

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ІБУПРОФЕНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ВІНБОРОНОМ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ В ЩУРІВ

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ІБУПРОФЕНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ВІНБОРОНОМ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ В ЩУРІВ – Експериментально встановлено, що комбінації ібупрофену з вінбороном характерна більша за величиною протизапальна та знеболювальна дія при ад'ювантному артриті у щурів, ніж при монотерапії вказаним антифлогістиком, за рахунок потенціювання фармакологічних ефектів обох препаратів. Крім того, зазначена комбінація сприяє підвищенню безпечності ібупрофену.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОВОПАЛИТЕЛЬНОЇ І ОБЕЗБОЛІВАЮЩОЇ АКТИВНОСТІ ІБУПРОФЕНА І ЕГО КОМБІНАЦІЇ С ВІНБОРОНОМ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ У КРИС – Експериментально встановлено, що комбінації ібупрофену з вінбороном характерне більше по величині протизапальне і обезболювальне дія при ад'ювантному артриті у крыс, чем при монотерапії вказаним антифлогістиком, благодаря потенцированию фармакологических эффектов обоих препаратов. Кроме того, указанная комбинация способствует повышению безопасности ибупрофена.

CHARACTERISTICS OF ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC ACTIVITY OF IBUPROFEN AND ITS COMBINATION WITH VINBORON ON THE MODEL OF ADJUVANT ARTHRITIS IN RATS – There was experimentally found that the combination of ibuprofen and vinboron inherent larger in size inflammatory and analgesic action in adjuvant arthritis in rats than monotherapy specified non-steroidal anti-inflammatory drug, through potentiation of the pharmacological effects of both drugs. Also it was mentioned that combination improves safety of ibuprofen.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, ад'ювантний артрит, ібупрофен, вінборон, протизапальна активність, знеболювальна активність.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, адьювантный артрит, ибупрофен, винборон, противовоспалительная активность, обезболюющая активность.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drug, adjuvant arthritis, ibuprofen, vinboron, anti-inflammatory activity, analgesic activity.

ВСТУП Відомо, що нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) володіють протизапальною дією широкого спектра – вони здатні зменшувати прояв запальної реакції будь-якої етіології, локалізації та будь-якого характеру перебігу, пригнічуючи як процеси ексудації при гострому запаленні, так і проліферативну активність фібробластів при хронічному запаленні [7, 25, 26]. Розвиток запального процесу зумовлюється медіаторами, вільними радикалами та пероксидами, місцевою гіпоксією, ацидозом та підвищенням осмотичного й онкотичного тиску у вогнищі патологічного процесу. Вивільнення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинних мембран та її подальше перетворення за циклооксигеназним чи ліпооксигеназним шляхом виступає основним компонентом патогенезу запалення. Саме здатність порушувати каскад арахідонової кислоти шляхом інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ) зумовлює протизапальну дію всіх НПЗЗ [3, 5, 7, 9].

Проте для всіх представників зазначеного класу лікарських засобів є характерними так звані клас-

специфічні побічні ефекти. Вони безпосередньо пов'язані з основним механізмом дії НПЗЗ, а саме, з пригніченням синтезу простагландинів із цитопротекторними властивостями і виникненням внаслідок цього улцерогенності [8, 10, 14, 16, 17, 24, 27, 28]. Тому одним із актуальних завдань фармакотерапії НПЗЗ є підвищення їх безпечності.

Серед існуючих НПЗЗ нашу увагу привернув ібупрофен. На нашу думку, комбіноване застосування ібупрофену з вінбороном – новим вітчизняним спазмолітиком із політропними фармакологічними властивостями дозволить покращити профіль безпечності вказаного нестероїдного антифлогістика та підвищить його ефективність [1, 21, 29].

Метою роботи було дати порівняльну оцінку лікувальної дії ібупрофену та його комбінації з вінбороном при ад'ювантному артриті у щурів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на 28 статевозрілих щурах-самцях, яких поділили на 4 групи: перша – інтактні щури (n=7), друга – щури зі змодельованим АА без лікування (контроль), третя – щури з АА (n=7), ліковані ібупрофеном (218 мг/кг, внутрішньошкірно), четверта – щури з АА (n=7), ліковані ібупрофеном внутрішньошкірно (218 мг/кг) в комбінації з вінбороном (11 мг/кг, внутрішньошкірно). Вінборон, розчинений у 0,9 % розчині NaCl, вводили за 60 хв до введення ібупрофену. Ібупрофен вводили внутрішньошлунково у вигляді завису на 3 % крохмальному слизі двічі на добу (109 мг/кг на один прийом). Вказані препарати застосовували в середньотерапевтичних дозах для людини, запозичених з літератури [13, 29]. Перерахунок препаратів з дози людини на щурів здійснювали із використанням коефіцієнта видової чутливості за Ю. Р. Риболовцевим [19].

