

ВПЛИВ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ НА РЕПАРАТИВНІ ПРОЦЕСИ В УМОВАХ АСЕПТИЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

Н.В.Бездітко

Національна фармацевтична академія України

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати; запалення; репарація; глюкозамін; офтальмологія

Наведені результати порівняльного експериментального вивчення впливу на процес відновлення епітелію рогівки в умовах асептичного запалення інстиляцій 20% розчину глюкозаміну гідрохлориду і сучасних протизапальних препаратів для офтальмології — очних крапель “Наклоф” (“Ciba Vision”, Франція), “Індоколір” (“Ankerpharm Gruppe”, Німеччина), “Флюкон” (“Alcon-Company”, Бельгія) і очної суспензії “Дексаметазон” (Варшавський ФЗ, Польща). Показано, що протизапальна дія глюкозаміну гідрохлориду може бути порівняна з існуючими протизапальними засобами для офтальмології. В той же час на відміну від останніх глюкозаміну гідрохлорид стимулює процеси репарації, причому позитивний вплив глюкозаміну гідрохлориду на репаративні процеси особливо чітко виявляється в умовах офтальмозапалення.

Протизапальні засоби широко застосовуються в офтальмології як при консервативному, так і при хірургічному лікуванні захворювань органу зору [19]. Одним з найбільш вагомих у клініці побічних дій протизапальних засобів для місцевого застосування є їхній негативний вплив на процеси репарації [10, 13, 16]. При запальних процесах передньої ділянки ока часто страждає рогова оболонка і розвивається кератоувеїт, що супроводжується виразкою поверхневих шарів рогівки. Персистуючий епітеліальний дефект спричиняє виразку строми рогівки, приєднання вторинної інфекції, утворення ділянок помутніння [18, 19]. Застосування нестероїдних протизапальних засобів у цій ситуації зменшує прояви запалення, але не впливає на стан епітелію рогівки, а стероїдні препарати можуть негативно впливати на епітелій [14, 20]. Тому створення лікарських засобів, які поєднують у собі протизапальну і репа-

ративну дію, є дуже актуальним для офтальмології.

У Національній фармацевтичній академії України протягом ряду років проводяться дослідження, присвячені створенню протизапальних препаратів на основі аміноцукру глюкозаміну та його похідних. Встановлено, що глюкозаміну гідрохлорид має протизапальну, анальгетичну, антиоксидантну, протиалергічну дію [4, 6, 7]. Показано, що місцево застосування глюкозаміну гідрохлориду стимулює процеси реепітелізації при поверхневих травмах рогівки [1].

Метою нашої роботи було порівняльне вивчення впливу 20% розчину глюкозаміну гідрохлориду (ГА) та існуючих протизапальних засобів для офтальмології на процес відновлення епітелію рогівки в умовах асептичного запалення.

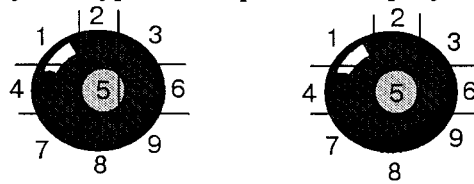
Матеріали та методи

Дослідження проведені на 28 кроликах (56 очей). Використана модифікована модель експеримен-

тального асептичного запалення ока після циклокріпексії [17]. Модель асептичного запалення поєднали з моделлю поверхневого травматичного ушкодження рогівки. Для цього через добу після циклокріпексії, коли за даними клініко-офтальмологічного обстеження чітко виявлялися ознаки офтальмозапалення, під місцевою анестезією тваринам на обох очах із усієї поверхні рогівки ножем Graefe зіскрібався епітелій. Така модифікована модель асептичного запалення відповідає кератоувеїту у людей.

