

УДК 616.71-007.234+616.72-002]-036-092:615.2

ВПЛИВ КОМПЛЕКСІВ НА ОСНОВІ НІМЕСУЛІДУ ТА ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ З SYSADOA НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ЩУРІВ

І. В. Лисенко, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики Національного наукового центру «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска»

Резюме. Проведено порівняльний аналіз впливу комплексів на основі німесулідів та диклофенаку натрію з SYSADOA на функціональний стан шлунково-кишкового тракту щурів.

Показано, що комплексне застосування німесулідів з глюкозаміну гідрохлоридом, хондроїтину сульфатом у порівнянні з комплексом диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом, хондроїтину сульфатом та окремими НПЗЛЗ сприяє суттєвому зниженню гастротоксичності німесулідів - в умовнотерапевтичній дозі не проявляє ульцерогенної дії і позитивно впливає на слизову оболонку шлунка щурів.

Ключові слова: остеоартроз, німесулід, диклофенак натрію, SYSADOA

Вступ. Найбільш широко в Україні серед нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ) при лікуванні остеоартрозу (ОА) призначають диклофенак натрію (селективний стосовно ЦОГ-1) та німесулід (селективний стосовно ЦОГ-2) [1, 2].

Головною негативною дією НПЗЛЗ є високий ризик розвитку побічних реакцій (ПР) зі сторони травного тракту [3], а також пошкоджуючий вплив на тканини суглоба. За даними ДФЦ МОЗ України на 16.10.2006 року (інформація із спонтанних повідомлень) випадки ПР при прийомі німесулідів становили 15% у загальній структурі проявів ПР НПЗЛЗ, для порівняння - «золотого стандарту» серед НПЗЛЗ – диклофенаку натрію - 53,2%, а системні порушення тільки з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) проявлялися в досить високому проценті випадків як при застосуванні диклофенаку натрію – у 37,9%, так і у 25% при прийомі комбінованих препаратів останнього [4].

Селективні інгібітори ЦОГ-2 за протизапальною активністю, порівняно з «традиційними» НПЗЛЗ, більш безпечні, але серед них високу анальгетичну активність має тільки німесулід. У той же час, знімаючи біль та запалення, більшість НПЗЛЗ негативно впливає на метаболізм суглобового хряща,

сприяючи подальшій деструкції шляхом уповільнення метаболічної активності хондробластів та пригнічення синтезу протеогліканів хондроцитами, а також інших макромолекул, що забезпечують функціонування гіалінового хряща в нормі.

Незважаючи на те, що як німесулід, так і диклофенак натрію, з одного боку, мають виражену протизапальну активність, негативною дією цих ЛЗ є високий ризик розвитку небажаних ПР. В зв'язку з цим, слушним є прагнення максимально знизити ПР шляхом пошуку ефективних, з більшим рівнем безпеки фармакотерапевтичних технологій, зокрема шляхом використання комплексів ЛЗ з метою впливу на різні етіопатогенетичні ланцюги ОА.

Серед препаратів повільної дії, що застосовуються при лікуванні ОА (SYSADOA) особливої уваги, на наш погляд, заслуговують глюкозаміну гідрохлорид (ГГ) та хондроїтину сульфат (ХС), які є ендogenous метаболітами людського організму, входять до складу суглобового хряща і мають хондропротекторну, гастропротекторну, гепатопротекторну, кардіопротекторну, кератопротекторну та ін. види активності [2, 5]. Відомо, що німесулід впливає на агрегацію тромбоцитів, зменшуючи, тим самим, в'язкість

крові, що є підставою для розвитку кровотеч [2]. Для нівелювання даного негативного впливу на кров, до комплексу ввели хондроїтину сульфат, який, навпаки, підвищує в'язкість крові [2].