АА моделювали шляхом субплантарного введення повного ад'юванту Фрейнда в задню праву лапку з розрахунку 0,1 мл на щура ("Доклінічні дослідження" за ред. О. В. Стефанова, 2002). День введення ад'юванту вважали як "0" день експерименту. Максимальний прояв місцевої запальної реакції, яка супроводжувалась значним збільшенням об'єму кінцівки, визначався на 12–14 добу [6, 30], далі активність запального процесу поступово зменшувалась. Лікування АА проводилось з 14 по 28 день шляхом внутрішньошлункового введення досліджуваних препаратів. Початок введення лікарських засобів відповідав максимальній запальній реакції. Оцінку ефективності лікування проводили на 28 добу експерименту [20, 22, 25, 30].

Розвиток запальної реакції оцінювали за динамікою товщини лапки, яку вимірювали за допомогою механічного онкометра за О. С. Захаревським [18, 30]. Дослідження проводили до введення ад'юванту (1 доба), на 14 та 28 доби експерименту.

Анагетичну активність оцінювали за значенням порогу больової чутливості. Больову реакцію викли-

кали шляхом електроімпульсного подразнення слизової оболонки прямої кишки від лабораторного електроімпульсного стимулятора ЕСЛ-1.

Протягом дослідження контролювали динаміку маси тіла та показники летальності щурів у кожній групі.

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента на комп'ютері за допомогою програм "MS Excel 2007". Достовірними вважали зміни при рівні вірогідності 95 % ($p \leq 0,05$) [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Проведене дослідження показало (табл. 1), що введення повного ад'юванту Фрейнда тваринам контрольної групи призвело до розвитку вираженої запальної реакції, на що вказувало зростання товщини лапки на 68,5 % на 14 добу експерименту відносно початкового показника (1 день). На 28 день у контрольній групі відмічалось незначне зменшення запальної реакції на 6,2 % відносно 14 дня експерименту.

У третій групі (АА, лікований ібупрофеном) про розвиток запальної реакції свідчило статистично вірогідне збільшення на 14 добу товщини пошкодженої кінцівки на 72,4 % відносно початкового показника. Однак на 28 добу експерименту введення ібупрофену тваринам даної групи привело до значного зменшення запальної реакції в пошкодженій кінцівці на 29,6 % відносно 14 дня експерименту. Крім того, про виражену протизапальну активність ібупрофену свідчило статистично вірогідне зменшення запаль-

ної реакції в пошкодженій кінцівці порівняно з контрольною групою (на 23,4 %) у ті ж терміни лікування (28 день). Це вказує на виражену протизапальну активність вказаного нестероїдного антифлогістика, що зіставляється з літературними даними [12, 13, 23].

Лікування АА комбінацією ібупрофену з вінбороном привело до ще більш вираженої протизапальної дії обох препаратів. Про це свідчила більш виражена динаміка протизапальної дії ібупрофену в комбінації з вінбороном у пошкодженій кінцівці на 28 добу лікування, порівняно з 14 днем, а саме, відмічалось зменшення товщини пошкодженої кінцівки на 35,9 %. Крім того, ми встановили, що товщина лапки у щурів досліджуваної групи статистично вірогідно зменшилась на 6,3 % відносно монотерапії ібупрофеном та відносно контрольної групи на 29,7 % в той самий термін лікування (28 день). Це свідчить про високу протизапальну активність вінборону та показує доцільність включення його до складу комплексної терапії ібупрофеном у лікуванні хронічних дегенеративних захворювань сполучної тканини з метою потенціювання протизапальної активності обох препаратів.

Разом із дослідженням протизапальної активності препаратів ми визначали їх анальгетичну дію (табл. 2) за динамікою ПБЧ. Так, встановили, що введення повного ад'юванту Фрейнда тваринам контрольної групи привело до статистично вірогідного зменшення ПБЧ на 14 добу експерименту на 18,6 %, а на 28 добу – на 24,6 % відносно початкового показника.

Таблиця 1. Вплив ібупрофену та його комбінації з вінбороном на величину набряку пошкодженої кінцівки у щурів з АА ($M \pm m$, $n=7$)

Умова досліджу	n	Товщина кінцівки, мм			Летальність
		1 день початковий показник (до моделювання АА)	14 день (% відносно 1 дня)	28 день (% відносно 14 дня)	
I група Інтакт	7	4,23±0,09	4,47±0,11 (+5,7 %)	4,64±0,12 (+3,8 %)	–
II група (АА) Контроль	7	5,17±0,26	8,71±0,28 ^{o*} (+68,5 %)	8,17±0,38 ^{o*} (-6,2 %)	–
III група АА + ібупрофен	7	4,71±0,15*	8,13±0,07* (+72,4 %)	5,72±0,07* (-29,6 %)	2 (28,6 %)
IV група АА + ібупрофен + Вінборон	7	4,57±0,24*	7,96±0,18 [#] (+74,1 %)	5,10±0,12 [#] (-35,9 %)	–

Примітки: 1) ^o – $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин;

2) * – $p \leq 0,05$ відносно контрольних тварин;

3) # – $p \leq 0,05$ відносно монотерапії ібупрофеном.

