

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГЕЛЮ “АЛЬГОЗАН” З РІЗНИМ ВМІСТОМ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН

О.Є.Дев'яткін, Ю.В.Філіпенко*, Д.С.Пуляєв*, Є.М.Горбань**

Українська стоматологічна академія
Національний фармацевтичний університет*
Інститут геронтології АМН України**

Ключові слова: диклофенак діетиламін; екстракт з насіння каштану кінського; протизапальна активність; антиексудативна активність; венопротекторна дія; експериментальне вивчення; гель “Альгозан”

Наведені результати вивчення специфічної фармакологічної активності нового протизапального препарату комплексної дії — гелю “Альгозан” з різним вмістом діючих речовин з метою вибору оптимального складу препарату. В результаті проведених досліджень встановлено, що найвиразнішу протизапальну активність при застосуванні у щурів в умовах набряку, викликаного карагеніном, а також венозного застою у хвості, викликаного накладанням лігатури, виявляють зразки гелю “Альгозан” з вмістом екстракту насіння гіркокаштану (ЕНГК) 0,5%; 0,75% та 1% (в перерахунку на есцин) та постійним попередньо визначеним вмістом диклофенаку діетиламіну — 1,5%. Відсутність статистично значущих відмінностей фармакологічного ефекту поміж даними зразками свідчить про доцільність впровадження у виробництво препарату з 0,5% вмістом ЕНГК, що характеризується найбільшою ефективністю та швидкою динамікою її розвитку.

Розповсюдженість захворювань опорно-рухового апарату зростає з кожним роком. Хвороби кісток та суглобів займають все більшу питому вагу в патології людей старших за 50 років, а перспективні демографічні дослідження передбачають подвоєння числа жителів цього віку в світі до 2020 р. На теперішній час стає все більш очевидним, що захворювання опорно-рухового апарату суттєво погіршують якість життя людей через постійний біль, порушення функціональної активності, втрату свободи пересування, обтяжуючи тим самим життя не тільки самого хворого і його сім'ї, але й суспільства в цілому.

Саме тому лікування цих захворювань є актуальним питанням сучасної медицини та фармації.

Відомо, що запалення є провідним патогенетичним механізмом даної групи захворювань, а основним клінічним симптомом є біль [4, 5, 16]. Саме тому лікування пацієнтів з патологіями суглобів спрямоване на вирішення двох основних завдань: пригнічення запального процесу та купіювання больового синдрому [17, 18, 21].

У комплексній терапії захворювань опорно-рухового апарату широко застосовуються топічні НПЗЗ, які завдяки виразній протизапальній дії та знеболювальному ефекту займають важливе

місце у клінічній практиці [7, 8, 10, 11, 13]. Слід зазначити, що серед неселективних НПЗЗ диклофенак має оптимальне співвідношення факторів користь/ризик і вважається “золотим стандартом”.

Також відомо, що запальний процес при ревматичних хворобах та артропатіях часто супроводжується не лише болем, але й набряклістю ураженої ділянки тіла. З огляду на це фармакологічна дія препаратів для місцевого лікування запальних захворювань суглобів повинна бути комплексною і спрямованою на пригнічення запалення, больового синдрому та ліквідацію набряклості тканин.

З огляду на викладене вище на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету спільно з ВАТ ХФЗ “Червона зірка” був розроблений новий протизапальний засіб комплексної дії — гель “Альгозан”, до складу якого входить диклофене-

О.Є.Дев'яткін — асистент кафедри шкірних та венерологічних хвороб судової медицини Української стоматологічної академії (м. Полтава)

Ю.В.Філіпенко — старший лаборант Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Є.М.Горбань — професор, доктор мед. наук, завідувач лабораторії радіобіології сектора біології старіння Інституту геронтології АМН України (м. Київ)

Таблиця

Протизапальна активність гелю “Альгозан” з різним вмістом діючих речовин на моделі запалення стопи у щурів, викликаного карагеніном, доза 1,0 г/кг, $x \pm S_x$, n = 36