Мета роботи. Вивчити вплив комплексів на основі німесулідів та диклофенаку натрію з SYSADOA на функціональний стан шлунково-кишкового тракту щурів.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження *in vivo* проведені на 142 білих лабораторних щурах лінії Wistar стадного розведення 6-місячного віку масою $210,0 \pm 15,5$. Піддослідні тварини утримувалися у віварії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» на стандартному раціоні та у відповідності до санітарно-гігієнічних норм [6].

Робота з експериментальними тваринами ґрунтувалася на вимогах «Міжнародних рекомендацій по проведенню медико-біологічних досліджень із експериментальними тваринами», запропонованому Радою міжнародних медичних організацій у 1985 р. і розробленому на їхній основі додатку до Наказу міністерства охорони здоров'я СРСР №755 від 12.08.1987р. «Про заходи для подальшого вдосконалювання форм роботи з використанням експериментальних тварин» [6] з урахуванням директиви 86/609/ЕЕС від 2001р. по питанням захисту тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях.

Вивчення впливу досліджуваних комплексів на стан слизової оболонки шлунку (СОШ) щурів проводили по методу [7].

Відповідно до методики щурів витримували 48 годин на голодній дієті без обмеження прийому води. На наступному етапі експериментальним тваринам 2-ї дослідної групи перорально вводили комплекс німесулідів з ГГ, ХС у DE_{50} , щурам 3-ї групи - комплекс диклофенаку натрію з ГГ, ХС у DE_{50} , тваринам 4-ї та 5-ї груп – німесулід та диклофенак натрію у відповідних дозах, щурам 6-ї та 7-ї груп – ГГ та ХС у відповідних дозах, контрольним тваринам (1-а група) – еквівалентну кількість розчинника. Через 3 години тварин виводили

з досліду та досліджували стан СОШ за показниками – кількість виразок, кількість крапкових геморагій.

Обробку даних виконували за допомогою пакету програм Statistica. Середні величини подані у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього. При співставленні середніх значень використовували критерій Стюдента. Результати вважали статистично достовірними при значеннях $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати вивчення впливу ФС та комплексів останніх на СОШ тварин показують (табл. 1), що комплекс німесулідів з SYSADOA, а також ГГ з ХС у порівнянні з контролем достовірно сприяють зниженню кількості як виразок відповідно в 1,6, в 2,18 та в 2,79 рази, так і крапкових геморагій – відповідно в 1,35, в 3,05 та в 2,90 рази, а в порівнянні з диклофенаком натрію кількість виразок достовірно зменшується – відповідно в 3,09, в 4,18 та в 5,35 рази, кількість крапкових геморагій – відповідно в 2,50, в 5,66 та в 5,38 рази.

Комплекс диклофенаку натрію з SYSADOA не сприяв поліпшенню показників – кількість виразок та крапкових геморагій в порівнянні з контролем зростала відповідно в 1,32 та в 1,27 рази, в той же час, кількісно зменшуючись в порівнянні з введенням диклофенаку натрію відповідно в 1,45 та в 1,46 рази ($p_1 < 0,001$).

Німесулід, як окрема сполука, істотно не впливав на кількість виразок та крапкових геморагій в порівнянні з контролем, а в порівнянні з диклофенаком натрію проявляв позитивну дію, достовірно зменшуючи кількість виразок та крапкових геморагій відповідно в 1,55, та в 1,77 рази.

Порівнюючи вплив на СОШ німесулідів та комплексу німесулідів з ГГ, ХС, необхідно зауважити, що останній в більшій мірі сприяв зменшенню кількості виразок та крапкових геморагій – відповідно в 1,99 та в 1,42 рази. На відміну від німесулідів диклофенак натрію проявляв негативний вплив на стан СОШ, що полягав у збільшенні як виразок, так і крапкових геморагій відповідно в 1,92 ($p < 0,001$) та в 1,85 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з контролем.

