

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА РІЗНИХ МОДЕЛЯХ ПАТОЛОГІЇ ОКА

Н.В.Бездітко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид; очні хвороби; лікування

Запальні захворювання очей складають 30% офтальмопатології, а запальний компонент присутній у 90% всіх очних захворювань. У той же час в Україні зареєстрований тільки один НПЗЗ в очних краплях. У роботі наведені результати фармакологічного вивчення ендogenous метаболіту організму людини аміноцукру глюкозаміну, який входить до складу цілого ряду структур ока. На різних моделях очної патології (лінійного проникаючого поранення рогівки, асептичного запалення ока після циклокріопексії та хімічних опіків різного ступеня важкості) досліджено протизапальну, репаративну дію глюкозаміну гідрохлориду (ГА) в тканинах ока при місцевому призначенні у вигляді інстиляцій в кон'юнктивальну порожнину, його вплив на вміст ендogenous N-ацетилглюкозаміну та синтез колагену і глікозаміногліканів (ГАГ). Встановлено, що при експериментальних деструктивно-запальних захворюваннях ока спостерігається достовірне зниження вмісту ендogenous N-ацетилглюкозаміну в його тканинах. Інстиляції 20% розчину ГА мають протизапальну та кератопротекторну дію, стимулюють процеси репарації. Позитивний вплив ГА на клінічний перебіг супроводжується нормалізацією рівня ендogenous ацетилглюкозаміну в уражених тканинах ока, стимуляцією синтезу ГАГ і колагену. Подібний комплекс фармакологічної активності дозволяє розглядати ГА як перспективний лікарський засіб для лікування деструктивно-запальних захворювань ока.

До останнього часу в Україні в очних лікарських формах випускалося тільки 16 препаратів, що належать всього до 5 фармакотерапевтичних груп, серед яких цілком відсутні протизапальні засоби [3, 5]. Асортимент нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) для офтальмології закордонного виробництва також вкрай обмежений — зареєстрований лише 1 препарат (“Наклоф” фірми “Ciba Vision”). Існуючі НПЗЗ із традиційним механізмом дії, пов'язаним із пригніченням ЦОГ-залежного синтезу простагландинів, можуть викликати НПЗЗ-гастропатії, порушення функції нирок [10, 11], а при місцевому застосуванні в офтальмологічних хворих — гальмування репараційних процесів [9, 12, 14, 15, 16]. Зазначене обумовлює актуальність проблеми створення вітчизняних високоефективних і безпечних протизапальних засобів для офтальмології. Перспективним напрям-

ком вирішення цієї проблеми є розробка лікарських препаратів на основі природних метаболітів. У цьому плані заслуговує на увагу аміносахар D-(+)-глюкозамін. Встановлено, що глюкозаміну гідрохлорид (ГА) стабілізує лізосомальні мембрани, стимулює функцію кори надниркових залоз, синтез білка, має протизапальну, гепато-, кардіо- та хондропротекторну активність [1]. Як структурний компонент ГА входить до складу глікозаміногліканів (ГАГ) сполучної тканини, похідними якої є рогівка, склоподібне тіло, склера, кришталик [6, 7]. Багатогранна фармакологічна активність ГА і його близькість до біохімічного складу декількох структур ока були підставою для вивчення можливості застосування ГА при патології органа зору.

Метою роботи було фармакологічне вивчення впливу ГА на клінічний перебіг, виразність запальної реакції, репаративні і ме-

таболічні процеси в тканинах ока на різних моделях неінфекційної деструктивно-запальної офтальмологічної патології.

Матеріали та методи

Фармакологічне вивчення впливу ГА на перебіг неінфекційних деструктивно-запальних захворювань ока проведено на кролях на моделях лінійного проникаючого поранення рогівки, асептичного запалення ока після циклокріопексії, що відповідає уведенню у людей [13], хімічних опіків різного ступеня важкості. Хімічні опіки центральної зони рогівки легкого ступеня викликали нанесенням 10% розчину оцтової кислоти і 0,05% розчину їдкого натру з експозицією 5 с, середнього ступеня важкості — 1% розчином їдкого натру і 20% розчином оцтової кислоти з експозицією 5 с. На всіх моделях тваринам досліджуваної групи вводили 20% розчин ГА по 1 краплі 3 рази на добу. Тварини контрольної групи одержували фізіологічний розчин у тому ж режимі введення. Для

Вплив глюкозаміну гідрохлориду на клінічні ознаки запалення та репаративні процеси при пошкодженнях ока (n=48)