Умови досліджу		Динаміка розвитку запалення, год				
		1	2	3	4	5
Позитивний контроль	ΔV	11,30±1,28	13,50±1,52	18,20±2,18	19,00±2,21	18,70±1,86
	Активність, %					
Без ЕНГК	ΔV	8,67±0,21	7,83±,17*	6,5±1,23*	6,5±1,57*	9,67±2,11*
	Активність, %	23,5	42,0	64,2	65,8	48,2
Вміст у гелі ЕНГК, 0,25%	ΔV	9,67±1,05	7,00±0,68*	7,67±0,71*	6,50±1,18*	10,17±1,49*
	Активність, %	14,7	48,1	57,8	65,8	45,5
Вміст у гелі ЕНГК, 0,5%	ΔV	7,67±0,62*	6,30±0,72*	7,0±0,45*	6,00±0,68*	12,00±1,27*
	Активність, %	32,4	53,1	61,5	68,4	35,7
Вміст у гелі ЕНГК, 0,75%	ΔV	8,30±1,63	8,00±1,32*	9,67±1,65*	10,50±2,19*	12,70±2,93*
	Активність, %	26,5	40,7	46,8	44,7	32,1
Вміст у гелі ЕНГК, 1%	ΔV	7,17±0,91*	3,67±0,84*	5,00±0,73*	5,83±0,95*	10,00±1,37*
	Активність, %	36,8	72,8	72,5	69,3	46,4

Примітка. * — відмінності статистично значущі щодо групи позитивного контролю, $p < 0,05$, $n = 6$

нак діетиламін та екстракт з насіння гіркокаштану (ЕНГК).

Метою даної роботи було порівняльне дослідження специфічної активності зразків гелю “Альгозан” з різним вмістом діючих речовин для вибору оптимального складу препарату.

Матеріали та методи

При виборі експериментальних моделей для вивчення специфічної активності зразків гелю “Альгозан” з різним вмістом діючих речовин з метою вибору оптимального складу препарату керувалися даними про його склад та фармакологічні властивості. Гель “Альгозан” — препарат, призначений для місцевого лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату. За рахунок вмісту диклофенаку діетиламіну він виявляє виразні протизапальні та анальгетичні властивості, а за рахунок ЕНГК — венотонізуючу, ангіопротекторну та антиексудативну дію. З огляду на це були проведені дослідження виразності протизапальної дії зразків на моделі карагенінового набряку стопи у щурів (1) та антиексудативної активності на моделі венозного застою у хвості щурів (2).

В експериментах використовували самиць білих нелінійних

щурів. Дизайн всіх досліджень включав формування 6 експериментальних груп по 6 тварин у кожній: контрольна патологія, тварини з патологією, яким на уражену ділянку наносили гель “Альгозан” з різним вмістом ЕНГК (в перерахунку на есцин): 0,25%; 0,5%; 0,75%, 1% та постійним попередньо визначеним вмістом диклофенаку діетиламіну — 1,5% відповідно у групі. Гострий карагеніновий набряк викликали у щурів з масою тіла 180-220 г субплантарним введенням у праву задню стопу 0,1 мл 1% розчину карагеніну. Досліджувані зразки наносили тонким шаром на стопу правої задньої лапи тварини з запальним процесом щодня зранку протягом трьох днів до початку тестування. В день проведення експерименту зразки застосовували двічі — за одну годину до та відразу після ін'єкції флогогенного агента. Про розвиток запального набряку судили за збільшенням об'єму стопи, який вимірювали за допомогою механічного онкометра в динаміці щогодини протягом 5 год після введення карагеніну. Результати представляли як величину об'єму стопи в момент вимірювання, так і зміну вихідної величини об'єму стопи.

Вивчення антиексудативної дії зразків проводили на моделі венозного застою у хвості самиць щурів. Оклюзію викликали шляхом накладання лігатури на основу хвоста на 4 год. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму хвоста, який вимірювали в динаміці протягом 4-х год після накладання лігатури та на 1 і 2 год після зняття лігатури. Об'єм хвоста вимірювали за допомогою механічного онкометра.

Для інтегральної оцінки ефективності застосування зразків при даних патологіях розраховували показник їх протизапальної активності та антиексудативної активності за стандартними формулами [2].

Отримані експериментальні дані статистично обробляли методами варіаційної статистики на рівні значущості $p < 0,05$. Статистичні висновки при порівнянні рядів експериментальних даних отримували на основі однофакторного дисперсійного аналізу для даних з повторними вимірюваннями та критерію Ньюмена-Кейлса [15, 19].