Виразність запальної реакції очного яблука оцінювали в умовних балах у відповідності з раніше розробленими нами критеріями [2]. Швидкість і ступінь відновлення епітелію рогівки контролювалися 3 рази на добу за допомогою флуоресцеїнової проби з використанням кількісного методу Laroche R.R. і Campbell R.C. (1988) у нашій модифікації, яка полягала в наступному. Поверхня рогівки умовно розподілялася на 6 квадрантів. Інтенсивність забарвлення поверхні рани флуоресцеїном оцінювалася в балах:

Таблиця 1

Критерії кількісної оцінки ступеня ураження рогівки за результатами флуоресцеїнової проби

	Ліве око			Праве око		
	Зона	Інтенсивність забарвлення	Площа забарвлення	Зона	Інтенсивність забарвлення	Площа забарвлення
Інтенсивність забарвлення 0 — відсутність кольору 1 — слабе забарвлення 2 — помірне забарвлення 3 — інтенсивне забарвлення Площа забарвлення 0 — відсутність кольору 1 — 1-25% 2 — 26-50% 3 — 51-75% 4 — 76-100%	1			1		
	2			2		
	3			3		
	4			4		
	5			5		
	6			6		
	7			7		
	8			8		
	9			9		

Мінімальна кількість балів — 0

Максимальна кількість балів — 63 (для одного ока)

відсутність забарвлення — 0 балів, слабе забарвлення — 1 бал, помірне — 3 бали, інтенсивне — 4 бали. Ступінь відновлення епітелію оцінювався у відсотках у кожному квадранті: відновлення на 100-76% — 4 бали, на 75-51% — 3 бали, 26-50% — 2 бали, 0-25% — 1 бал (табл. 1).

У тварин I контрольної групи моделювалася тільки поверхнева травма рогівки, 2 групи — травма на фоні асептичного запалення. Тваринам I і 2 контрольної групи інстилювали фізіологічний розчин, 3 групи — 20% розчин глюкозаміну гідрохлориду, що готувався екстемпорально із субстанції глюкозаміну гідрохлориду фірми "Sigma" відповідно до проекту тимчасової фармакопейної статті на виробництво лікарської форми глюкозаміну гідрохлориду — розчину для ін'єкцій, дозволеного до промислового випуску в Росії (ТФС №2000/55/6) як коректора метаболізму сполучної тканини. Тварини 4 групи одержували інстиляції препарату "Наклоф" (0,1% розчин диклофенаку натрію виробництва фірми "Ciba Vision", Франція), 5 групи — "Індо-

колір" (0,1% розчин індометацину виробництва фірми "Apkerpharm Groupe", Німеччина), 6 групи — "Флюкон" (0,1% розчин флуорометолону виробництва фірми "Alcon-Souvteur", Бельгія), 7 групи — очної суспензії "Дексаметазон" (Варшавський ФЗ, Польща). Інстиляції препаратів починали через 6 годин після операції циклокріопексії, потім 3 рази на добу до повного відновлення епітелію рогівки за даними флуоресцеїнової проби.

Отримані результати оброблялися методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Ст'юдента за допомогою комп'ютерних статистичних програм [9].

Результати та їх обговорення

Результати досліджень представлені в табл. 2. Клінічні спостереження за експериментальними тваринами показали, що в I контрольній групі повне відновлення епітелію рогівки в більшості випадків наставало через 48 годин, що узгоджується з даними інших авторів [12]. Розви-

ток асептичного запалення істотно сповільнював процеси репарації. У II контрольній групі тварин ознаки офтальмозапалення (блефароспазм, світлобоязнь, слизувати виділення, ін'єкція судин передньої ділянки ока, феномен Тиндаля) починали визначатися через 6 годин після циклокріопексії, досягали максимуму на 3 добу і зберігалися до 5-6 дня. Починаючи з 5 дня, виразність ознак запалення поступово знижувалася і до 10 дня ставала мінімальною. На фоні виражених ознак запальної реакції відновлення епітелію рогівки було вкрай повільним і тільки після стихання основних ознак запалення (наприкінці 5-ї-початку 6 доби) набувало характерних для цього процесу темпів.

