

Н. М. Серединська, Л. М. Киричок, М. А. Мохорт, Г. В. Павлюк

Порівняльна оцінка протизапальної активності німесулід, диклофенаку та амлодипіну за ад'ювантного артриту

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: німесулід, диклофенак, амлодипін, ад'ювантний артрит, протизапальна активність

Надзвичайно гетерогенним захворюванням є ревматоїдний артрит (РА), в основі патогенезу якого лежить складне, недостатньо вивчене поєднання генетично детермінованих і набутих дефектів фізіологічних імунорегулюючих механізмів, що обмежують патологічну активацію імунної системи у відповідь на потенційно патогенні, а, нерідко, і фізіологічні стимули [1–3]. Зазначене захворювання проявляється виразною запальною реакцією суглобів, больовим синдромом, зниженням рухової активності та ін. Це потребує підбору лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп, здатних пригнічувати запальні процеси, усувати або принаймні ослаблювати больовий синдром [4–6].

Ад'ювантна хвороба або ад'ювантний артрит (АА), викликана уведенням повного ад'юванта Фрейнда (АФ), є однією з найадекватніших моделей артритів, зокрема, РА, що використовуються в експериментальній медицині [7, 8]. По-перше, це зумовлено власне патогенезом артритів, зокрема, ревматоїдного, в основі якого лежить реакція гіперчутливості уповільненого типу і який, за сучасними уявленнями, є аутоімунним захворюванням, що супроводжується сильною запальною реакцією суглобів. По-друге, ця хвороба є хронічною, фактично невиліковною, такою, що надзвичайно складно піддається фармакотерапії. По-третє, РА, як правило, супроводжується супутньою патологією, в основному, – порушеннями функціонування серцево-судинної системи, а саме: артеріальною

гіпертензією, серцевою недостатністю, порушенням ритму серцевих скорочень, міокардитом тощо. По-четверте, власне РА може виникати на тлі хвороб серцево-судинної системи. По-п'яте, особливості перебігу ад'ювантної хвороби аналогічні або найбільш подібні до таких, що притаманні РА. Так, за АА також визначається переважне ураження суглобів. Характер та тривалість цих уражень подібні до таких, що спостерігаються за РА: зворотне ексудативне запалення, розвиток мукоїдного та фібриноїдного набухання з лімфогістіоцитарною інфільтрацією [8].

Для АА, як і для РА, характерні гостра та хронічна, а також рецидивуюча форми. Первинна запальна реакція характеризується почервонінням та набряком на місці уведення АФ, вона виникає через кілька годин після ін'єкції. Вторинна запальна реакція розвивається в гострому періоді запалення – (7–14) доби і характеризується системною патологією суглобів, шкіри, внутрішніх органів. Суглоби набрякають, набувають синюшного кольору, болісні на дотик, тварини стають малорухливими. Генералізований АА, починаючи з 14 доби, супроводжується запально-дистрофічними змінами в суглобах, виникнення яких пояснюють імунологічною реакцією на розповсюдження компонентів власне АФ.

Фактично в усіх клініках світу за РА застосовують нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ), що відносяться до переліку найважливіших симптоматичних засобів, особливо при ревматичних захворюваннях, і вони є препаратами «першої лінії» [5, 6]. Обґрунтуванням для призначення препаратів цієї фармакотерапевтичної групи є їхня ефективність щодо усу-

нення болю та запалення, зумовлена здатністю пригнічувати активність циклооксигенази: ключового ферменту перетворення арахідонової кислоти на простагландини.

