

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ АМІНОЦУКРУ ГЛЮКОЗАМІНУ НА ПЕРЕБІГ ХІМІЧНИХ ОПІКІВ РОГІВКИ

Н.В.Бездітко

Національна фармацевтична академія України

Ключові слова: нвстероїдні протизапальні препарати; глюкозамін; аміноцукри; опіки; лікування

Експериментальне вивчення впливу місцевого застосування глюкозаміну на перебіг опікового кератиту проведено на 24 кролях (48 очей). Кислотний опік легкого ступеня викликали 10 % розчином оцтової кислоти, середнього ступеня тяжкості — 20% оцтовою кислотою з експозицією 5 сек. Протизапальну і репаративну дію глюкозаміну оцінювали в умовних балах на підставі клінічних і офтальмологічних досліджень. Показано, що інстиляції 20% розчину глюкозаміну гідрохлориду 3 рази на день починаючи з першої години після нанесення пошкодження, проявляють виражений протизапальний і кератопротекторний ефект, достовірно прискорюють процеси реепітелізації рогівки при кислотних опіках як легкого, так і середнього ступеня важкості. Отримані результати дозволяють рекомендувати глюкозаміну гідрохлорид для використання в офтальмології при лікуванні хімічних опіків рогівки.

Серед пошкоджень органу зору хімічні опіки посідають особливе місце. Це пов'язано з частотою, обтяжливостю клінічного перебігу і тими наслідками для хворого, до яких призводять опіки. Незважаючи на успіхи, досягнуті в розробці різноманітних методів лікування, опіки і дотепер є одним із найбільш тяжких пошкоджень очей. У залежності від регіону вони складають від 6,9 до 30,5% від загального числа ушкоджень органу зору. При тяжких опіках очей навіть застосування методів відновної хірургії не завжди дає успішні результати, і майже 50% постраждалих стають інвалідами по зору [4, 8, 11]. При хімічних опіках найбільше страждає рогова оболонка ока, її стан багато в чому визначає подальшу долю органу зору. У результаті опіку відбувається загибель захисних мембран рогівки, порушується її архітекtonіка і усі види метаболізму. Накопичення токсичних продуктів призводить до розвитку запальної реакції, яка неодноразово ре-

цидивує, до різкого гальмування регенераторних процесів, утворення грубих рубцевих помутнінь і втрати зору. Гальмування процесів регенерації створює при опіковій травмі сприятливі умови для розвитку повторної інфекції, що посилює інтоксикацію, помітно ускладнює перебіг опікового процесу. Вже в перші години після опіку рогівка різко набрякає, втрачає свою прозорість. У цьому процесі важливу роль відіграє стан глікозаміногліканів (ГАГ) строми, рівень яких при опіку знижується. Відбувається деполімеризація, якісний і кількісний перерозподіл ГАГ [2, 9, 12-14].

Комплексне патогенетичне лікування хімічних опіків ока включає протизапальні, імуномодуючі засоби, вітаміни, протеолітичні ферменти, біостимулятори [2, 7, 10, 14]. Особливе місце при цьому приділяється засобам, що стимулюють процеси репарації. На жаль, арсенал офтальмологічних лікарських препаратів на ринку України в даний час невеликий, а вітчизняних препаратів

для офтальмології — вкрай обмежений [1, 6]. У зв'язку з цим розробка нових лікарських засобів для лікування патології органу зору є актуальною проблемою для вітчизняної фармації.

Метою даної роботи стало експериментальне вивчення впливу аміноцукру глюкозаміну (ГА) на перебіг кислотних опіків рогівки різного ступеня тяжкості для обґрунтування можливості його застосування в офтальмології при лікуванні хворих із хімічними опіками.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження виконані на 24 кролях (48 очей) породи Шиншила масою 2,5-3,0 кг. Опік центральної зони рогівки проводився під місцевою анестезією 2% розчином лідокаїну стандартним штампом діаметром 5 мм. Штамп складається з циліндра з поролоновою прокладкою, на яку піпеткою наноситься 5 крапель речовини, що обпікає. Час експозиції і концентрація речовини, що обпікає, визначали ступінь обтяжливості опіку. Беручи до уваги те, що при тяжких опіках рогівки у хворих консервативне лікування, як пра-