При застосуванні препаратів "Наклоф", "Індоколір", "Флюкон" і "Дексаметазон" виразність запальної реакції з боку ока за даними клініко-офтальмологічного обстеження була істотно меншою, ніж у контролі. Протизапальна дія починала проявлятися через 6 годин після операції і зберігалася протягом 5 днів. На 10 день

Таблиця 2

Вплив глюкозаміну гідрохлориду, нестероїдних та стероїдних протизапальних засобів на процеси реепітелізації рогівки в умовах асептичного запалення

Група тварин	Ступінь реепітелізації (бали)							Час повної реепітелізації (год)
	48 год.	3 дні	4 дні	5 днів	6 днів	7 днів	10 днів	
Контроль 1	1,25±0,8	—	—	—	—	—	—	49,5±0,98
Контроль 2	59,87±0,6	48,62±1,0	37,37±0,7	21,62±1,0	12,87±1,55	4,87±0,97	0,87±0,44	145,5±2,47
ГА	56,62±0,8 p<0,05	39,12±1,1 p<0,05	16,37±0,9 p<0,05	8,37±0,7 p<0,05	5,87±1,54 p<0,05	1,62±0,84 p<0,05	—	123,75±4,23 p<0,05
Наклоф	59,12±0,6 p>0,05 p1>0,05	44,75±1,3 p>0,05 p1<0,05	25,5±0,8 p<0,05 p1<0,05	24,12±0,5 p>0,05 p1<0,05	16,87±0,9 p>0,05 p1<0,05	6,37±0,6 p>0,05 p1<0,05	1,87±0,5 p<0,05	152,25±1,58 p>0,05 p1<0,05
Індоколір	59,37±0,6 p>0,05 p1<0,05	46,75±1,4 p>0,05 p1<0,05	26,75±0,9 p<0,05 p1<0,05	25,25±0,7 p<0,05 p1<0,05	17,37±0,9 p<0,05 p1<0,05	8,0±0,8 p<0,05 p1<0,05	3,12±0,5 p<0,05	159,75±2,52 p<0,05 p1<0,05
Флюкон	58,46±0,6 p>0,05 p1>0,05	46,62±1,4 p>0,05 p1<0,05	26,52±0,8 p<0,05 p1<0,05	24,85±0,6 p>0,05 p1<0,05	17,82±0,7 p<0,05 p1<0,05	7,22±0,7 p>0,05 p1<0,05	2,96±0,6 p<0,05	154,5±2,19 p<0,05 p1<0,05
Дексаметазон	59,62±0,7 p>0,05 p1<0,05	48,12±1,1 p>0,05 p1<0,05	27,62±1,0 p<0,05 p1<0,05	25,12±0,8 p<0,05 p1<0,05	18,50±0,7 p<0,05 p1<0,05	8,37±0,6 p<0,05 p1<0,05	3,62±0,6 p<0,05	157,5±4,05 p<0,05 p1<0,05

p — достовірність розбіжностей в порівнянні з контролем 2

p1 — достовірність розбіжностей в порівнянні з глюкозаміну гідрохлоридом

різниця між дослідними і контрольною групами не відзначалася.

Гальмування процесів запалення означеними препаратами сприяло більш ранньому початку процесу реепітелізації — на 4-5 день. Однак надалі препарат “Наклоф” не впливав на процес відновлення рогівкового епітелію, а “Індоколір”, “Флюкон” і “Дексаметазон”, починаючи з 5 дня, вірогідно уповільнювали реепітелізацію. ГА, виявляючи протизапальну дію, яка може бути порівняна з досліджуваними стандартними протизапальними засобами для офтальмології, істотно прискорював процес відновлення нормальної поверхні рогівки як у порівнянні з контролем, так і в порівнянні з усіма вивченими протизапальними препаратами. Сприятливий вплив ГА на репаративні процеси спостерігався протягом усього часу розвитку експериментального кератоувеїту.

В основі механізму протизапальної дії НПЗЗ лежить гальму-

вання синтезу циклооксигенази (ЦОГ) — ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти, що є попередником простагландинів (ПГ). У той же час з гальмуванням ЦОГ пов'язані побічні реакції, характерні для НПЗЗ, у тому числі негативний вплив на процеси репарації [11, 15, 22]. В останні роки досліджений негативний вплив НПЗЗ на синтез протеогліканів суглобового хряща [5, 8]. З огляду на той факт, що біохімічний склад протеогліканів суглобового хряща і рогівки ока дуже близький, вельми імовірно, що і при тривалому застосуванні в офтальмології можлива така небажана дія.