Таблиця 2. Вплив досліджуваних лікарських засобів на величину ПБЧ у щурів з АА ($M \pm m$, $n=7$)

Умова досліджу	n	Величина ПБЧ, мВ		
		1 день початковий показник (до моделювання АА)	14 день (% відносно 1 дня)	28 день (% відносно 1 дня)
I група Інтакт	7	5,59±0,39	5,60±0,37 (+0,3%)	5,57±0,46 (-0,3 %)
II група (АА) Контроль	7	6,16±0,38	5,01±0,34 ^{o*} (-18,6%)	4,64±0,18 ^{o*} (-24,6%)
III група АА + ібупрофен	7	5,97±0,59*	5,09±0,63* (-14,8%)	6,92±0,47* (+15,9%)
IV група АА + ібупрофен + Вінборон	7	5,54±0,58*	4,31±0,34 [#] (-22,2%)	7,71±0,77 [#] (+39,2%)

Примітки: 1) ^o – $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин;

2) * – $p \leq 0,05$ відносно контрольних тварин;

3) # – $p \leq 0,05$ відносно монотерапії ібупрофеном.

Подібна картина на 14 добу експерименту відмічалась у третій групі тварин (АА, лікований ібупрофеном), де показник ПБЧ статистично вірогідно зменшився відносно початкової величини на 14,8 %. Однак лікування тварин третьої групи, починаючи з 14 доби ібупрофеном, призвело до статистично вірогідного збільшення ПБЧ на 28 добу експерименту на 15,9 % відносно початкового рівня. Отримані результати відповідають літературним даним про виражену анагетичну активність ібупрофену в лікуванні хронічних дегенеративних захворювань сполучної тканини [13, 15].

Однак найвираженіші зміни ПБЧ відмічались в групі тварин, лікованих комбінацією ібупрофену з вінбороном, починаючи з 14 доби експерименту. Так, ми встановили, що на 28 добу експерименту зростання ПБЧ в досліджуваній групі статистично вірогідно перевищувало на 23,3 % аналогічні показники при монотерапії ібупрофеном і становило відповідно 39,2 %. Це говорить про здатність вінборону потенціювати анагетичний ефект ібупрофену за рахунок наявності у нього протизапальної, знеболювальної та спазмолітичної активності [16, 21, 29].

У ході проведеного дослідження ми виявили два випадки летальності на 21 та 22 доби експерименту в групі монотерапії ібупрофеном, внаслідок перфорації виразкових дефектів слизової оболонки шлунка. В групі комбінованого застосування ібупрофену та вінборону загибелі тварин не відмічалось.

ВИСНОВКИ Оцінюючи результати проведеного дослідження, можна зробити висновок, що комбінації ібупрофену з вінбороном характерна більша за величиною протизапальна та знеболювальна дія при ад'ювантному артриті у щурів, ніж при монотерапії вказаним антифлогістиком. На це вказувало на зменшення товщини пошкодженої кінцівки та зростання порогу больової чутливості, завдяки потенціюванню фармакологічних ефектів обох препаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гордієнко В. В. Зміни показників екскреторної функції нирок у щурів під впливом вінборону / В. В. Гордієнко, Р. Б. Косуба // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. XIII, № 2. – С. 47–51.
2. Дрогозов С. М. Побочное действие лекарств (логика безопасности лекарств) : учебник-справочник / Минздрав Украины, Нац. фармац. ун-т ; ред. С. М. Дрогозов. – Харьков : СИМ, 2010. – 480 с.
3. Жураховская Д. В. Обоснование методического подхода к исследованию рациональности использования нестероидных противовоспалительных препаратов : дисс. ... канд. фарм. наук : 14.04.03 / Жураховская Дарья Владимировна; ГБОУ ВПО "Российский университет дружбы народов". – Москва, 2014. – 207 с.
4. Захаревский А. С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему : дисс. ... канд. мед. наук / Захаревский Александр Степанович. – Минск, 1969. – С. 78–80.
5. Зупанець І. А. Рациональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів : методичні рекомендації / за ред. І. А. Зупанець, В. М. Коваленко, Г. В. Дзяк. – Київ, 2002. – 23 с.
6. Иманаева А. Я. Изучение противовоспалительной активности липоевой кислоты на модели адьювант-индуцированного артрита крыс / А. Я. Иманаева, Л. Н. Залялютдинова, Д. Э. Цыплаков // Biological sciences. Fundamental research. – 2013. – № 6. – Р. 596.
7. Каратеев А. Е. Обладают ли нестероидные противовоспалительные препараты патогенетическим действием? /

А. Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2012. – № 4. – С. 13–22.

