

## ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНОВОЇ КИСЛОТИ НА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

*Н.В.Бездітко, О.К.Рядних*

Національна фармацевтична академія України

*Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби; глюкозамінова кислота; сучасні НПЗЗ; антиексудативний ефект*

*Наведені результати експериментального вивчення впливу глюкозамінової кислоти (ГАК) на антиексудативний ефект сучасних НПЗЗ. Дослідження проведені на білих безпородних мишах на моделі гострого асептичного запалення, викликаного карагеніном. Стандартні субстанції піроксикаму та ацетилсаліцилової кислоти, а також таблетовані форми ортофену та ін дометацину вводили однократно внутрішньошлунково за 1 год. до субплантарного введення флогогену в дозах 0,5 ЕД<sub>50</sub>. ГАК вводили однократно внутрішньошлунково або внутрішньоочеревинно через 15 хв. після введення НПЗЗ, в іншій серії — за 15 хв. до введення НПЗЗ. Показано, що при парентеральному шляху введення глюкозамінової кислоти відбувається суттєве посилення антиексудативної активності НПЗЗ, незалежно до чи після стандартного препарату вона вводилася. Дана комбінація дозволяє знизити ефективні дози стандартних НПЗЗ.*

Нестероїдні протизапальні засоби посідають одне з перших місць у світі за частотою застосування. Вони використовуються як симптоматичні засоби при найрізноманітніших захворюваннях, а також як засоби патогенетичної лікарської терапії таких хронічних захворювань, як ревматизм, ревматоїдний артрит [2, 9, 10]. В експерименті переконливо показана принципова можливість застосування НПЗЗ у терапії невідкладних станів, зокрема, при гострому токсичному набряку легень, геморагічному, анафілактичному, токсико-інфекційному шоку. Лікувальний ефект, який чинять НПЗЗ при цих станах, пов'язують з їх можливістю впливати на синтез простагландинів, а також із наявністю в деяких НПЗЗ антигіпоксичних властивостей [3, 11], що має істотне значення в терапії невідкладних станів. Проте можливість застосування існуючих на сьогоднішній день НПЗЗ при лікуванні невідкладних станів у клініці істот-

но знижується через побічні дії та ускладнення, властиві цим препаратам [1, 4]. У зв'язку з цим дуже актуальним є пошук нових НПЗЗ, які володіють різнобічною дією поряд з мінімальними побічними ефектами. Один з можливих шляхів створення таких препаратів є створення речовин, що невибірково блокують ЦОГ-2. Інший можливий шлях — пошук речовин, здатних при поєднанні потенціювати специфічну протизапальну активність НПЗЗ в умовах їхньої ефективної дози. Однією з таких речовин є природний метаболіт організму людини і тварин — глюкозамін (ГА). У дослідженнях І.А.Зупанця зі співавторами показана його спроможність потенціювати фармакологічний ефект індометацину, вольтарену і піроксикаму [6]. В теперішній час на основі глюкозаміну створений препарат "Глюкамін", що проходить другу фазу клінічних випробувань. Близькою до глюкозаміну речовиною, також природним метаболітом людського

організму, є глюкозамінова кислота (ГАК). Відомості про протизапальну активність ГАК, а також її здатність впливати на протизапальний ефект НПЗЗ у доступній літературі відсутні.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу глюкозамінової кислоти на антиексудативну активність індометацину, ортофену, піроксикаму та ацетилсаліцилової кислоти.

### Матеріали та методи

Дослідження були проведені на білих безпородних мишах масою 15-20 г на моделі гострого асептичного запалення, індукційованого карагеніном ("Sigma" США) [13]. У ролі НПЗЗ були використані стандартні субстанції піроксикаму та ацетилсаліцилової кислоти, а також таблетовані форми ортофену та індометацину, які вводили одноразово внутрішньошлунково за 1 год. до субплантарного введення флогогену в дозах 0,5 ЕД<sub>50</sub>. Глюкозамінову кислоту (ГАК) вводили одноразово внутрішньошлунково або внутрішньоочеревинно через 15 хв. після