Таблиця 1
Критерії оцінки ступеня експериментального пошкодження рогівки за даними офтальмологічного дослідження

| Критерії | Умовні бали |
|---|-------------|
| I. Стан кон'юнктивальних судин: | |
| — відповідає фізіологічній нормі | 0 балів |
| — кон'юнктивальна ін'єкція | 1 бал |
| — перилімбальна ін'єкція | 2 бали |
| — змішана ін'єкція | 3 бали |
| II. Деепітелізація за даними флюоресцеїнової проби: | |
| — відсутня | 1 бал |
| — менше 1/3 поверхні рогівки | 2 бали |
| — 1/3-1/2 поверхні рогівки | 3 бали |
| — 1/2-2/3 поверхні рогівки | 4 бали |
| — більше 2/3 поверхні рогівки | 5 балів |
| III. Стан рогівки: | |
| — прозора вся поверхня | 0 балів |
| — одиничні ділянки помутніння | 1 бал |
| — до 1/2 поверхні напівпрозора | 2 бали |
| — до 1/2-3/4 поверхні напівпрозора | 3 бали |
| — уся поверхня напівпрозора | 4 бали |
| — до 1/2 поверхні рогівки порцелянова | 5 балів |
| — 1/2 — 3/4 поверхні рогівки порцелянова | 6 балів |
| — уся поверхня рогівки порцелянова | 7 балів |
| IV. Ексудат: | |
| — відсутній | 0 балів |
| — слизуватий, помірна кількість | 1 бал |
| — слизувато-гнійний, помірна кількість | 2 бала |
| — слизувато-гнійний, значна кількість | 3 бала |
| — гнійний | 4 бали |
| V. Блефароспазм: | |
| — цілком відсутній | 0 балів |
| — помірно виражений | 1 бал |
| — виражений | 2 бала |
| VI. Світлобоязливість: | |
| — цілком відсутня | 0 балів |
| — помірно виражена | 1 бал |
| — виражена | 2 бала |
| Максимальна кількість балів | 23 бала |
| Мінімальна кількість балів | 0 балів |

вило, не приносить позитивних результатів, в експерименті вважали за доцільне вивчити дію глюкозаміну гідрохлориду тільки при опіках легкого і середнього

ступеня тяжкості. Опіки легкого ступеня викликали 10% CH_3COOH з експозицією 5 сек., опіки середнього ступеня тяжкості — 20% CH_3COOH з експозицією 5 сек.

Виразність запальної реакції, швидкість і ступінь загоєння рани рогівки оцінювалися на основі офтальмологічних досліджень, що включали біомікроскопію, вітальне забарвлення рогівки 1% розчином флюоресцеїну з оглядом у білому світлі і (або) 0,3% розчином флюоресцеїну при освітленні досліджуваного ока синім світлом.

За даними офтальмологічного дослідження ступінь виразності експериментального ушкодження оцінювався в балах відповідно до розроблених нами критеріїв (табл. 1).

Відповідно до зазначених критеріїв легкому ступеню ураження відповідає інтервал від 1 до 8 балів, середньому ступеню обтяжливості — від 9 до 14 балів, тяжкому — від 15 до 23 балів.

Досліджуваний препарат — глюкозаміну гідрохлорид у вигляді 20% розчину інстилювався 3 рази на день, починаючи з першої години після нанесення ушкодження. У контролі інстилювався фізіологічний розчин у тому ж режимі введення. Розчин глюкозаміну гідрохлориду готувався екстемпорально із субстанції глюкозаміну гідрохлориду фірми "Sigma" відповідно до проекту тимчасової фармакопейної статті на виробництво лікарської форми глюкозаміну гідрохлориду — розчину для ін'єкцій, який пройшов II фазу клінічних випробувань у якості коректора метаболізму сполучної тканини. Позитивний вплив 20% ін'єкційного розчину глюкозаміну гідрохлориду на перебіг травматичних ушкоджень рогівки відзначений у роботах І.А.Зупанця зі спів. (1992), що стало підставою для використання даного пропису при експериментальних хімічних опіках ока.