8. Каратеев А. Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация "традиционных" НПВП и гастропротектора? / А. Е. Каратеев // РМЖ. Гастроэнтерология. – 2013. – № 13. – С. 5–12.

9. Катеренчук І. П. Гострий і хронічний суглобовий біль: оптимізація терапії нестероїдними протизапальними засобами в загальнолікарській практиці / І. П. Катеренчук, Т. І. Ярмола // Практикуючий лікар. – 2014. – № 1. – С. 53–60.

10. Боль и проблема безопасности НПВС : монография / А. В. Курята, Т. К. Лысунец, А. В. Зайченко, А. В. Черкасова / Днепрпетровск : Герда, 2014 – 84 с.

11. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL // С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич – К. : Морион, 2000. – 320 с.

12. Морозова Т. Е. Ибупрофен в практике врача-терапевта: возможности в купировании болевых синдромов / Т. Е. Морозова, С. М. Рыкова // Лечащий врач. – 2013. – № 1. – С. 75–79.

13. Морозова Т. Е. Ибупрофен: безопасность и эффективность применения в широкой клинической практике (обзор) / Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрушишина, Е. К. Антипова // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 118–124.

14. Наумов А. А. Рациональный и безопасный выбор НПВП в современной клинике / А. А. Наумов // Врач. – 2008. – № 12. – С. 69–72.

15. Пирогова О. А. Боль — основной компонент качества жизни больных анкилозирующим спондилитом и возможности её купирования / О. А. Пирогова, Т. А. Раскина, М. В. Летаева // Современная ревматология. – 2013. – № 3. – С. 53–57.

16. Подплетня О. А. Аналіз фармакологічної активності та безпечності нестероїдних протизапальних засобів і експериментальне обґрунтування оптимізації знеболюючої та протизапальної терапії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. фарм. наук : 14.03.05. "Фармакологія" / Олена Анатоліївна Подплетня ; ХНМУ. – Харків, 2008. – 37 с.

17. Подплетня Е. А. Механизмы гастроуденотоксичности нестероидных противовоспалительных средств : обзор литературы / Е. А. Подплетня, В. И. Мамчур // Журнал Академии медицинских наук Украины. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 47–62.

18. Изменение болевой чувствительности у крыс при моделировании заболеваний костно-суставной системы на фоне применения Индометрина // Е. А. Подплетня, И. А. Мазур, В. И. Мамчур [и др.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 12. – С. 4–8.

19. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады Академии Наук СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.

20. Експериментальне вивчення антиексудативної дії композиції диклофенаку натрію та ібупрофену з кофеїном / Г. О. Сирова, Е. Р. Грабовецька, Л. Г. Шаповал, Е. П. Бойко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 2 (51). – С. 53–55.

21. Степанюк Г. І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями : монографія / Г. І. Степанюк, О. О. Пентюк, Р. П. Піскун. – Вінниця : Континент-Прим, 2007– 243 с.

22. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов, Л. В. Яковлева [та ін.] // Київ, 2001. – С. 321–333.

23. Табеева Г. Р. Ибупрофен в лечении нейрогенного болевого синдрома / Г. Р. Табеева // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 80–83.

24. Ткач С. М. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий / С. М. Ткач // Гастроэнтерология. – 2013. – № 4 (50). – С. 95–102.

25. Тринус Ф. П. Нестероидные противовоспалительные средства : монография / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов. – Киев: Здоров'я, 1975 – 239 с.

26. Фармакологическая регуляция воспаления : монография / Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, И. М. Ганджа, Р. Д. Сейфулла. – Киев: Здоров'я, 1987 – 143 с.

27. Циммерман Я. С. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман // Клиническая медицина : научно-практический журнал. – 2008. – № 2. – С. 8–14.

28. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология (библиотека врача-специалиста : гастроэнтерология, терапия) : руководство / Я. С. Циммерман. – М. : ГЭОТАР-МЕДИА, 2012. – 800 с.

29. “Віноборон” – новий вітчизняний спазмолітин з гастропротекторною дією / Н. Г. Степанюк, В. М. Чернобровий, Г. І. Степанюк [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 3 (53). – С. 54–57.

30. Шварц Г. Я. Методологические рекомендации по доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств / Г. Я. Шварц, Р. Д. Сюбаев // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М. : Гриф и К., 2013. – С. 746–758.

Отримано 12.02.15