

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТА НА АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ И УЛЬЦЕРОГЕННЫЙ ЭФФЕКТЫ КЕТОПРОФЕНА

Б. В. Виолин², Д. В. Компанцев¹, В. Е. Погорелый¹, Л. М. Макарова¹,
Е. В. Компанцева¹, В. Н. Леонова¹

Проведено экспериментальное изучение на лабораторных животных влияния глюкозамина сульфата на анальгетическую активность и ulcerогенное действие кетопрофена при курсовом применении в сравнении с монотерапией кетопрофеном. Комбинированное применение кетопрофена с глюкозамина сульфатом повышает в 2 раза его анальгетическую активность и существенным образом ограничивает повреждение слизистой желудка, особенно при соотношении компонентов: кетопрофена 16 или 24 мг/кг, глюкозамина сульфата 125 мг/кг.

Ключевые слова: кетопрофен, глюкозамина сульфат, воспаление, гастротоксичность

ВВЕДЕНИЕ

Для борьбы с болью и воспалением различной этиологии используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), относящиеся к производным арилпропионовой кислоты, среди которых наибольший интерес представляет кетопрофен, применяемый в дозах 100 – 300 мг/сут [4]. Одним из перспективных направлений профилактики гастропатии, вызываемой НПВС, является применение препаратов природного происхождения, сочетающих несколько видов фармакологической активности [3]. К подобным средствам относится глюкозамина сульфат, что позволяет рассматривать его в качестве корректора ulcerогенеза, вызванного кетопрофеном [1, 2]. Глюкозамин назначают пациентам с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (артрозы, артриты) в дозе 1500 мг/сутки. Целью настоящего исследования является оценка анальгетической и антиulcerогенной активности комбинации “кетопрофен — глюкозамина сульфат”.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на крысах-самцах линии Вистар ($150,0 \pm 7,0$ г). В каждой группе находилось по 10 животных: 1 — контрольные животные; 2, 3 и 4 группы — животные, которым вводили кетопрофен в дозах 16, 24 и 32 мг/кг соответственно; 5, 6 и 7 группы — животные, которым вводили кетопрофен в дозах 16, 24 и 32 мг/кг соответственно и глюкозамина сульфат в дозе 125 мг/кг. Вышеперечисленные дозы определены расчетным путем с учетом данных об эффективных терапевтических дозах объектов исследования и коэффициента пересчета дозы с человека на крысу [5].

В течение 10 ч животных перед введением веществ содержали в голоде, но не ограничивали потребление воды. По истечении указанного времени крысам внутривенно вводили кетопрофен и кетопрофен в сочетании с глюкозамина сульфатом, предварительно растворив их в 0,8 мл воды очищенной на 100 г массы тела животного. Для улучшения растворимости кетопрофена в воде в раствор добавляли 0,2 мл твина-80. В контрольных опытах животным вводили физиологический раствор с твином-80 объемом, эквивалентным вводимому в опытных группах.

Изучение анальгетического действия проводили на моделях химического и механического ноцицептивного раздражения [5 – 7]. Анальгетический эффект при химическом воздействии оценивали по уменьшению количества “уксусных корчей” в процентах по отношению к контролю [5 – 7]. Анальгетические свойства препаратов при термическом раздражении изучали путем определения порога болевой чувствительности (ПБЧ) по методике “горячая пластина” [6, 7].

Учет эффективности гастропротекторного действия препарата проводили спустя 14 дней после первого введения препаратов. Для этого животных умерщвляли под эфирным наркозом, извлекали желудок, разрезали его по большой кривизне, подсчитывали количество язв и описывали морфологическую картину [5]. Ulcerогенное действие оценивали по следующим показателям: индекс “безопасности”, язвенный индекс, количество язв на крысу, отечность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что профилактическое введение животным кетопрофена в дозах 16 и 24 мг/кг статистически достоверно уменьшает количество корчей (табл. 1) и повышает порог болевой чувствительности (табл. 2) по сравнению с контрольной группой. Введение кетопрофена в дозе 32 мг/кг показало, что через 10 дней после начала введения препарат оказывает менее выраженный обезболивающий эффект при моделировании “уксусных корчей”,

¹ Кафедра фармацевтической химии (зав. — проф. В. Г. Беликов) Пятигорской государственной фармацевтической академии, Ставропольский край, Пятигорск, 357532, пр. Калинина, 11.

² ФГУ Всероссийский государственный научно-исследовательский институт контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов, Москва.

