

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КОМПОЗИЦІЇ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ НА МОДЕЛІ КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКУ

І.А.Зупанець, С.Б.Попов, І.А.Отрішко

Національна фармацевтична академія України

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби; хондропротектори; композиція глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію; карагеніновий набряк; потенціювання дії

На моделі гострого асептичного запалення, індукованого карагеніном, вивчена антиексудативна активність композицій глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію в порівнянні з активністю окремо взятих компонентів — субстанції диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлориду. Сумісне застосування глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію призводить до потенціювання фармакологічного ефекту, що проявляється в зниженні DE₅₀ композиції, розрахованої за диклофенаком натрію до 4 мг/кг (DE₅₀ субстанції диклофенаку натрію — 7,69 мг/кг). Найбільш раціональне поєднання активних речовин склало (1:8) в дозі 36 мг/кг, що підтверджувалось найвищими показниками активності. Проведені експериментальні дослідження підтверджують доцільність створення нового комбінованого лікарського засобу, оскільки введення до складу таблеток глюкозаміну гідрохлориду дозволяє зменшити лікувальну дозу диклофенаку натрію при збереженні високого рівня фармакологічної активності.

Сучасні демографічні тенденції яскраво свідчать про те, що в Україні відбувається процес “старіння нації”. Про це говорить те, що медики та фармацевти все частіше стикаються з проблемами здоров’я, які виникають у людей похилого віку. Однією з таких проблем є захворювання суглобів, перш за все, остеоартроз, який уражує майже 90% людей віком старше 60 років.

Основними лікарськими засобами, що використовуються для лікування остеоартрозу, є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та хондропротектори [5, 8].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є базисними у фармакотерапії уражень суглобів. Однак їх тривале застосування, обумовлене хронічним перебігом артрозів, призводить до прояву ряду побічних ефектів, характерних для препаратів цієї фармакологічної групи. Крім того, зніма-

ючи біль та запалення, більшість НПЗП негативно впливає на метаболізм суглобового хряща, викликаючи його подальшу деструкцію [1, 4, 12].

Вітчизняний ринок хондропротекторних препаратів дуже обмежений і представлений декількома препаратами іноземного виробництва, таких як “Алфлутоп”, “Румалон” та ін. Харчові добавки, які містять хондропротекторні компоненти, не вирішують проблеми лікування остеоартрозів, перш за все, з позицій фармацевтичної опіки (йдеться про якість компонентів, їх взаємодію, дотримання технології виробництва тощо), а також з позицій фармакоекономіки (дуже висока в порівнянні з іншими лікарськими препаратами вартість).

Таким чином, постає проблема створення вітчизняних лікарських препаратів хондропротекторної дії. Доцільним, на наш погляд,

є поєднання в одній лікарській формі протизапального та хондропротекторного компоненту, що, з одного боку, повністю відповідає патогенетично обґрунтованому напрямку терапії остеоартрозу, а з іншого — підвищує комплаєнтність, тобто готовність хворого виконувати лікарські призначення (своєчасний прийом одного препарату замість двох і т.п.). У якості протизапального компоненту для досліджуваної комбінації був обраний диклофенак натрію, який по праву можна вважати лідером у групі нестероїдних протизапальних засобів по співвідношенню клінічної ефективності, частоті виникнення побічних реакцій та вартості [10, 11]. Хондропротекторний компонент, введений до складу композиції — глюкозаміну гідрохлорид — аміноцукор, який входить до складу суглобового хряща, проявляє високу хондропротекторну активність [3, 7, 8].

