами проведених досліджень, антраль і тіотриазолін на моделі гострого асептичного запалення виявляють протизапальну (антиексудативну) дію, порівняну з аналогічною дією диклофенака натрія.

Таким чином, є доцільним рекомендувати включення до складу комплексної терапії запальних захворювань гепатопротектори антраль і тіотриазолін. Це надасть можливість підвищити ефективність лікування, знизити дозу НПЗЗ (в середньому, до 50%), а також забезпечити захист гепатобілярної системи від токсичного впливу НПЗЗ.

Проблема захворювань ревматологічного профілю посідає одне з провідних місць у сучасній медицині. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в лікуванні ревматичних захворювань, їх фармакотерапія продовжує залишатись одним з найбільш складних питань клінічної медицини [2, 11, 24].

НПЗЗ є препаратами «першого ряду» для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату. Ці препарати приймає кожен сьомий пацієнт, який страждає на ревматичні захворювання, і кожен п'ятий з іншими патологічними станами, асоційованими з болями, запаленням і лихоманкою. НПЗЗ широко застосовуються не лише в ревматології, але і в інших областях медицини (кардіологія, неврологія, онкологія та ін.). Більш ніж тридцять мільйонів людей у світі щоденно приймають НПЗЗ [12, 16].

Незважаючи на безперечну клінічну ефективність, протизапальні засоби належать до групи ліків, для якої характерні так звані «фармакологічні ножиці», тобто крім терапевтичної дії вони мають серйозні побічні ефекти, що часті-

ше за все пов'язано з механізмом їх дії. Навіть короточасний прийом вказаних препаратів у невеликих дозах може призвести до розвитку побічних ефектів, які зустрічаються приблизно в 25% випадків, а у 5% хворих можуть викликати серйозну небезпеку для життя [8, 13, 15, 18, 21, 25, 26]. Особливо високий ризик виникнення побічних ефектів у людей похилого віку, які складають понад 60% споживачів НПЗЗ [14, 19, 23]. Слід також відзначити, що при багатьох захворюваннях існує необхідність тривалого прийому НПЗЗ.

Враховуючи вищенаведене, є актуальним вирішення проблеми зниження токсичності і підвищення безпеки протизапальних препаратів. Саме тому, незважаючи на широкий асортимент протизапальних засобів, постійно триває пошук нових комплексних схем лікування і препаратів з мінімальними побічними ефектами [1, 7, 17, 22].

Одним з перспективних напрямків оптимізації протизапальної терапії є пошук серед препаратів різних фармакологічних груп ліків, які мають протизапальні властивості. Препарати з групи синтетичних гепатопротекторів антраль і тіотриазолін мають доведену протизапальну активність і високий профіль безпеки [4, 5, 6, 7, 9, 10].

К. Г. Щокіна — доцент кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету, к. фарм. н.

О. В. Гололобова — магістрант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету

Тому було цікавим провести порівняльне вивчення протизапальної активності антраля і тіотриазоліна з метою визначення перспектив їх використання в комплексній терапії ревматологічних захворювань.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Порівняльне дослідження антиексудативної активності антраля та тіотриазоліну проводилось на моделі карагенінового набряку у щурів [3].

У дослідженні були використані препарати: антраль (виробник «Фармак») і тіотриазолін (виробник «Київмедпрепарат»). Дози препаратів визначали за допомогою коефіцієнту видової стійкості Риболовлева Ю.Р. Препаратом порівняння був обраний стандартний НПЗЗ — диклофенак натрію.

Гостре асептичне запалення відтворювали субплантарним введенням 1 %-вого розчину карагеніну (Sigma, USA) в об'ємі 0,1 мл на одну тварину. Препарати вводили внутрішньошлунково за 1 год. до індукції запалення [4].

В експериментальному дослідженні було використано 20 білих безпородних щурів жіночої статі масою 170–210 г, які були поділені на 4 групи: 1 група — контрольна патологія, тварини, які отримували тільки флогогенний агент; 2 група — тварини, які отримували антраль у дозі 18,5 мг/кг; 3 група — тварини, яким вводили тіотриазолін в дозі 22,5 мг/кг; 4 група — щури, яким вводили препарат порівняння диклофенак в дозі 8 мг/кг.