Таблиця

**Антиексудативна активність індометацину, ортофену, піроксикаму та ацетилсаліцилової кислоти в 0,5 ЕД<sub>50</sub> при їх комбінації з глюкозаміновою кислотою (n=80)**

Серія досліджу	Умови досліджу	Доза, мг/кг	Шлях введення	Антиексудативна активність (%)	Стат. аналіз
I	Глюкозамінова кислота (ГАК)	50,0	В/ш	+6,6	p>0,10
II	Індометацин	2,5	В/ш	27,7±6,2	p<0,05
III	Індометацин+ГАК	2,5 50,0	В/ш в/ш	31,0±6,9	p<0,05 p <sub>1</sub> >0,10
IV	Індометацин+ГАК	2,5 50,0	В/ш в/о	59,4±3,3	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
V	ГАК+Індометацин	50,0 2,5	В/о в/ш	55,3±7,8	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,02 p <sub>2</sub> <0,05
VI	Ортофен	4,0	В/ш	33,3±6,7	p<0,05
VII	Ортофен+ГАК	4,0 50,0	В/ш в/ш	34,4±4,8	p<0,05 p <sub>1</sub> >0,10
VIII	Ортофен+ГАК	4,0 50,0	В/ш в/о	50,3±7,2	p<0,002 p <sub>1</sub> >0,10 p <sub>2</sub> >0,05
IX	ГАК+Ортофен	50,0 4,0	В/о в/ш	49,1±0,9	p<0,002 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05
X	Піроксикам	1,0	В/ш	31,7±7,8	p<0,05
XI	Піроксикам+ГАК	1,0 50,0	В/ш в/ш	32,1±9,2	p<0,05 p <sub>1</sub> >0,10
XII	Піроксикам+ГАК	1,0 50,0	В/ш в/о	78,9±9,8	p<0,002 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,02
XIII	ГАК+Піроксикам	50,0 1,0	В/о в/ш	60,8±6,1	p<0,002 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
XIV	Аспірин	48,0	В/ш	23,4±4,4	p<0,05
XV	Аспірин 4-ГАК	48,0 50,0	В/ш в/ш	24,0±4,9	p<0,05 p <sub>1</sub> >0,10
XVI	Аспірин+ГАК	48,0 50,0	В/ш в/о	59,6±6,3	p<0,002 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01
XVII	ГАК+Аспірин	50,0 48,0	В/о в/ш	55,8±7,6	p<0,002 p <sub>1</sub> <0,02 p <sub>2</sub> <0,01

Примітка: p — достовірність різниці розходжень у порівнянні з контролем; p<sub>1</sub> — достовірність різниці розходжень у порівнянні з контролем НПЗЗ; p<sub>2</sub> — достовірність різниці розходжень у порівнянні з контролем НПЗЗ+ГАК в/ш.

введення НПЗЗ, а в іншій серії — за 15 хв. до введення НПЗЗ і самостійно (без сполучення з НПЗЗ) у максимально ефективній дозі на цій моделі запалення — 50 мг/кг. Антиексудативну активність речовин, що вивчалися, визначали за різницею маси кінцівок мишей, попередньо ампутованих на рівні тазостегнового суглоба [13]. Отримані результати опрацьовували методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Ст'юдента, застосовуючи програму Excel-97 на IBM-486 [8].

### Результати та їх обговорення

Аналіз результатів серій експериментів при комбінованому введенні НПЗЗ із глюкозаміновою кислотою свідчить про неоднозначний вплив останньої на антиексудативну активність протизапальних препаратів (див. табл.).

Сполучення ГАК із індометацином показало найбільш виражений ефект у серіях IV і V, що

відрізняється від результатів серії II і III. Результати експерименту дозволяють говорити про потенціювання фармакологічного ефекту в серії IV і V. У той же час у серії III суттєвого впливу ГАК на антиексудативну активність індометацину не було відзначено.