Таблица 1. Анальгетическое действие комбинаций кетопрофена и глюкозамина по тесту “корчей”

Группа животных	Дни исследования			
	3-й	7-й	10-й	14-й
Контрольные	45,7 ± 2,9	48,2 ± 2,6	42,1 ± 2,3	41,6 ± 2,4
Кетопрофен, 16 мг/кг	12,2 ± 2,0*	11,3 ± 1,6*	13,6 ± 1,3*	15,1 ± 1,9*
Кетопрофен, 24 мг/кг	11,2 ± 1,1*	12,0 ± 1,3*	13,6 ± 1,4*	14,5 ± 2,2*
Кетопрофен, 32 мг/кг	6,9 ± 1,1*	7,6 ± 1,3*	14,6 ± 2,4*	16,1 ± 2,2*
Кетопрофен, 16 мг/кг+ГА	5,4 ± 1,1 ^{*x}	4,9 ± 1,9 ^{*x}	7,3 ± 1,3 ^{*x}	7,6 ± 1,6 ^{*x}
Кетопрофен, 24 мг/кг+ГА	5,1 ± 1,1*	6,0 ± 1,2*	7,0 ± 1,0 ^{*x}	8,3 ± 1,1 ^{*x}
Кетопрофен, 32 мг/кг+ГА	4,9 ± 0,9*	5,1 ± 0,9*	5,9 ± 0,8 ^{*x}	6,0 ± 0,9 ^{*x}

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 различия статистически достоверны ($p < 0,05$) относительно: * — контрольной группы животных; ^x — животных, получающих монотерапию кетопрофеном в соответствующей дозе. ГА — глюкозамина сульфат.

Таблица 2. Влияние комбинаций кетопрофена с глюкозамином на порог болевой чувствительности по тесту “горячей пластины” (время в с)

Группа животных	Дни исследования			
	3-й	7-й	10-й	14-й
Контрольные	3,5 ± 0,3	3,8 ± 0,5	3,4 ± 0,2	3,2 ± 0,3
Кетопрофен, 16 мг/кг	6,3 ± 0,2*	6,2 ± 0,4*	6,0 ± 0,3*	5,8 ± 0,2*
Кетопрофен, 24 мг/кг	7,4 ± 0,3*	7,1 ± 0,3*	7,1 ± 0,3*	6,9 ± 0,2*
Кетопрофен, 32 мг/кг	8,6 ± 0,3*	8,5 ± 0,4*	8,5 ± 0,4*	8,7 ± 0,3*
Кетопрофен, 16 мг/кг+ГА	8,1 ± 0,3 ^{*x}	7,9 ± 0,3 ^{*x}	7,8 ± 0,4 ^{*x}	7,9 ± 0,3 ^{*x}
Кетопрофен, 24 мг/кг+ГА	7,8 ± 0,4*	8,0 ± 0,3*	8,1 ± 0,3*	7,9 ± 0,4
Кетопрофен, 32 мг/кг+ГА	8,0 ± 0,3*	8,2 ± 0,3*	7,9 ± 0,2*	8,3 ± 0,3*

чем в начале применения кетопрофена (табл. 1). Данное обстоятельство можно объяснить токсическим действием данной дозы препарата на организм экспериментальных животных, в т.ч. и вследствие повреждения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое также сопровождается болевыми ощущениями. При совместном введении кетопрофена в дозах 16 и 24 мг/кг с глюкозамина сульфатом в дозе 125 мг/кг установлено, что анальгетический эффект комбинаций кетопрофена с глюкозамином превышал эффект монотерапии кетопрофеном (табл. 1 и 2). Однако комбинированное применение кетопрофена в дозе 32 мг/кг с глюкозамином не приводило к статистически значимому увеличению обезболивающего действия кетопрофена как на модели “уксусных корчей” (табл. 1), так и на модели “горячая пластина” (табл. 2).

При макроскопическом изучении ЖКТ установлено, что у животных, которым вводили кетопрофен в исследуемых дозах, наблюдалось существенное увеличение количества желудочного содержимого, что свидетельствует о наличии патологических изменений ЖКТ. При этом наиболее выраженное увеличение содержимого желудка отмечено у животных, которым вводили кетопрофен в дозе 32 мг/кг. Макроскопический анализ желудка свидетельствует, что монотерапия кетопрофеном приводит к деструктивным процес-