Оцінку інтенсивності запального процесу проводили за величиною набряку, яка визначалась у динаміці через 1, 2, 3, 4, 5 і 24 год. після введення флогогенного агента. Вимірювання величини набряку лап у щурів проводили за допомогою механічного онкометра.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження представлені в таблиці 1.

У контрольній групі тварин, яким вводили тільки карагенін, максимум набряку лапи (в 1,4 рази у порівнянні з початковим розміром) був зареєстрований на п'яту годину після введення флогогену. Через 24 години зафіксовано зменшення набряку, але величина лап тварин ще перевищувала початковий розмір у 1,3 рази.

Як показали результати наших досліджень, протягом першої години досліду всі препарати виявили достовірну антиексудативну активність. Найбільшу активність виявив диклофенак натрію (56,3%). Антиексудативна активність антраля і тіотриазоліну незначно поступалась дії референт-препарата та становила 43,8% та 41,7% відповідно. Різниця у протинабряковій дії між цими препаратами була недостовірною.

На другу годину експерименту антиексудативна активність антраля і диклофенаку складала 39,1% та 52,8% відповідно. Введення тіотриазоліну не призвело до достовірного зменшення набряку лап у піддослідних тварин.

До кінця третьої години експерименту всі досліджувані препарати виявили антиексудативну дію, але найвища антиексудативна дія була зафіксована у диклофенака нарію (72,4%). Антиексудативна активність антраля збільшилась (54,1%), активність тіотриазоліну становила 36,7%, що, порівняно з даними на першу годину, знаходилась майже на однаковому рівні.

На четверту годину достовірну активність виявили антраль і диклофенак. Їх активність досягла максимальних значень — 56,7% і 76% відповідно. Тіотриазолін не виявив достовірної протинабрякової дії.

На п'яту годину антиексудативна активність всіх препаратів дещо знизилась і становила у ан-

Таблиця 1

АНТИЕКСУДАТИВНА АКТИВНІСТЬ АНТРАЛЯ ТА ТІОТРИАЗОЛІНА НА МОДЕЛІ КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКУ У ЩУРІВ (n = 5)

Групи тварин	Початковий об'єм лапи (в умовних одиницях)	Об'єм лапи (в умовних одиницях)/антиексудативна активність (в %) протягом						
		1 година	2 години	3 години	4 години	5 годин	24 години	Середня (за 24 години)
Контрольна патологія	56,6±1,5	75,8±2,3	74,0±1,9	76,2±1,5	77,4±4,4	79,2±3,8	70,0±1,3	—
Антраль	55,2±1,3	66,0±1,5*	65,8±2,3*	64,2±2,5*	74,2±1,9*	66,0±2,9*	72,8±3,1	40,0
Тіотриазолін	57,6±1,7	68,8±0,6*	71,2±1,1	70,0±1,7*	74,6±2,7**	73,8±1,7**/*	67,6±2,3	28,7
Диклофенак натрію	59,4±2,3	67,8±1,5*	67,6±1,0*	64,8±1,7*	64,4±1,9*	68,6±1,3*	64,0±1,3*	63,8

* — відхилення показника достовірне по відношенню до контрольної патології, p < 0,05;

** — відхилення показника достовірне по відношенню до антраля, p < 0,05.

траля 52,2%, у тіотриазоліна 28,3%, у диклофенака 59,3%.

Наприкінці експерименту (через 24 години) дія антралю дорівнювала нулю. Імовірно, це пов'язано з фармакокінетикою антралю, який є препаратом короткої дії [4]. Протизапальна дія тіотриазоліну на 24-ту годину була недостовірною та становила 25,4%. Референт-препарат виявив стабільну протинабрякову активність упродовж всього дослідження, через 24 години вона становила 65,7%.

За даними, отриманими в експерименті, ми визначили середню антиексудативну активність (за 24 години) для обраних препаратів, за якою препарати можна розташувати таким чином: диклофенак (63,8%) > антраль (40,0%) > тіотриазолін (28,7%).