У серіях VIII і IX експериментів з ортофеном також спостерігалось збільшення фармакологічного ефекту в порівнянні з серіями VI і VII, проте дещо менш виражене, ніж при сполученні ГАК із індометацином. Внутрішньошлункове введення глюкозамінової кислоти на фоні ортофену (серія VII) не викликало вірогідно значимої зміни антиексудативної активності.

Аналіз результатів серій експериментів із піроксикамом (серії X-XI11) та аспірином (серії XIV-XVII) свідчить про виражений потенціюючий ефект у серіях XII-XIII і XVI-XVII. Проте як і у серіях III та VII, у серіях XI і XV значима зміна протизапальної активності не відзначалася.

Таким чином, при вивченні антиексудативного ефекту НПЗЗ при сполученні з глюкозаміновою кислотою були виявлені загальні закономірності. Ентеральне введення ГАК не має якогось суттєвого впливу на антиексудативну дію основних НПЗЗ. У той же час, при парентеральному шляху введення глюкозамінової кислоти відбувається виражене посилення антиексудативної активності НПЗЗ, яке не залежить від того, до або після стандартного препарату вводилася ГАК.

Отримані результати співпадають з даними, отриманими нами раніше, стосовно можливості потенціювання антиексудативного ефекту НПЗЗ при парентеральному введенні глюкозаміну [6]. Шляхи метаболізму ендogenous глюкозаміну та глюкозамінової кислоти в організмі людини багато в чому схожі; на визначених етапах вони перетинаються [5], що дозволяє припустити близький механізм потенціювання дії

НПЗЗ двома ендogenous метаболітами. Це питання потребує подальшого вивчення.

Отримані дані свідчать про раціональність сполучення НПЗЗ із глюкозаміновою кислотою, що дозволяє істотно підвищити їхню

ефективність при застосуванні більш низьких доз.

#### ВИСНОВКИ

1. Поєднання нестероїдних протизапальних засобів (індометацину, ортофену, піроксикаму, ацетилсаліцилової кислоти) з глюко-

заміною кислотою дозволяє істотно підвищити їх ефективність при застосуванні більш низьких доз.

2. При застосуванні НПЗЗ раціонально вводити глюкозамінову кислоту парентерально.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Астахова А.В. //Безопасность лекарств. — 1998. — №2. — С. 3-8.
2. Базисная и клиническая фармакология / Под ред. Бертрама Г.Катцунга. — М.-С-Пб: Бином-Невский Диалект, 1998. — 670 с.
3. Дроговоз С.М., Плющ С.И., Зупанец И.А., Семенов А.Н. Возможность использования глюкозамина при гипоксии: Тез. докл. 2-й Всесоюз. конф. "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний". — Гродно, 1991. — С. 201-202.
4. Дроговоз С.М., Богуцька О.Е., Яковлева Л.В., Зупанець І.А. //Фармац. журн. — 1987. — №6. — С. 19-21.
5. Дэглі С., Николсон Д. Метаболические пути / Пер. с англ. А.М.Мороза. — М.: Мир, 1973. — С. 147.
6. Зупанец И.А., Дроговоз С.М., Бездетко Н.В. и др. //Фармакол. и токсикол. — 1991. — №2. — С. 61-63.
7. Кузнецова В.М. Механизм антигипоксического действия некоторых противовоспалительных средств: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — К., 1987. — 18 с.
8. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.
9. Насонов Е.Л., Лебедева О.В. //Новости фармации и медицины. — 1996. — №1. — С. 3-9.
10. Нестероидные обезболивающие противовоспалительные средства: Пер. с англ. и нем. / Под ред. А.И.Трещинского. — К.: Вища школа, 1996. — 128 с.
11. Плющ С.І. Експериментальне обґрунтування застосування похідних D-(+)-глюкозаміну при термінальних станах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1995. — 29 с.
12. Яковлева Л.В., Дроговоз С.М., Зупанец И.А. //Хим.-фарм. журн. — 1989. — Т. 23, №6. — С. 765-768.
13. Яковлева Л.В., Зупанец И.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств. — Рук. деп. в УкрНИИНТИ 07.07.87. — №1908 — Ук.87. — 6 с.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 46-00-86.  
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 25.01.2000 р.