З огляду на те, що око — парний орган, для зменшення впливів індивідуальних особливостей організму тварин на перебіг запального і репаративного процесу, згідно з поширеними в експериментальній офтальмології методиками, праве око кожної експериментальної тварини було дослідним, а ліве — контрольним. Дослідження проводилися через 3, 5, 12, 18, 24, 36, 48 і 72 години і далі до повної реепітелізації ро-

Таблиця 2

Динаміка офтальмологічних симптомів при кислотному опіку рогівки легкого ступеня на фоні застосування глюкозаміну

| Досліджуемі показники | Група тварин | |
|---|--------------|-------------|
| | контроль | дослід |
| Зникнення відділяемого (год.) | 38,12±2,13 | 27,61±1,98* |
| Зникнення блефароспазму і світлобоязні (доба) | 4,63±0,21 | 2,82±0,19* |
| Зникнення кон'юнктивальної ін'єкції (доба) | 2,62±0,11 | 2,12±0,22 |
| Відновлення прозорості рогівки (доба) | 5,73±0,18 | 3,08±0,16* |
| Початок реепітелізації (доба) | 1,10±0,25 | 0,72±0,10 |
| Завершення реепітелізації (доба) | 4,92±0,18 | 2,71±0,18* |

* $p < 0,05$ у порівнянні з контролем.

гівки у випадку легких опіків. У випадку опіків середнього ступеня тяжкості на 7-у добу після дії пошкоджуючого агента тварини виводилися з дослідження повітряною емболією. Очі енукліювалися для подальшого гістоморфологічного дослідження.

Отримані результати оброблялися методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Ст'юдента за допомогою комп'ютерних статистичних програм.

Результати та їх обговорення

У першій серії експериментів у тварин моделювали опік легкого ступеня. Безпосередньо після опіку у всіх кролів спостерігалось різке подразнення очей, хемоз кон'юнктиви, світлобоязливість, надмірне відділення слизу. В області опіку рогівка втрачала дзеркальність, при забарвленні флюоресцеїном відмічалось яскравозелене свічення, у перифокальній зоні — набряк.

Клінічні спостереження за експериментальними тваринами показали, що в контрольних очах протягом перших 12 годин після нанесення ушкоджуючого агента відзначається виражена запальна реакція у вигляді надмірного відділення слизу, блефароспазму, світлобоязливості, кон'юнктивальної і перилімбальної ін'єкції судин. Зона опіку обмежена нечітко, більша частина рогівки — напівпрозора. Набряклість і ін'єкція судин зберігалися до 72 годин. Реепітелізація рани за дани-

ми флюоресцеїнової проби відзначалась, починаючи з 24-36 години. Повна реепітелізація рани в більшості тварин наступала тільки наприкінці 5-6 доби.

У дослідних очах експериментальних тварин протягом перших 12 годин після нанесення ушкоджуючого агента видимої різниці офтальмоскопічної картини в порівнянні з контролем не було відзначено. Надалі ступінь виразності запальної реакції був значно меншим, ніж у контролі: кількість слизу, що відділяється, блефароспазм, світлобоязливість, кон'юнктивальна і перилімбальна ін'єкція судин були виражені помірно, зона опіку ставала обмеженою і напівпрозорою. Набряклість і ін'єкція судин зберігалися тільки до 36 годин.

Про репаративну дію препарату судили за швидкістю процесу реепітелізації поверхні рани рогівки. У дослідній групі реепітелізація рани за даними флюоресцеїнової проби відзначалась в деяких очах уже починаючи з 12 години, через 24 години у всіх очах вона була значимою, а через 72 години в 3 очах (50%) цілком завершилась. В інших тварин повна реепітелізація рани наступила до кінця 4 доби у достовірно більш короткі терміни, ніж у контролі (табл. 2).

У другій серії експериментів при моделюванні опіку середнього ступеня тяжкості в перші хвилини після нанесення речовини, що обпікає, у всіх кролів спостерігалось різке подразнення очей, хемоз, ішемія кон'юнктиви, оди-

ничні крововиливи в кон'юнктиву, світлобоязнь, блефароспазм, надмірне слизовиділення. Рогівка була напівпрозора, в області опіку відзначалась зона порцелянового кольору, більше 2/3 поверхні рогівки інтенсивно забарвлювалось флюоресцеїном. У перифокальній зоні відзначався набряк, гіперемія райдужної оболонки, звуження зіниці.

У контрольних очах на 1-3 добу спостерігалось різка сльозотеча, світлобоязнь, хемоз кон'юнктиви очного яблука, інтенсивний набряк поверхневих прошарків строми, який захоплює також інтактну зону рогівки, ерозія поверхневих шарів. Привертала увагу гіперемія, набряк райдужки з різким міозом.