Вплив комплексів: німесулід, глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтину сульфат та диклофенак натрію, глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтину сульфат на слизову оболонку шлунка щурів, $M \pm m$

| Групи | Умови досліджу | Доза, мг/кг | Ульцерогенна дія | |
|-------|---|-------------|---|--|
| | | | Кількість виразок | Кількість крапкових геморагій |
| 1 | Контроль, n=23 | - | 5,47±0,89 p ₁ <0,001 | 12,61±1,35 p ₁ <0,001 |
| 2 | Комплекс німесуліду з ГГ, ХС, n=25 | 88,0 | 3,39±0,68 p<0,001 p ₁ <0,001 | 9,35±1,06 p<0,001 p ₁ <0,001 |
| 3 | Комплекс диклофенаку натрію з ГГ,ХС, n=25 | 84,0 | 7,21±0,83 p<0,001 p ₁ <0,001 | 15,97±1,89 p<0,001 p ₁ <0,001 |
| 4 | Німесулід, n=25 | 8,0 | 6,74±0,96 p ₁ <0,001 | 12,25±1,14 p ₁ <0,001 |
| 5 | Диклофенак натрію, n=25 | 4,0 | 10,48±1,75 p<0,001 | 23,39±2,71 p<0,001 |
| 6 | Глюкозаміну гідрохлорид, n=21 | 40,0 | 2,51±0,27 p<0,001 p ₁ <0,001 | 4,13±0,95 p<0,001 p ₁ <0,001 |
| 7 | Хондроїтину сульфат, n=21 | 40,0 | 1,96±0,19 p<0,001 p ₁ <0,001 | 4,35±1,07 p<0,001 p ₁ <0,001 |

Примітка: p – ступінь достовірності різниць в порівнянні з контролем; p₁ – ступінь достовірності різниць в порівнянні з диклофенаком натрію.

При дослідженні секреторної функції шлунку експериментальних тварин виявлено, що як комплекси ФС, так і окремі складові останніх достовірно не впливають на показники об'єму та загальної кислотності шлункового соку щурів (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив комплексів німесулід з глюкозаміну гідрохлоридом та хондроїтину сульфатом (I), диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом та хондроїтину сульфатом (II) на секреторну функцію шлунка щурів, $M \pm m$

| Групи | Умови досліджу | Доза, мг/кг | Об'єм шлункового соку, мл/100,0 г маси тіла тварини | Заг. кислотність шлункового соку, мл NaOH /100 мл шлункового соку |
|-------|-------------------------------|-------------|---|---|
| 1 | Контроль, n=23 | - | 0,95±0,09 p ₁ >0,05 | 69,87±5,61 p ₁ >0,05 |
| 2 | I комплекс, n=25 | 88,0 | 1,11±0,15 p>0,05 p ₁ >0,05 | 80,26±6,73 p>0,05 p ₁ >0,05 |
| 3 | II комплекс, n=25 | 84,0 | 1,12±0,10 p>0,05 p ₁ >0,05 | 75,73±6,54 p>0,05 p ₁ >0,05 |
| 4 | Німесулід, n=25 | 8,0 | 0,98±0,11 p>0,05 p ₁ >0,05 | 75,26±6,49 p>0,05 p ₁ >0,05 |
| 5 | Диклофенак натрію, n=25 | 4,0 | 0,91±0,08 p>0,05 | 72,51±6,13 p>0,05 |
| 6 | Глюкозаміну гідрохлорид, n=21 | 40,0 | 1,09±0,07 p>0,05 p ₁ >0,05 | 79,65±5,68 p>0,05 p ₁ >0,05 |
| 7 | Хондроїтину сульфат, n=21 | 40,0 | 1,15±0,08 p>0,05 p ₁ >0,05 | 77,43±5,85 p>0,05 p ₁ >0,05 |

Примітка: p – ступінь достовірності різниць в порівнянні з контролем; p₁ – ступінь достовірності різниць в порівнянні з диклофенаком натрію.

За даними літературних джерел, механізм гастропротекції ГГ та ХС полягає в стимуляції синтезу ПГ та збільшеному продукуванню слизу [421].