Зважаючи на те, що, як правило, РА супроводжується порушенням у функціонуванні серцево-судинної системи, яке в більшості випадків характеризується розвитком гіпертензії, слід до засобів терапії РА (АА) долучати антигіпертензивні препарати, зокрема, антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду [9, 10]. До речі, це обумовлено ще й тим, що НПЗЛЗ можуть підвищувати артеріальний тиск крові [11]. Ідея даної розробки полягає у визначенні протизапальної ефективності власне антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду. Передбачення наявності такої активності в інгібіторів повільного кальцієвого току зумовлене фармакодинамічними властивостями препаратів цієї групи. Зрозуміло, що ступінь протизапальної активності антагоністів кальцію слід визначати за порівняльного аналізу з аналогічною активністю відомих НПЗЛЗ.

Мета дослідження – порівняльна оцінка протизапальної дії Диклофенаку (ДК), Німесулід (НМ) та Амлодипіну (АМ) за умов їхнього застосування на моделі експериментального РА.

Матеріали та методи. Досліди проведено на статевозрілих нелінійних білих щурах обох статей з вихідною масою ($164,3 \pm 5,1$) г, яких утримували на стандартному раціоні харчування у віварії за умов вільного доступу до їжі та води.

Після акліматизації тварин (14 діб) та рандомізації визначили групи щурів, кожна з яких включала певне число щурів кожної статі.

Досліди з вивчення фармакологічної активності НПЗЛЗ та АМ проведено на 5 групах тварин. До першої групи входили щури (група інтактних тварин), яких утримували в лабораторному приміщенні в клітках на звичайному режимі харчування за умов вільного доступу до їжі та води впродовж того самого терміну, що і тварин інших груп. До другої групи віднесено тварин контрольної групи, в яких викликали РА

шляхом уведення АФ. До третьої, четвертої та п'ятої груп входили тварини, яким на тлі розвитку РА вводили ДК, НМ та АМ відповідно. Кількість тварин указана у кожному конкретному випадку на кожний термін спостереження та зазначена у відповідній таблиці.

Тест-зразок: повний Аджювант Фрейнда (АФ).

Патологічний процес – експериментальний РА (або ад'ювантний артрит – АА) викликали субплантарним уведенням в задню (ліву) кінцівку повного АФ в об'ємі 0,1 мл [8].

Досліджувані лікарські засоби: ДК, таблетки по 50 мг (виробник – ВАТ «ХФЗ «Червона зірка»); НМ, таблетки по 100 мг (Ремесулід; виробник – ВАТ «Фармак»); АМ, таблетки по 10 мг (Амлодипін-Фармак, виробник – ПАТ «Фармак»).

Вибір НПЗЛЗ обумовлений тим, що різні за хімічною будовою та селективністю відносно ЦОГ-1 та ЦОГ-2 НПЗЛЗ у різному ступені проявляють проти запальну дію на тлі патологічного процесу. Вибір Амлодипіну продиктовано широким його застосуванням як антиангінального та антигіпертензивного засобу групи дигідропіридинів третього покоління, застосування якого, вочевидь, можливе за умов поєднаної патології: РА та, наприклад, гіпертонічної хвороби.

Зазначені лікарські засоби в терапевтично ефективних дозах, запозичених з літератури (для ДК – 8 мг/кг, для НМ – 15 мг/кг, для АМ – 1,5 мг/кг маси тіла тварини), вводили через спеціальний металевий зонд у шлунок у 1 % крохмальному зависі.

Досліджувані НПЗЛЗ за умов монотерапії вводили через 60 хв після застосування АФ, а далі – щоденно, 1 раз на добу; АМ щоденно застосовували впродовж 7 діб до введення АФ, а також через 60 хв після його введення (один день моделювання РА) і далі протягом 60 діб – щоденно, 1 раз на добу. Такий термін використання препарату є припустимим, з огляду на те, що антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду застосовуються тривало. Крім того, вивчення протинабрякової активності лікарських засобів та прогноз

Протинабрякова дія (у. о.) Диклофенаку, Німесуліді та Амлодипіну за умов експериментального ревматоїдного артриту в щурів