На 7-у добу після дії ушкоджуючого агента у контрольних очах зберігалися ознаки запалення, виражене помутніння рогівки. Видиме відновлення рогівкового епітелію відзначалось, починаючи з 4-5 дня, до кінця 7 доби реепітелізація більше 2/3 поверхні мала місце тільки в 2 очах із 6.

У дослідних очах на третю добу явища запалення за даними офтальмоскопічного дослідження були значно менше виражені, зона опіку була чітко обмежена, роговиця напівпрозора. На 7 добу у дослідних очах відзначалось поступове відновлення блиску, дзеркальності і прозорості рогівки. У зоні ураження зберігалися хмароподібні помутніння різної інтенсивності і розміру. Через зону пошкодження можна було бачити зіничний край райдужки, при

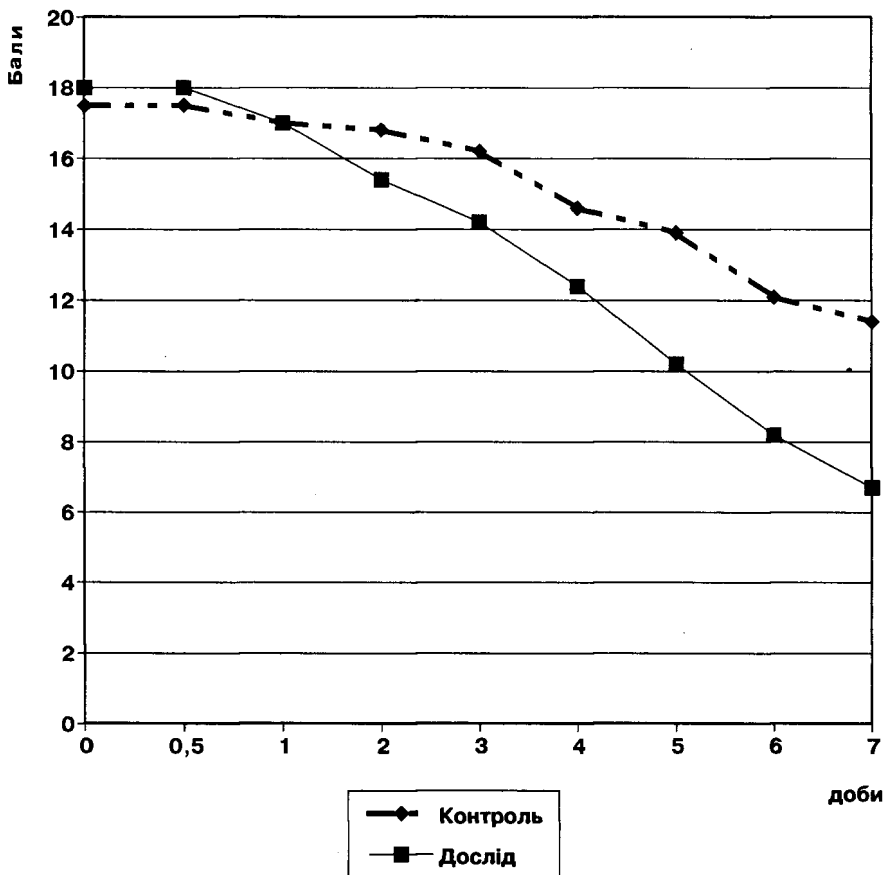


Рис. Динаміка вираженості пошкодження ока при кислотному опіку рогівки середнього ступеня тяжкості при застосуванні глюкозаміну.

цьому реакція зіниці на світло зберігалася. В одному оці цілком завершилася реепітелізація, у 5 очах відновлення епітелію відзначалося більш ніж на 2/3 поверхні.

Загальна кількість балів, що характеризує стан зони ушкодження рогівки, вірогідно зменшувалася в дослідній групі, починаючи з 3 дня лікування. Дана динаміка зберігалася протягом всього дослідження.

Таким чином, результати проведених досліджень переконливо

доводять, що 20% розчин глюкозаміну гідрохлориду проявляє протизапальну дію, стимулює процеси репарації та прискорює реепітелізацію ранової поверхні при кислотних опіках рогівки різного ступеня тяжкості. У свою чергу, це сприяє зниженню імовірності приєднання вторинних ускладнень (інфікування рани, утворення грубих рубцевих змін на оптичній поверхні), що можуть стати причиною істотного зниження гостроти зору.