Результати та їх обговорення

У механізмі розвитку карагенінового набряку стопи у щурів беруть участь різноманітні медіа-

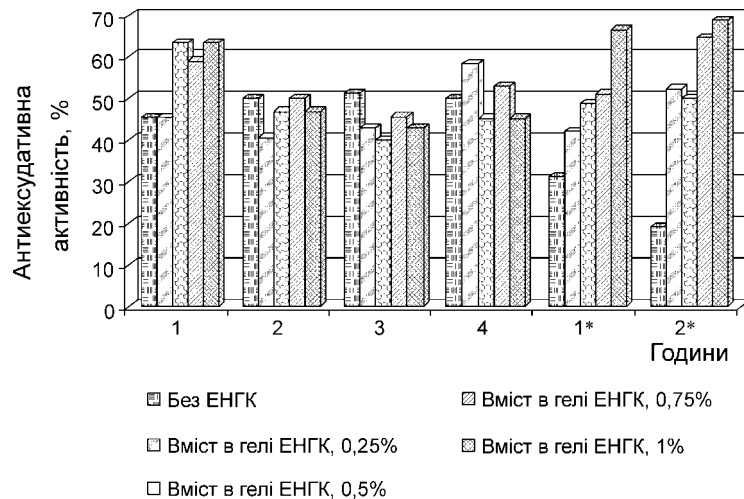


Рис. Антиексудативна активність гелю "Альгозан" з різним вмістом діючих речовин на моделі венозного застою у хвості щурів
Примітка: 1*, 2* — перша та друга години після зняття лігатури.

тори запалення: в перші 30-90 хв у патогенезі набряку беруть участь гістамін і серотонін, в інтервалі між 1,5-2,5 год — кініні, а між 2,5-5,5 год — простагландини [12, 20]. Визначена динаміка виділення медіаторів, які беруть участь у розвитку процесів ексудації на даній моделі, дозволяє припустити механізм дії речовин, що вивчаються. Саме тому було доцільним вивчення протизапальної дії гелю "Альгозан" на моделі карагенінового набряку стопи у щурів.

При вивченні протизапальної активності гелю "Альгозан" на моделі карагенінового набряку розвиток патології в групі позитивного контролю спостерігався вже через годину після введення флогогену та досягав свого максимуму на 4-ту годину спостереження і дещо знижувався впродовж 5-ї години.

У щурів, яким наносили гель "Альгозан" з різним вмістом ЕНГК, протягом першої години після введення флогогену динаміка наростання запального ексудату не відрізнялася від нелікованих тварин. Статистично значущі відмінності від групи позитивного контролю спостерігали лише у тварин, яким на уражену ділянку наносили гель "Альгозан" зі вмістом ЕНГК 0,5% і 1%. У наступні години розвитку запалення всі зразки гелю статистично значуще пригнічували набряк ураженої кінцівки.

Проаналізувавши представлені в таблиці дані, можна зробити висновок, що найбільш виразну протизапальну активність продемонстрували зразки гелю "Альгозан" з 0,5% та 1% вмістом ЕНГК. Введення ЕНГК у зазначеній кількості забезпечило зростання величини протизапальної дії в перші години експерименту приблизно в 1,5 рази порівняно зі зразком, до складу якого входить лише диклофенак, що є свідченням здатності есцину та інших БАР екстракту підвищувати резистентність судин до впливу вазоактивних медіаторів, що активно виділяються на початкових етапах запалення. Це є експериментальним підтвердженням доцільності комбінації НПЗЗ та вазотропних речовин з метою розширення профілю фармакологічної активності протизапальних препаратів місцевої дії.

Відомо, що хвороби опорно-рухового апарату супроводжуються не тільки болем, але й венозним застоєм, який характеризується набряклістю ураженої ділянки тіла.

Тому на другому етапі дослідження нас цікавив вплив на венозну патологію гелю "Альгозан", до складу якого входить ЕНГК, який володіє венотропною та венострикторною дією. Для цього викликали веностаз у хвостовій вені щурів, який супроводжується трансудативним набряком.

Дослідження антиексудативної активності гелю "Альгозан" показало, що протягом всього експерименту приріст об'єму хвоста у тварин, яким на уражену ділянку наносили зразки гелю "Альгозан" статистично значуще відрізнявся від аналогічного показника у тварин групи позитивного контролю. При цьому комбінування ЕНГК з диклофенаком діетиламіну порівняно з монопрепаратом диклофенаку супроводжувалося зростанням антиексудативної активності в перші та останні години експерименту, що свідчить про швидку та виразну венотропну дію БАР ЕНГК, їх здатність стабілізувати проникність та захистити від значного ураження стінки вени в умовах тривалого веностазу.