У роботах І.А.Зупанця доведено, що протизапальна дія глюкозаміну гідрохлориду принципово відрізняється від НПЗЗ. Механізм його дії комплексний і сполучає у собі кілька компонентів: інактивацію гістаміну в зоні запалення, стабілізацію клітинних мембран і як наслідок — перешкоду виходу медіаторів запалення, ан-

тигіалуронідазу, антипротеазну та антиоксидантну дію [4, 6]. Глюкозаміну гідрохлорид також сприяє синтезу глікозаміногліканів у рогівці ока [3], що є вигідною відмінністю від стандартних НПЗЗ, які застосовуються в офтальмології.

ВИСНОВКИ

1. Глюкозаміну гідрохлорид при місцевому застосуванні на моделі експериментального асептичного запалення ока має протизапальну дію, порівняну з існуючими протизапальними препаратами для офтальмології.

2. На відміну від існуючих протизапальних засобів для офтальмології глюкозаміну гідрохлорид стимулює процеси репарації епітелію рогівки, що особливо виражено на фоні офтальмозапалення.

3. Позитивний вплив глюкозаміну гідрохлориду на репарацію рогівки створює передумови для створення на його основі нестероїдного лікарського препарату для використання в офтальмології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бездетко Н.В. // *Вісник фармації*. — 2001. — №3. — С. 159.

2. Бездетко Н.В. //Клінічна фармація. — 2001. — Т. 5, №1. — С. 68-72.
3. Бездетко П.А., Дроговоз С.М., Зупанец І.А., Бездетко Н.В. //Офтальмол. журн. — 1994. — №4. — С. 172-175.
4. Дроговоз С.М., Зупанец І.А., Яковлева Л.В. и др. //Фармац. журн. — 1992. — №2. — С. 37-41.
5. Зупанец І.А. //Провизор. — 1998. — №19-20. — С. 42-44.
6. Зупанец І.А. Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине: Дис. ... д-ра мед. наук. — Купавна, 1993.— 90 с.
7. Зупанец І.А., Брунь Л.В. //Клінічна фармація. — 2000. — Т. 4, №4. — С. 75.
8. Каратеев Д.Е. //Клин. фармакол. и терапия. — 1998. — №7. — С. 1-6.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.И. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
10. Лоскутов И.А. //РМЖ. — 1999. — №7. — С. 7-12.
11. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). — М.: Анко, 2000. — 144 с.
12. Самойлов А.Н. Изучение влияния секрета слюны медицинской пиявки на заживление роговицы в эксперименте: VII Росс. нац. конгр. "Человек и лекарство". Тез.докл. — М., 2000. — С. 291.
13. Турищев С.И. //Фармаком. — 1996. — №4-5. — С. 25-32.
14. Dutta V., Pophal M. Ocular Pharmacology. In *Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. — San Francisco, 1998. — P. 380-450.
15. Flach A. //Ophthalmology. — 2000. — Vol. 107, №7. — P. 1224-1226.
16. Hersh P.S., Rice B.A., Baer J.C., Wells P.A. et al. //Arch. Ophthalmol. — 1990. — Vol. 108, №4. — P. 577-583.
17. Hurvitz L.M., Spaeth G.L., Zakhour I. //Ophthalmol. Surgery. — 1984. — №5. — P. 394-399.
18. Intraocular inflammation and Uveitis /Ed. N.A.Rao, H.J.Blackman, M.R.Franklin, D.Meisler, J.D.Sheppard, B.E.Chalmers. — New York: American Academy of Ophthalmology, 1997. — 204 p.
19. Kanski J.J. *Clinical Ophthalmology*. — Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994. — 514 p.
20. Kegarise J.L. Ocular Pharmacology. In "The Lippincott Manual of Primary Eye Care". — Philadelphia: J.B.Lippincott Company, 1995. — P. 35-79.
21. Laroche R.R., Campbell R.C. //Ann. Ophthalmol. — 1988. — Vol. 20, №7. — P. 274-276.
22. Pavan-Langston D., Duncel E.C. *Handbook of Ocular Drug Therapy and Ocular Side Effects of Systemic Drugs*. — Boston: Little, Brown and Co., 1991. — 345 p.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 27. Тел. (0572)47-61-15.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 14.12.2001 р.