Група тварин	Статистичний показник	Термін спостереження, доба				
		7	14	28	42	60
Інтактні	n	8	8	8	8	8
	M ± m	1,06±0,09	1,16±0,10	1,17±0,11	1,37±0,12	1,28±0,13
Ад'ювантний артрит (контроль)	n	30	30	30	30	30
	M ± m	2,14±0,12	2,25±0,15	2,15±0,15	2,12±0,16	2,0±0,15
	% до інтактних	+102	+94	+84	+55	+56
	P	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
Ад'ювантний артрит+ Диклофенак	n	27*	25*	23*	22*	22*
	M ± m	1,73±0,12	1,72±0,13	1,75±0,10	1,94±0,13	1,91±0,13
	% до контролю	-19,2	-14,7	-18,6	-8,5	-4,5
	P ₁	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≥0,05	≥0,05
Ад'ювантний артрит+ Німесулід	n	30	30	30	30	30
	M ± m	1,94±0,18	2,05±0,20	1,90±0,14	1,91±0,17	1,88±0,19
	% до контролю	-9,3	-8,8	-11,6	-9,9	-6,0
	P ₁	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Ад'ювантний артрит+ Амлодипін	n	27	27	27	27	27
	M ± m	1,97±0,19	1,65±0,18	1,90±0,19	1,84±0,17	1,69±0,17
	% до контролю	-7,9	-13,3	-11,6	-13,2	-15,5
	P ₁	≥0,05	≤0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05
	% до Диклофенаку	+13,9	-4,1	+8,6	-5,2	-11,5
	% до Німесуліді	+1,6	-19,5	0	-3,7	-10,1

Примітка: *Зменшення кількості щурів у групі обумовлено загибеллю тварин [12]; P – порівняно з показником у тварин інтактної групи; P₁ – порівняно з показником у тварин контрольної групи; «+» або «-» – збільшення або зменшення відсотка зміни об'єму стопи; n – кількість щурів у групі.

їхньої клінічної активності важливіше проводити за умов саме хронічних форм запалення, зокрема, ад'ювантної хвороби, тому що найінформативнішою є вторинна реакція на АФ у вигляді генералізованого поліартриту [8].

Спостереження за тваринами 1-ї та 2-ї груп відбувалося протягом 60 днів після введення АФ, а за тваринами, яким вводили АМ, починали спостерігати за 7 днів до введення АФ, тобто від дня застосування АМ, і продовжували спостереження також 60 днів після моделювання патологічного процесу.

Дослідження проводили в динаміці в терміни, що відповідали певним етапам розвитку патологічного процесу. Реєстрація антиексудативної активності відбувалася до застосування АФ – вихідні дані, через 7, 14, 28, 42 та 60 днів після введення АФ. Саме протягом 7–14 доби спостерігається максимум розвитку місцевої реакції на введення АФ; з 14 до 42 доби відбувається генералізація експериментального РА; період від 42 до 60 доби характери-

зується як згасання патологічного процесу, що виник за умов одноразового введення даного патогенного агента.

Протинабрякову активність АМ оцінювали за величиною (змінюю) об'єму стопи, у яку було уведено АФ, та процентом зміни цього показника під впливом ДК, НМ, АМ. Реєстрацію об'єму лапи щура (в у. о.) здійснювали на плетизмометрі Ugo Basil (Італія).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Ст'юдента. Дані представлені як середнє арифметичне значення та похибку середнього арифметичного (M ± m). Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично достовірною за значення P ≤ 0,05.

Результати та їх обговорення. В інтактних тварин зареєстровано фізіологічні зміни об'єму стопи щурів, обумовлені ростом упродовж двомісячного дослідження (таблиця).

Первинну ексудативну реакцію за ад'ювантної хвороби відмічали відразу (з третьої години) після введення АФ.

За умов патологічного процесу реестрували суттєве збільшення об'єму ушкодженої (лівої) стопи щурів, починаючи з першої доби після введення АФ; уже на 7 добу об'єм стопи, визначений в у. о., збільшився на 102 % відносно цього показника в інтактних тварин, і залишався суттєво більшим упродовж усього терміну спостереження.