Отримані дані свідчать, що як за динамікою розвитку, так і за величиною найбільш виразну антиексудативну активність продемонстрували зразки гелю "Альгозан" зі вмістом ЕНГК 0,5%, 0,75% та 1%. При цьому в активності поміж цими зразками жодної значущої різниці не виявили. Це дозволяє зробити висновок про те, що вже при 0,5% вмісті ЕНГК в комбінації з диклофенаком діетиламіну забезпечується достатній приріст протинабрякової активності композиції, величина якої при збільшенні вмісту ЕНГК в 1,5 та 2 рази суттєво не змінюється (рис.).

За результатами проведеного експерименту встановлено, що найбільш виразну протизапальну активність в умовах карагенінового набряку стопи у щурів проявили зразки гелю "Альгозан" зі вмістом ЕНГК 0,5% та 1%. При трансудативному набряку хвоста щурів в умовах тривалого веностазу найвищі показники антиексудативної активності продемонстрували зразки гелю зі вмістом ЕНГК 0,5%, 0,75% та 1%.

Проведений статистичний порівняльний аналіз свідчить про відсутність значущих відмінностей у динаміці розвитку і виразності протизапальної та антиексудативної дії поміж зразками гелю "Альгозан" з 0,5%, 0,75% та 1% вмістом ЕНГК.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведених досліджень встановлено, що при застосуванні в умовах експериментальної патології у щурів гель “Альгозан” чинить виразну про-

тизапальну, антиексудативну, веннопротекторну дію.

2. Відсутність статистично значущих відмінностей поміж найбільш ефективними зразками препарату свідчить про доцільність

впровадження у виробництво препарату з 0,5% вмістом ЕНГК (в перерахунку на есцин), що характеризується високою ефективністю при меншому вмісті діючих речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. — М.: Медицина, 1980. — С. 216.
2. Бутенко Г.М., Терешина О.П., Максимов Ю.М. та ін. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 292.
3. Вікторов О.П., Головихо Л.І., Рибак О.Т. //Матер. II Нац. конгр. ревматол. України. — К., 1997. — С. 10.
4. Внутренние болезни: Лекции для студентов и врачей / Под ред. Б.И.Шулутко. — Л., 1992. — 592 с.
5. Воспаление: Руковод. для врачей / Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
6. Вялков А.И., Гусев Е.И., Заборовский А.Б., Насонова В.А. //Научно-практ. ревматол. — 2001. — №2. — С. 4-8.
7. Дзяк Г.В. //Лікування та діагностика. — 1997. — №3. — С. 12-16.
8. Дзяк Г.В., Вікторов А.Л., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. — К.: Морион, 1999. — 122 с.
9. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте. — К.: Вища шк., 1983. — 382 с.
10. Зупанець І.А. //Укр. мед. часопис. — 1998. — Т. IX-X, №5-7. — С. 123-125.
11. Зупанець І.А., Дедух Н.В., Безугла Н.П. //Клінічна фармація. — 2001. — Т. 5, №2. — С. 56-59.
12. Клименко Н.А. //Врачебная практика. — 1997. — №5-6. — С. 3-9.
13. Коваленко В.Н., Ангелуца П.А., Вікторов А.П. Клиническая фармакология и фармакотерапия в ревматологии. — К., 1995. — 504 с.
14. Корж А.А., Черных В.П., Филипенко В.А. та ін. Диагностика и консервативное лечение заболеваний и поврежденной опорно-двигательной системы. — Х.: Основа, 1997. — 88 с.
15. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2001. — 408 с.
16. Луцевич А.Н., Бендер К.И., Купчиков В.В. //Клиническая фармакол. — 1992. — Т. 2, №1. — С. 49-51.
17. Наносов Е.Л. //РМЖ. — 2002. — №10. — С. 206-212.
18. Наносов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). — М.: “Анко”, 2000. — С. 143.
19. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2000. — С. 349-454.
20. Di Rosa M., Giround J.P., Willoughby D.A. //J. Pathol. — 1971. — Vol. 104, №15. — P. 29.
21. Dooks P.M., Day R.O. //N. Engl. J. Med. — 1993. — №324. — P. 1716-1725.

Адреса для листування: 61146, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (572) 67-91-51.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 29.11.2009 р.