ВИСНОВКИ

За результатами проведених досліджень, антраль і тіотриазолін на моделі гострого асептичного запалення виявляють протизапальну (антиексудативну) дію, порівняну з аналогічною дією диклофенака натрія. За вираженістю протинабрякового ефекту порівнювані препарати можна розташувати так: диклофенак > антраль > тіотриазолін.

За антиексудативною активністю тіотриазолін поступається антралю (40% і 28,7% відповідно), що можна пояснити механізмом дії даних препаратів [11].

Таким чином, є доцільним рекомендувати включення до складу комплексної терапії запальних захворювань гепатопротективні препарати антраль і тіотриазолін. Це надасть можливість підвищити ефективність лікування, знизити дозу НПЗЗ (в середньому, до 50%), а також забезпечити захист гепатобілярної системи від токсичного впливу НПЗЗ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Вікторов О. П., Харченко Н. В., Омельченко Л. І., Ніколаєнко В. Б., Кашуба О. В. Профілактика та фармакотерапія гастропатій, пов'язаних із застосуванням нестероїдних, протизапальних засобів (методичні рекомендації). — Київ. — 2005. — 30 с.
2. Дзяк Г. В., Вікторов А. П., Гришина Е. И. Нестероїдні протизапальні препарати/К.: Морион, 1999. — 122 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації/За ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Отчет о проведении клинических испытаний препарата Антраль. — Кафедра гастроэнтерологии и диетотерапии КМАПО им. П. Л. Шупика, 2002.

5. Подплетняя Е. А. Анальгетическая активность индометацина в комбинации с тиотриазолином при артрозе у крыс/Е. А. Подплетняя//Медицина хімія, Т. 10. — 2008. №2. — С. 75–78.
6. Подплетняя Е. А. Роль кверцетина и тиотриазолина в повышении эффективности НПВС при асептическом воспалении и висцеральной боли у мышей/Е. А. Подплетняя, И. А. Мазур, В. И. Мамчур//Запорожский медицинский журнал. — 2008. — №2. — С. 129–134.
7. Подплетняя Е. А. Экспериментальное обоснование возможности снижения нефро- и гепатотоксичности индометацина с помощью тиотриазолина/Е. А. Подплетняя//Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2007. — Т. 11. — №2/1. — С. 520–523.
8. Свинцицкий А. С., Пузанова О. Г. НПВС-гастропатия: состояние проблемы//Здоров'я України. — 2004. — №3 (88). — С. 27–28.
9. Фролов В. М., Григор'єва Г. С. Досвід і перспективи застосування нового препарату Антраль у клінічній практиці//Фармакологічний вісник. — 2000. — №2. — С. 2–5.
10. Харченко Н. В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів//Вісник фармакології та фармації. — 2001. — №3–4. — С. 18–25.
11. Шварц Г. Я. Современные нестероидные противовоспалительные средства. — М.: «Реафарм», 2002. — 40 с.
12. Щекіна Е. Г., Дрогозов С. М., Страшний В. В. НПВС — проблемы безопасности//Провизор, 2003. — №4. — С. 8–11.
13. Benin D., Fanos V., Cuzzolin L., Tato L. Inutero exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs: neonatal renal failure//Pediatr. Nephrol. — 2003. — №25. — P. 211–245.
14. Brun J., Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia the scale of the problem//Am. J. Med. — 2001. — Vol. 110 (1A). — P. S12–13.
15. Carrillo-Jimenez R., Numberger M. Celecoxib-induced acute pancreatitis and hepatitis: a case report//Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — №4. — P. 553–554.
16. CSM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastrointestinal (GI) safety//Curr. Probl. Pharmac. — 2002. — №28. — P. 5.
17. Feuba D. A. Gastrointestinal safety and tolerability of non selective nonsteroidal