сам в желудке — отеку, геморрагиям, петехиям, эрозиям и язвам, а степень повреждения зависит от дозы кетопрофена (табл. 3). Следует отметить, что деструктивные поражения желудка располагались главным образом по вершинам складок и локализовались преимущественно в железистой части желудка. У животных, которым вводили кетопрофен в дозе 16 мг/кг, поражение ЖКТ было менее выражено, чем в дозе 32 мг/кг. У животных, которым вводили комбинацию “кетопрофен (32 мг/кг) — глюкозамин”, при вскрытии желудка наблюдались легкая гиперемия, редкие неглубокие язвы и единичные точечные кровоизлияния. Уровень язвообразования составлял $2,9 \pm 1$ (табл. 3), что статистически достоверно отличается от группы животных, которым вводили кетопрофен в дозе 32 мг/кг. Среднее количество язв у животных, которые получали кетопрофен и глюкозамина сульфат, более чем в три раза меньше по сравнению с животными, получавшими один кетопрофен (табл. 3). Значительное уменьшение ульцерогенеза зафиксировано при введении кетопрофена в дозе 16 мг/кг с глюкозамина сульфатом. Анализ других исследуемых показателей воздействия на желудок (отечность, язвенный индекс и индекс безопасности) кетопрофена и комбинаций его с глюкозамином (табл. 3) также подтвердил гастропротекторное действие глюкозамина на

Таблица 3. Влияние глюкозамина на гастротоксичность кетопрофена

Группа животных	Количество язв на крысу	Отек, %	Язвенный индекс, см ²	Индекс	
				язвенный	“безопасности”
Интактные	0	0	0	0	0
Кетопрофен, 16 мг/кг	6,1 ± 1,2*	75	0,26 ± 0,03*	19	2,6 ± 0,15*
Кетопрофен, 32 мг/кг	8,2 ± 1,2*	90	0,29 ± 0,02*	20	3,1 ± 0,16*
Кетопрофен, 16 мг/кг+ГА	2,2 ± 0,9*x	50	0,11 ± 0,03*x	7	1,8 ± 0,14*x
Кетопрофен, 32 мг/кг+ГА	2,9 ± 1,0*x	60	0,13 ± 0,02*x	9	1,9 ± 0,21*

фоне введения кетопрофена в дозах 16 и 32 мг/кг. Особо следует отметить существенное снижение на фоне глюкозамина не только общего количества язв на одно животное, но и уменьшение площади язвенного дефекта (в см²) и индекса безопасности.

ВЫВОДЫ

1. В опытах на лабораторных животных установлено, что сочетание кетопрофена в дозах 16 и 24 мг/кг с глюкозамина сульфатом (125 мг/кг) при введении в желудок оказывает более выраженное анальгезирующее действие по сравнению с монотерапией кетопрофеном.

2. Комбинация “кетопрофен — глюкозамин” ограничивает ulcerогенное действие кетопрофена.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. А. Зупанец, С. М. Дроговоз, Л. В. Яковлева и др., *Физиол. ж.*, **36**(2), 115 – 120 (1990).
2. И. А. Зупанец, Н. В. Бездетко, И. Э. Речкиман и др., *Гастроэнтерол.*, Вып. 23, 50 – 54 (1991).
3. Т. В. Оболенцева, Я. И. Ходжай, Ю. Б. Ларьяновская, *Бюл. экспер. биол.*, **77**(3), 39 – 41 (1974).
4. Н. А. Осипова, В. А. Береснев, М. С. Ветшева и др., *Анестезиол. и реаниматол.*, № 6, 71 – 74 (1999).
5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000).
6. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Москва (2000).
7. Г. Я. Шварц, Р. Д. Сябаев, *Ведомости Научного центра экспертизы и госконтроля лекарственных средств МЗ РФ*, № 1, 44 – 50 (2000).

Поступила 23.01.07

EFFECT OF GLUCOSAMINE SULFATE ON THE ANALGESIC AND ULCEROGENIC ACTIVITY OF KETOPROFEN

B. V. Violin¹, D. V. Kompantsev², V. E. Pogorelyi², L. M. Makarova²,
E. V. Kompantseva², and V. N. Leonova²

¹ P:yatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, pr. Kalinina 11, 357532, Russia

² Russian State Scientific Research Institute of Control, Standardization and Certification of Veterinary Preparations, Moscow, Russia

The effect of glucosamine sulfate on the analgesic properties and ulcerogenic action of ketoprofen has been experimentally studied in the course of drug administration in laboratory animals in comparison to the ketoprofen monotherapy. An analysis of the results shows that the combined application of glucosamine sulfate with ketoprofen produces a twofold increase in the analgesic activity of ketoprofen and decreases the drug-induced damage of the stomach mucous membrane. These effects are especially pronounced for the following ratio of components: ketoprofen, 16 or 24 mg/kg; glucosamine sulfate, 125 mg/kg.