Метою нашої роботи було вивчення протизапальних властиво-

Таблиця

**Антиексудативна активність субстанцій диклофенаку натрію,
глюкозаміну гідрохлориду та їх композицій**

Номер серії	Об'єкт дослідження	Доза, мг/кг	Активність субстанції, %	Активність композиції, %	
Композиція диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлориду (1:8)					
I	1.1	Диклофенак натрію	1	9,37±2,04	23,81±2,10*
	1.2	Глюкозаміну гідрохлорид	8	4,05±2,70	
II	2.1	Диклофенак натрію	4	26,93±5,70	69,24±2,31*
	2.2	Глюкозаміну гідрохлорид	32	18,48±1,97	
III	3.1	Диклофенак натрію	8	52,14±4,54	61,33±3,20
	3.2	Глюкозаміну гідрохлорид	64	28,87±3,20	
Композиція диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлориду (1:4)					
IV	4.1	Диклофенак натрію	1	9,37±2,04	14,27±3,23
	4.2	Глюкозаміну гідрохлорид	4	2,86±2,12	
V	5.1	Диклофенак натрію	4	26,93±5,70	49,91±2,68*
	5.2	Глюкозаміну гідрохлорид	16	7,58±1,74	
VI	6.1	Диклофенак натрію	8	52,14±4,54	51,24±3,51
	6.2	Глюкозаміну гідрохлорид	32	18,48±1,97	

* — достовірність відмінностей по відношенню до субстанції диклофенаку натрію ($p < 0,05$)

стей композицій глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію в порівнянні з активністю окремих компонентів.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були обрані субстанції глюкозаміну гідрохлориду ("Sigma", США), диклофенаку натрію ("Lufthansa Cargo", Німеччина) та 6 серій екстемпорально приготованих композицій із диклофенаком натрію та глюкозаміну гідрохлоридом у співвідношенні 1:8 та 1:4. Вивчення антиексудативної дії проводили на білих безпородних мишах масою 18-22 г на моделі гострого асептичного запалення, індукованого карагенином ("Sigma", США) [2]. Досліджувані субстанції вводили однократно перорально за 1 год. до субплантарного введення 0,05 мл 1% розчину карагенину в дозах 1 мг/кг, 4 мг/кг та 8 мг/кг (диклофенак натрію). Глюкозаміну гідрохлорид вводили у дозах, які відповідають досліджуваним дозам диклофенаку натрію в екстемпоральних сумішах, що склали у композиції (1:8) 8, 32 та 64 мг/кг; у композиції (1:4) — 4, 16 та 32 мг/кг відповідно. Також окремо проводилося вивчення про-

тизапальних властивостей 6 серій композицій. Через 3 год. тварин виводили з досліду (з дотриманням міжнародних біоетичних вимог роботи з тваринами). Антиексудативну активність досліджуваних субстанцій і композицій визначали за різницею маси набряклих і ненабряклих задніх кінцівок, ампутованих на рівні та-зостегнового суглоба.

Активність досліджуваних об'єктів розраховували за формулою:

$$A = 100\% - \frac{(M_{нд} - M_{зд}) \times 100}{M_{нк} - M_{зк}}$$

де: A — антиексудативна активність, %;

$M_{нд}$ — маса набряклої кінцівки в досліді;

$M_{зд}$ — маса здорової кінцівки в досліді;

$M_{нк}$ — маса набряклої кінцівки в контролі;

$M_{зк}$ — маса здорової кінцівки в контролі.

В усіх випадках маса кінцівки виражається в мг.

Одержані результати оброблялись методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Ст'юдента за допомогою комп'ютерних програм [6].

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів серій дослідів, наведених в табл., показує, що сумісне введення глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію в ряді серій призводить до посилення протизапального ефекту.

Так, при комбінованому введенні диклофенаку натрію в дозі 1 мг/кг в поєднанні з глюкозаміну гідрохлоридом в дозі 8 мг/кг (серія I) спостерігалось достовірне посилення ефекту за рахунок потенціювання дії: $I > 1.1. + 1.2.$

Найбільш раціональне поєднання диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом відмічене в II експериментальній серії дослідів при сумісному введенні диклофенаку натрію в дозі 4 мг/кг і глюкозаміну гідрохлориду — 32 мг/кг. В даному випадку спостерігалось суттєве потенціювання ефекту: $II > 2.1. + 2.2.$ Така комбінація відібрана нами для проведення подальших досліджень.