Глікозаміноглікани, що є складовими елементами сполучної тканини, беруть активну участь як у процесах метаболізму, так і в стимуляції репаративних процесів при ушкодженні сполучнотканинних структур, до яких відноситься рогівка [3, 5, 14]. Показано зниження рівня глікозаміногліканів при травматичних і дистрофічних процесах у рогівці [3, 12, 13]. Повне або часткове помутніння рогівки є одним із наслідків опікової травми ока, у той же час, у світлі сучасних уявлень, істотна роль у підтримці прозорості рогівки належить глікозаміногліканам [2, 12]. З огляду на те, що глюкозамін є структурним елементом ГАГ, можна з великою долею імовірності припустити, що він здатний нормалізувати вміст глікозаміногліканів у тканинних структурах рогівки, а це, у свою чергу, приводить як до зменшення запальної реакції, так і до стимулювання процесів репарації. Таке припущення може бути підтверджене подальшими гістоморфологічними, гістохімічними і біохімічними дослідженнями.

ВИСНОВКИ

1. Глюкозаміну гідрохлорид має виражену протизапальну і репаративну дію при експериментальних кислотних опіках рогівки різного ступеня тяжкості.

2. Протизапальна і репаративна дія глюкозаміну гідрохлориду на рогівку виражена при його місцевому застосуванні.

3. Висока ефективність глюкозаміну гідрохлориду при експериментальних кислотних опіках рогівки створює передумови для його використання в офтальмології при лікуванні хімічних опіків органу зору.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрюкова Л.Н., Чайка Л.А., Пивень Е.П. // *Фармаком.* — 1999. — № 3-4. — С. 96-100.
2. Багров С.Н., Ронкіна Т.Н. // *Офтальмол. журн.* — 1987. — № 2. — С. 31-32.
3. Бездетко П.А., Дроговоз С.М., Зупанец І.А., Бездетко Н.В. // *Офтальмол. журн.* — 1994. — № 3. — С. 172-175.
4. Бирич Т.В. *Ожоги глаз.* — Мн.: Беларусь, 1979. — 144 с.
5. Зупанец І.А. // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 1994. — №4. — С. 105.
6. *Лекарственные препараты Украины 1999-2000.* — В 3-х томах. — Х.: Прапор, 1999. — Т. 1. — 622 с.

7. Сапоровский С.С. //Офтальмол. журн. — 1994. — №2. — С. 75-79.
8. Соловьев В.В., Лопатина Т.И., Крахалева Г.А. //Офтальмол. журн. — 1997. - №2. — С. 112-115.
9. Ферфильфайн И.Л., Крыжановская Т.В., Алифанова Т.А. //Офтальмол. журн. — 1985. — № 5. — С. 106-110.
10. Филлипенко В.И., Сторчак М.И. Заболевания и повреждения роговицы. — К.: Здоров'я, 1987. — 160 с.
11. Якименко С.А., Дегтяренко Т.В., Мирошник Д.М. //Офтальмол. журн. — 1994. — №2. — С. 65-69.
12. Anseth A. //Exp. Eye Res. — 1961. — 1. — S. 122-127.
13. Coster, L., Cintron, C., Damlle, S.P., Gregory, J.D. //Exp. Eye Res. — 1983. — 36. — P. 517-530.
14. Duke-Elder S. System of ophthalmology. V. XIV. Injures. St.Luis, 1972. — 618 p.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 27. Тел. (0572) 47-82-83.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 24.07.2000 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату “**Бісептол**” (табл.) виробництва “Polfa”, Польща

У хворої 20 років з гострим бронхітом після застосування в комплексній фармакотерапії (о одночасно пацієнтка отримувала бромгексин та еуфілін) бісептолу (перорально по 4 табл. на добу) на четвертий день виникло свербіння шкірних покривів, петехіальні висипи на шкірі рук та живота. Препарат був відмінений, додатково призначався діазолін і кальцію глюконат. Після проведених заходів зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Кримського відділення ДФЦ МОЗ України.

Про побічну дію препарату “**Диетимол**” (табл.) виробництва ВАТ “Фармак”

Хворому 17 років з гострим респіраторним вірусним захворюванням у комплексну фармакотерапію (одночасно пацієнт отримував нафтизин, софрадекс та антигрипін) був включений диетимол (перорально по 3 табл. на добу). На другий день після початку застосування препарату у нього виникли еритематозні висипи на шкірі тулуба та кінцівок і свербіння. Препарат був відмінений, зазначені явища зникли без наслідків. Додаткова фармакотерапія не застосовувалась.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Кримського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.