Група тварин		Виразність клінічних проявів запальної реакції ока на пошкодження (бали)			Час повної реепітелізації (год)
		1 день	3 дні	5 днів	
Асептичне запалення	Контроль	11,2±0,4	14,2±0,3	11,3±0,4	—
	ГА	8,8±0,3 p<0,05	10,7±0,4 p<0,05	8,4±0,2 p<0,05	—
Проникаюче поранення	Контроль	7,7±0,3	5,2±0,4	3,6±0,4	43,5±2,2
	ГА	5,4±0,3 p<0,05	2,4±0,2 p<0,05	0,4±0,2 p<0,05	26,2±1,1 p<0,05
Хімічні опіки	Контроль	18,7±0,3	18,2±0,4	17,6±0,4	158,5±4,2
	ГА	18,4±0,3 p>0,05	15,3±0,2 p<0,05	12,4±0,2 p<0,05	126,2±3,1 p<0,05

Примітка. p — достовірність розбіжностей у порівнянні з контрольними тваринами

оцінки стану органа зору кролів при експериментальній патології використовували клінічні офтальмологічні методики: огляд при бічному освітленні, огляд у минаючому світлі, офтальмоскопію, біомікроскопію, вітальне пофарбування рогівки розчином флюоресцеїну з оглядом у білому і синьому світлі, визначення внутрішньочного тиску методом апланатичної тонометрії. Сумарну оцінку ступеня пошкодження і запальної реакції з боку ока здійснювали в балах на підставі критеріїв, прийнятих у клінічній офтальмології [4]. Дані клініко-офтальмологічного обстеження верифікували за допомогою гістоморфологічних та гістохімічних методів. Для аналізу макромолекул глікозаміногліканів та колагену були поставлені гістохімічні топооптичні реакції з піросирусом червоним та толуїдиновим синім, які дозволяють шляхом кількісної оцінки величини рефракції (подвійної променезаломлюваності) у поляризаційному світлі судити про кількісний вміст та орієнтаційну упорядкованість цих макромолекул [8]. Вміст ендogenous N-ацетилглюкозаміну (N-ацГА) у тканинах ока і сироватці крові визначався методом, заснованим на взаємодії гексозамінових сполук з п-диметиламінобензальдегідом у спиртовому середовищі [2].

Результати та їх обговорення

Після моделювання експериментального увеїту ознаки запаль-

ної реакції визначалися через 6 год у вигляді вираженої кон'юнктивальної та помірної перилімбальної ін'єкції, ін'єкції судин райдужки та появою ексудату в передній камері, підвищенням ВОТ на 5-10% від вихідного рівня. Через добу після моделювання патології інтенсивність прояву запальної реакції зросла. Найбільш виражені зміни мали місце на третю добу: значна змішана ін'єкція судин, набряк і преципітати на задній поверхні рогівки, інфільтрати в склоподібному тілі (29,2%), виразна ін'єкція судин райдужки і значний ексудат в передній камері у більшості очей, підвищення ВОТ понад 30% від вихідного рівня. Починаючи з 5 доби, ознаки запалення поступово зменшувались і через 10 днів ставали мінімальними.

Місцеве призначення 20% розчину ГА вірогідно зменшувало виразність запальної реакції в порівнянні з контролем. Протизапальна дія ГА спостерігалась вже через 6 год після моделювання патології. Менш вираженою була ін'єкція кон'юнктивальних і лімбальних судин, ексудат у передній камері містив менше білка і клітинних елементів, про що свідчив ступінь виразності феномена Тиндала. На третю добу у період максимальних клінічних проявів запалення тканин ока різниця між контрольною групою і тваринами, що одержували інстиляції ГА, була найбільш виразною. Якщо в контрольній групі в більшості тварин спостерігалась знач-

на змішана ін'єкція судин, то на тлі інстиляцій ГА вона в половині випадків була лише помірною. У всіх тварин меншим був набряк рогівки, преципітати відзначені тільки в 2 випадках. Про більшу збереженість бар'єра крові — водяниста волога в більшості тварин свідчили значно менше виражені ознаки ексудації і достовірно більш низькі цифри ВОТ. Зазначені розбіжності зберігалися протягом 5 днів. Пізніше різниця між дослідною і контрольною групою поступово зменшувалася і до 10 дня була незначною (табл.).