При введенні диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг, глюкозаміну гідрохлориду у дозі 64 мг/кг (серія III) відмічене підсилення протизапальної дії можна інтерпре-

тувати як підсумовування фармакологічного ефекту: 3.1.; 3.2.<III <3.1.+3.2. Проте активність композиції в такій дозі достовірно не відрізнялася від активності композиції II експериментальної серії.

При аналізі змін протизапальної активності композицій у співвідношенні (1:4) в серіях IV-VI достовірно потенціювання фармакологічного ефекту відмічене в V серії експерименту: $V > 5.1.+5.2.$ В VI серії експерименту активність залишалася без змін і була на одному рівні з активністю композиції V серії.

Результати даної роботи показують, що сумісне застосування глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію призводить до потенціювання фармакологічного ефекту, що проявляється в зниженні DE₅₀ композиції, розрахованої за диклофенаком натрію до 4 мг/кг (DE₅₀ субстанції дикло-

фенаку натрію — 7,69 мг/кг). Найбільш раціональне поєднання активних речовин склало (1:8) в дозі 36 мг/кг, що підтверджувалося найвищими показниками активності.

Результати проведених експериментальних досліджень дозволяють зробити перерахунки доз з урахуванням коефіцієнту видової чутливості тварин і людини та надати поради технологам щодо вмісту активних субстанцій у лікарській формі [9].

Оскільки перебіг артрозів вимагає тривалого медикаментозного лікування, у якості лікарської форми нами запропоновані таблетки.

Таким чином, одержані експериментальні дані свідчать про доцільність створення комбінованої лікарської форми у вигляді таблеток із диклофенаком натрію та глюкозаміну гідрохлоридом, ос-

кільки їх сумісне застосування дозволяє вдвічі знизити ефективну дозу диклофенаку натрію, а отже і знизити ризик розвитку негативних ускладнень терапії і в той же час забезпечити високий рівень антиексудативної активності.

ВИСНОВКИ

1. Композиція глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію є раціональною та патогенетично обгрунтованою.

2. Комбіноване застосування глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію призводить до посилення протизапального ефекту, що дозволяє знизити дозу диклофенаку натрію при збереженні високого рівня фармакологічної активності.

3. Відібрана композиція є перспективною щодо подальших технологічних та фармакологічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гребенева Л.С., Басонова С.В., Цветкова Л.И. //Клиническая медицина. — 1997. — №5. — С. 42-45.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / Метод. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова — К: Авіценна, 2001. — С. 292-306.
3. Дрововоз С.М., Зупанець І.А., Яковлева Л.В. та ін. //Фармац. журнал. — 1992. — №2. — С. 37-41.
4. Зупанець І.А., Зіненко Т.М. //Вісник фармації. — 1994. — №3-4. — С. 149-154.
5. Зупанець І.А., Худяк Ю.О., Шаповалова Т.М., Побел А.М. //Клінічна фармація. — 1997. — Т. 1, №1. — С. 14-17.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
7. Мохорт М.А., Чайка Л.О. //Фармакол. вісник. — 1997. — №6. — С. 17-23.
8. Остеоартроз. Консервативна терапія / За ред. М.О. Коржа, Н.В. Дедух, І.А. Зупанця. — Х.: Прапор, 1999. — 336 с.
9. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. //Докл. АН СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
10. Чекман І.С., Казак Л.І. //Фармакол. вісник. — 1999. — Т. 36, №2. — С. 152-120.
11. Berger R.G. //J. of the Amer. Acad. of Orthopedic Surgeons. — 1994. — Vol. 2, №5. — P. 255-260.
12. Huskinson E.C., Berry H., Gishen P. et al. //J. Rheumatol. — 1995 — №22. — P. 1941-1946.

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

Надійшла до редакції 10.06.2002 р.