Навіть у період згасання патологічного процесу об'єм стопи був на 56 % більшим, ніж у інтактних щурів. Приріст об'єму стопи (Δ) зріс через 7 дів після ураження на 98,2 % і залишався підвищеним на 75,5 % наприкінці терміну спостереження (60 доба).

Значно знижувався приріст об'єму стопи за умов застосування ДК, починаючи з перших дів після введення АФ. Найсуттєвішу протизапальну (протинабрякову) дію ДК проявляв упродовж 28 дів спостереження, про що свідчило зменшення об'єму стопи на (14,7–19,2) % відносно показника у тварин контрольної групи. Ефективність ДК значно знижувалася на 42 та 60 доби спостереження, доказом чого було зменшення об'єму стопи лише на (4,5–8,5) % відносно цього показника в нелікованих тварин.

Зміни об'єму стопи за умов монотерапії НМ суттєво відрізнялися (були меншими) від таких, що відмічалися під впливом ДК у гострий період та в період маніфестації захворювання, і становили (8,8–11,6) %. Це свідчить про те, що протинабрякова активність НМ була стабільно нижчою за активність ДК упродовж 28 дів спостереження, водночас дещо перевищувала таку в період згасання патологічного процесу.

Таким чином, визначено, що ДК проявляє більш виражену протинабрякову активність, ніж НМ в період маніфестації експериментального РА. У період згасання даного патологічного процесу протинабрякова активність НМ зростає

й перевищує таку, що властива ДК, відомостей про що не знайдено в доступній літературі.

З нашої точки зору, надзвичайно цікавим є вперше встановлений факт досить високої протинабрякової активності АМ, яка впродовж 28 дів після введення АФ, фактично, не відрізнялася від такої, притаманної НМ. На 14 та 28 доби спостереження АМ зменшував об'єм стопи щурів на 13,3 та на 11,6 % відповідно. Надалі, у період згасання патологічного процесу, АМ також проявляв досить високу протинабрякову активність, зменшуючи об'єм стопи на (13,2–15,5) % у більшому ступені, ніж ДК – на (4,5–8,5) % та НМ – на (6,0–9,9) %.

Дані результати можуть бути підґрунтям для вибору протинабрякового засобу на різних етапах розвитку РА.

Висновки

1. Уперше виявлено протинабрякову дію Амлодипіну за ад'ювантного артриту, що може бути обґрунтуванням для можливого його застосування за терапії ревматоїдного артриту, як протинабрякового засобу, особливо в період згасання патологічного процесу.
2. Найбільшу протинабрякову дію Диклофенак проявляв упродовж 28 дів спостереження. У період маніфестації експериментального ревматоїдного артриту більш виражена протинабрякова активність у Диклофенаку, у період згасання патологічного процесу протинабрякова активність Німесулід перевищувала таку, що властива Диклофенаку.
3. Німесулід та Амлодипін протягом 28 дів спостереження проявляють рівнозначну протинабрякову активність, у період згасання патологічного процесу протинабрякова дія Амлодипіну вища за таку, що властива Диклофенаку та Німесулід.

1. Малий М. Сучасні підходи до лікування ревматоїдного артриту / Малий М. // Здоров'я України. – 2010. – № 8 (237). – С. 57–66.
2. Шишкова К. В. Особливості функціонального стану серцево-судинної системи хворих на ревматоїдний артрит, поєднаний з ішемічною хворобою / Шишкова К. В. // Укр. Мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 6. – С. 219–221.
3. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis / Aubry M. C., Maradit-Kremens H., Reinalda M. S. [et al.] // J. Rheumatol. – 2007. – V. 34. – P. 937–942.

4. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике / Каратеев А. Е., Алексеева Л. И., Братыгина Е. А., Аширова Т. Б. // РМЖ.– 2009.– Т. 17, № 21.– С. 1466–1471.
5. Каратеев А. Е. Применение нимесулида в ревматологии / Каратеев А. Е. // Трудный пациент.– 2010.– № 6–7.– С. 24–29.
6. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации / А. Е. Каратеев, Н. Н. Яхно, Л. Б. Лазебник [и др.].– М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.– 167 с.
7. Bendele A. M. Animal models of rheumatoid arthritis / Bendele A. M. // J. Musculoskel. Neuron Interact.– 2001.– V. 1, № 4.– P. 377–385.
8. Саратиков А. С. Адьювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия) / Саратиков А. С., Венгеровский А. И., Прищеп Т. П.– Томск, 1983.– 104 с.
9. Ежов М. В. Артериальная гипертензия и применение нестероидных противовоспалительных препаратов: преимущество амлодипина / Ежов М. В. // Consilium medicum. Артериальная гипертензия.– 2005.– Т. 11, № 4.– С. 8–17.
10. Liebson P. R. Блокаторы кальциевых каналов в спектре антигипертензивных средств / Liebson P. R. // Expert. Opin Pharmacother.– 2008.– V. 17, № 7.– P. 2385–2401.
11. Порівняльна характеристика кардіотропної дії диклофенаку та німесуліду за умов ад'ювантного артриту в щурів / Мохорт М. А., Серединська Н. М., Омеляненко З. П. [та ін.] // Фармакол. та лікарська токсикол.– 2012.– № 5 (30).– С. 44–49.
12. Динаміка інтегральних показників життєдіяльності білих щурів з експериментальним ревматоїдним артритом за умов моно- та комплексного застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів і антагоніста кальцію / Мохорт М. А., Серединська Н. М., Киричок Л. М. [та ін.] // Фармакол. та лікарська токсикол.– 2012.– № 4 (29).– С. 32–39.

Н. Н. Серединская, Л. М. Киричок, Н. А. Мохорт, А. В. Павлюк
Сравнительная оценка противовоспалительной активности нимесулида, диклофенака и амлодипина при адьювантном артрите

На модели ревматоидного артрита у крыс, вызванном однократным субплантарным введением полного адьюванта Фрейнда, показано противовоспалительное действие нестероидных противовоспалительных средств Диклофенака и Нимесулида. Впервые установлен факт достаточно высокой противоотечной активности антагониста кальция дигидропиридинового ряда Амлодипина. Проведен сравнительный анализ степени противоотечного эффекта указанных лекарственных средств. Установлено, что в течение 28 суток наблюдения степень противоотечной активности Нимесулида и Амлодипина аналогична, в период угасания патологического процесса противоотечное действие Амлодипина выше, чем таковое, свойственное и Диклофенаку, и Нимесулиду.

Ключевые слова: нимесулид, диклофенак, амлодипин, адьювантный артрит, противовоспалительная активность

N. N. Seredinskaya, L. M. Kirychok, N. A. Mohort, A. V. Pavluk
Comparison of the antiinflammatory activity of Nimesulide, Diclofenac and Amlodipine under condition of adjuvant arthritis

On rats under adjuvant arthritis model induced by a single injection of Freund's complete adjuvant subplantarily has been shown the antiinflammatory action of the NSAIDs Diclofenac and Nimesulide. There has been first established a sufficiently high antiedematous activity of Ca²⁺ antagonist Amlodipine. The comparative analysis of the degree of antiedematous effects of these drugs has been carried out. Within 28 days of observation the degree of the antiedematous activities of Nimesulide and Amlodipine was similar while during the remission period of the pathological process the antiedematous action of the Amlodipine was higher than that of Diclofenac and Nimesulide.

Key words: adjuvant arthritis, Amlodipine, Nimesulide, Diclofenac, antiinflammatory activity

Надійшла: 01.04.2013 р.

Контактна особа: Серединська Н. М., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Ежена Потье, м. Київ, 03680. Тел.: +38 0 44 456 42 56.