Протизапальна дія ГА відзначена також на моделях проникаючого поранення рогівки та хімічних опіків. У тварин із проникаючим лінійним пораненням рогівки через 6 годин відзначалися ознаки запальної реакції ока у відповідь на ушкодження у вигляді блефароспазму, світлобоязні, кон'юнктивальної та перилімбальної ін'єкції судин, помірного виділення слизу, набряку рогівки та зниження її прозорості в області рани. Протягом трьох діб істотної динаміки клінічної картини не визначалося, потім ознаки запалення поступово зменшувалися та нівелювалися до кінця сьомої доби. Відновлення епітелію в зоні дефекту закінчувалося в більшості випадків через 48 годин. При мікроскопії з морфометрією визначався широкий рановий канал, покритий стовщеним недиференційованим епітелієм і заповнений численними клітинами фібропластичного ряду. Колагенові волок-

на цілком втрачали свою упорядкованість. ГАГ у зоні ранового каналу визначалися у вкрай обмеженій кількості, а у ділянках, наближених до зони пошкодження, метахромазія ГАГ була різко зниженою. Загалом, репаративний процес характеризувався як слабо виражений.

На тлі інстиляцій ГА ознаки запальної реакції відзначалися тільки протягом першої доби після поранення. Вірогідно швидше наставала повна реепітелізація рани (табл.). При гістологічному дослідженні ширина ранового каналу була вірогідно меншою, ніж у контролі. Пучки новостворених колагенових волокон розташовувалися паралельно основному масиву волокон строми, значно меншою була деструкція колагену в зоні, розташованій поблизу рани. Вміст ГАГ у зоні ранового каналу і безпосередньо наближених до нього ділянках перевищував контроль у 2,2 рази. Таким чином, поряд із протизапальною дією на даній моделі ГА виявив також репаративну та кератопротекторну дію, сприяв підвищенню вмісту ГАГ у стромі рогівки, що має важливе практичне значення.

При моделюванні хімічних опіків, як і на інших моделях, ГА проявляв виражений позитивний вплив на клінічний перебіг і процес відновлення дефекту тканин переднього відрізка ока. Клінічні дані цілком підтверджувалися результатами морфологічних і гістохімічних досліджень. Вміст ГАГ у рогівці ока тварин після хімічних опіків середньої важко-

сті на тлі інстиляцій ГА був в 2,4 рази вищим, ніж у контролі.

Визначення ендogenous N-ацГА в структурах ока контрольних тварин показало, що розвиток експериментальної деструктивно-запальної патології супроводжується зниженням вмісту N-ацГА в рогівці, склері та райдужці. У період максимально виражених клінічних проявів запальної реакції ока у відповідь на пошкодження (відповідно в першу добу після проникаючого поранення, на 3 день при увеїті та хімічних опіках середньої важкості) визначався досить тісний зв'язок між ступенем виразності запальних явищ і рівнем N-ацГА в рогівці та склері (коефіцієнт рангової кореляції за Спірменом відповідно $r=-0,68$ і $r=-0,60$ при травмі, $r=-0,72$ і $r=-0,63$ при увеїті та $r=-0,78$ і $r=-0,67$ при опіках; $p<0,05$).

На тлі інстиляцій ГА при травмі та увеїті зниження рівня ендogenous N-ацГА визначалося тільки в рогівці; у склері і райдужці його вміст не мав суттєвих розбіжностей з інтактними тваринами, а при опіках був достовірно вище, ніж у контролі.

Таким чином, на всіх моделях неінфекційної деструктивно-запальної патології ока ГА виявив виражену протизапальну, репаративну та кератопротекторну дію.

Проведене дослідження також показало, що незалежно від характеру ушкоджень деструкція тканин переднього відрізка ока супроводжується зниженням вмісту ендogenous N-ацГА. Інстиляції екзогенного ГА сприяють нормалізації рівня ендogenous N-ацГА.

Поповнюючи вміст ендogenous аміноцукру ГА нормалізує обмінні процеси в глікозаміноглікановому матриксі, знижує процес деструкції і стимулює синтез колагену, сприяє орієнтаційній упорядкованості новоутворених колагенових волокон.

ВИСНОВКИ

1. При експериментальних деструктивно-запальних захворюваннях ока визначається достовірно зниження вмісту ендogenous N-ацетилглюкозаміну в його тканинах, більше за все — в рогівці і склері (відповідно в 1,3 та 1,2 рази при увеїті; в 1,2 та 1,1 рази при проникаючому пораненні; в 1,5 та 1,2 рази при хімічних опіках середньої важкості). Виразність динаміки ендogenous N-ацетилглюкозаміну у значній мірі відбиває ступінь деструкції тканин ока. Рівень ендogenous N-ацетилглюкозаміну в рогівці та склері ока корелює з виразністю клінічних проявів запальної реакції ока у відповідь на пошкодження.