- antiinflammatory agents and cyclooxygenase 2 selective inhibitors//Cleveland Clinic J. Med. — 2002. — Vol. 69 (Suppl. 10). — P. 31–39.
18. Furst D.E., Zeidler H., Lesaffre E., Degner F., Sigmund R., Bluhmki E Gastrointestinal, cardiovascular, renal and hepatic toxicity of the selective Cox-2 inhibitor meloxicam in a systematic review of 48 studies in 117,755 patients//Ann. Rheum. Dis. — 2002. — № 61 (Suppl 1). — P. 136.
 19. Hawkey C.J. Langman M.J. S Nonsteroidal antiinflammatory drugs: overall risk and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors//Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 600–808.
 20. Laine L., Maller E.S., Yu C., Quan H., Simon T Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial//Gastroenterology, 2004, Aug. — Vol. 127 (2). — P. 395–402.
 21. Merlani G., Fox M., Ochen H.P. et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide//Clin. Pharmacol, 2001. — № 57. — P. 321–326.
 22. Psaty B. M., Furberg C. D. COX-2 inhibitors — Lessons in drug safety//N Engl J Med. — 2005, Mar 17. — Vol. 352 (11). — P. 1133–1135.
 23. Smecuol E., Bai J.C., Sugai E. et al. Acute gastrointestinal permeability responses to different non-steroidal anti-inflammatory drugs//Gut. — 2001. — Vol. 49 (5). — P. 650–655.
 24. Warner T.D., Mitchell J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic//FASEB J. — 2004, May. — Vol. 18 (7). — P. 790–804.
 25. Weir M.R. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs//Cleveland Clin J Med. — 2002. — Vol. 69 (suppl. 1). — P. S1 53–58.
 26. Wolfe M., Lichtenstein D., Sinhg G Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs//New Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 24. — P. 1888–1899.

УДК 615.212:615.27

СРАВНЕНИЕ АНТИЭКССУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ АНТРАЛЯ И ТИОТРИАЗОЛИНА

Е. В. Гололобова, Е. Г. Щекіна

Ключевые слова: воспалительные заболевания суставов, антраль, тиотриазолин, каррагениновый отек, противовоспалительная активность

Одним из перспективных направлений оптимизации противовоспалительной терапии является поиск среди препаратов различных фармакологических групп лекарств, обладающих противовоспалительным действием.

Поэтому представляло интерес провести сравнительное изучение противовоспалительной активности современных гепатопротекторов антраля и тиотриазолина с целью определения перспектив их использования в комплексной терапии ревматологических заболеваний.

По результатам проведенных исследований, антраль и тиотриазолин на модели острого асептического воспаления проявляют противовоспалительное (антиэкссудативное) действие, сравнимое с действием диклофенака натрия.

Таким образом, является целесообразным рекомендовать к включению в состав комплексной терапии ревматических заболеваний гепатопротекторы антраль и тиотриазолин. Это даст возможность повысить эффективность терапии, снизить дозу НПВС (в среднем, на 50%), а также обеспечить защиту гепатобилиарной системы от токсического влияния НПВС.

UDC 615.212:615.27

COMPARISON OF THE ANTIEXUDATIVE ACTIVITY OF THE MODERN HEPATOPROTECTORS ANTRAL AND THYOTRIAZOLIN

E. V. Hololobova, E. H. Shshokina

Key words: inflammatory diseases of articulations, antral, thyotriazolin, karrahenin edema, anti-inflammatory activity

One of the perspective directions of the optimization of the anti-inflammatory therapy is the search of the groups of the medicines which possess the different pharmacological effects among the different pharmacological medicines.

That's why it was interesting to hold the comparative examination of the anti-exudative activity of the modern hepatoprotectors antral and thyotriazolin purposely to detect the perspectives of the use of them in the complex therapy of the rheumatologic diseases.

By the results of the traced researches antral and thyotriazolin on the model of the critical aseptic disease reveal the anti-inflammatory effect which can be compared with the effect of the diclofenac sodium.

Thereby it's reasonable to recommend including the hepatoprotectors antral and thyotriazolin into the structure of the complex therapy of the rheumatic diseases. It will give the possibility to improve the efficacy of the therapy, to lower the dose of NSAID (at the average at 50 %) and also to assure the defense of the hepatobiliary system from the toxic effect of NSAID.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельнікова, 12,
Кафедра фармакології НФаУ
Тел.: 8(057)706-30-69

Надійшла до редакції: 15.02.2009 р.