Таким чином, комплекс німесулід з ГГ, ХС в умовнотерапевтичній дозі в порівнянні з

контрольною патологією не посилював ульцерогенної дії і в більшій мірі сприяв зменшенню кількості виразок та крапкових геморагій на відміну від комплексу диклофенаку натрію з ГГ, ХС. За комплексного застосування німесулід з ГГ, ХС спостерігалось істотне

зниження ступеня гастротоксичності в порівнянні з німесулідом як окремою сполукою.

Морфологічно, на відміну від контрольної групи, при застосуванні німесулідом (8 мг/кг) спостерігався помірно виражений набряк СОШ, в той же час, епітелій залишався незмінним у всіх відділах шлунку.

В умовах комплексного введення німесулідом з ГГ, ХС (1:10:10) виявлялася незначна лимфогистиоцитарна інфільтрація слизової оболонки шлунку.

Власні залози шлунку мали вигляд простих не розгалужених трубчатих залоз, які розташовувалися в ділянці тіла шлунку. В слизовій оболонці в порівнянні з контрольною групою істотних відмінностей в кількості сполучної тканини та лімфоїдних елементів не спостерігалось.

Диклофенак натрію (4 мг/кг) негативно впливав на СОШ. При застосуванні останнього виявлялося підвищене слизеутворення, гіперплазія шлункових ямок, локальне ураження епітелію СОШ.

В умовах комплексного введення диклофенаку натрію з ГГ, ХС (1:10:10) відмічалася осередкова помірна гіперплазія шлункових ямок, очагові ерозії поверхневого слою СОШ.

Література

1. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза // Рус. мед. журнал. - 2000. - Т. 8, №9. - С. 377-382.

2. Артеменко, Н. А., Чвамания М. А. Особенности прогрессирования и лечения остеоартроза // Рус. мед. журнал. - 2005. - Т.13, № 7. - С. 403-406.

3. Алексеева А.В., Муравьев Ю.В. Подходы к прогнозированию риска возникновения гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Терапевт. архив. - 2000. - № 5. - С. 25-28.

4. Вікторов О.П., Кучер В.Г., Кашуба О.В. Мелоксикам: безпечність при медичному

Таким чином, результати порівняльного аналізу впливу комплексів на основі німесулідом і диклофенаку натрію з ГГ, ХС та окремих складових останніх на функціональний стан шлунково-кишкового тракту щурів показують, що на відміну від груп порівняння, комплекс німесулідом з SYSADOA в досліджуваній дозі не проявляє ульцерогенної дії, позитивно впливає на слизову оболонку шлунка щурів, що, в свою чергу, дозволяє підвищити рівень безпеки німесулідом.

Результати проведених досліджень обумовлюють актуальність та перспективність подальшого поглибленого вивчення комплексу німесулідом з SYSADOA.

Висновки

Комплексне застосування німесулідом з глюкозамину гідрохлоридом, хондроїтину сульфатом у порівнянні з комплексом диклофенаку натрію з глюкозамину гідрохлоридом, хондроїтину сульфатом та окремими НПЗЛЗ сприяє суттєвому зниженню гастротоксичності німесулідом - в умовнотерапевтичній дозі не проявляє ульцерогенної дії і позитивно впливає на слизову оболонку шлунка щурів.

застосуванні як основа раціональної фармакотерапії // Ліки.- 2007.-№ 1/2.-С.3-10.

5. Коваленко В., Дзяк Г., Шуба Н. та ін. Оцінка можливостей хондопротекторної терапії в модифікації перебігу остеоартрозу та морфологічній стабілізації суглобового хряща // Ліки України. - 2004. – № 10. - С. 87-88.

6. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Державний фармакологічний центр МОЗ України. – Київ, 2002. – 155 с.

7. Андреева Н.И., Шарова С.Д. Определение влияния веществ на секрецию соляной кислоты в желудке // Фармакология и токсикология. – 1978. – № 4. – С. 428 – 43.