2. При експериментальній неінфекційній деструктивно-запальній патології ока інстиляції 20% розчину ГА чинять протизапальну та кератопротекторну дію, стимулюють процеси репарації. Позитивний вплив ГА на клінічний плин супроводжується нормалізацією рівня ендogenous ацетилглюкозаміну в уражених тканинах ока, стимуляцією синтезу ГАГ і колагену.

3. Результати дослідження дозволяють розглядати ГА як перспективний лікарський засіб для лікування деструктивно-запальних захворювань переднього відрізка ока.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зупанець І.А., Бездетко Н.В., Попов С.Б., Отришко І.А. Динаміка фармакологічних досліджень по изучению аминсахара глюкозамина — потенциального противовоспалительного, репаративного и хондропротекторного средства //Матер. Междунар. конф. "Динаміка наукових досліджень". — Днепропетровск, 2002. — С. 49-50.
2. Зупанець І.А., Дроговоз С.М., Плющ С.І. и др. Метод определения N-ацетилглюкозамина в биологическом материале: Информац. письмо "Фармація". — Х., 1996. — Вып. 3. — 4 с.
3. Компендиум 2003 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2003. — 1388 с.
4. Логай І.М., Леус Н.Ф., Георгиев Д. и др. //Офтальмол. журн. — 2001. — №3. — С. 85-92.
5. Харитонов А. //Doctor. — 2002. — №1. — С. 91-92.

6. Anderson R.E. *Biochemistry and Metabolism of the Eye*. In "Fundamentals and principles of ophthalmology". — San Francisco, 1998. — P. 303-380.
7. Barclay T.S., Tsourounis C., McCart G.M. // *Ann. Pharmacother.* — 1998. — Vol. 32, №5. — P. 574-579.
8. Constantine V.S., Mowry R.W. // *J. Invest. Derm.* — 1968. — №50. — P. 419-423.
9. Flach A. // *Ophthalmology.* — 2000. — Vol. 107, №7. — P. 1224-1226.
10. Graham D.Y., Agrawal N.M., Campbell D.R. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 169-178.
11. Hawkey C.I., Langman M.J. // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 131-137.
12. Herbert E., Batterbury M. // *Eye News.* — 2000. — Vol. 6, №5. — P. 6-16.
13. Hurvitz L.M., Spaeth G.L., Zakhour I. // *Ophthalmol. Surg.* — 1994. — №5. — P. 394-399.
14. Kaji Y., Amano S., Oshika T. et al. // *J. Cataract. Refract. Surg.* — 2000. — Vol. 26, №3. — P. 426-431.
15. Lin J.C., Rapuano C.J., Laibson P.R. et al. // *Arch. Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 118, №8. — P. 1129-1132.
16. Price F.W. // *J. Cataract Refract Surg.* — 2000. — Vol. 26, №9. — P. 1263-1265.
17. Szucs P.A., Nashed A.H., Allegra J.R., Eskin B. // *Ann. Emerg. Med.* — 2000. — Vol. 35, №2. — P. 131-137.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-69.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 19.09.2005 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату **"Цефтріаксон-БХФЗ"** (пор. д/ін. по 1 г у фл.) виробництва ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"

Хворій (36 років) з діагнозом правобічна нижньочасткова позагоспітальна пневмонія був призначений у комплексній фармакотерапії (одночасно приймала сульфокамфокаїн, вітамін С, амброксол) препарат "Цефтріаксон-БХФЗ" (по 1 г 2 раз на добу). Через п'ять днів після початку прийому препарату у хворої з'явилися висипання на тілі за типом кропив'янки з набряковим синдромом. Цефтріаксон-БХФЗ, сульфокамфокаїн та вітаміни були відмінені. Була призначена медикаментозна терапія супрастином, преднізолоном, активованим вугіллям. Зазначені явища минули без наслідків.

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

Інформація надійшла від Закарпатського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **"Унітіол"** (р-н д/ін. 5% по 5 мл в амп.) виробництва "Chemical & Pharmaceutical Joint Stock Company "Oktyabr", Російська Федерація

Хворому (47 років) з діагнозом гострий гломерулонефрит, нефротичний синдром з метою дезінтоксикації був призначений унітіол (внутрішньом'язово по 5 мл 1 раз на добу). В перший день після застосування препарату у хворого з'явилися свербіж шкіри, висипання на шкірі рук, ніг, живота, спини у вигляді кропив'янки — алергічний дерматит. Одночасно одержував лазикс, еуфілін, еналаприл, рибоксин. Унітіол було відмінено. Для корекції стану пацієнта було призначено преднізолон. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків. Хворий виписаний з лікарні з покращенням.

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

Інформація надійшла від Тернопільського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.