

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНАЛЬГЕЗИРУЮЩАЯ КОМБИНАЦИЯ МЕЛОКСИКАМА И N-АЦЕТИЛ L-ПРОЛИНА

Волчек А.В., Дубовик Б.В.

Белорусский государственный медицинский университет

Актуальность. В целях повышения эффективности лекарственной терапии применяют комбинации, в которых сочетанием компонентов с различными механизмами действия достигается синергичное взаимодействие, дающее значительный эффект при использовании относительно небольших доз лекарственных средств. Благодаря применению субпороговых доз компонентов в синергичных комбинациях снижается вероятность и выраженность побочных эффектов отдельных веществ. Несмотря на то, что многие классы лекарственных средств могут выступать в качестве эффективного дополнения к нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) в лечении боли, не существует синергичных противовоспалительных комбинаций на их основе. В настоящей работе изучен характер фармакодинамического взаимодействия классического НПВС мелоксикама с атипичным противовоспалительным средством N-ацетил-L-пролином на экспериментальных моделях воспаления и боли. N-ацетил-L-пролин (Гроцепрол®, Беларусь, рег. № 10/12/1830) – инновационное лекарственное средство, обладающее сопоставимой с НПВС противовоспалительной и анальгезирующей эффективностью, хорошей переносимостью и низкой токсичностью, не оказывает жаропонижающего и гастропатического действия. N-ацетил-L-пролин показан для лечения слабого и умеренного болевого синдрома различного происхождения, а также в качестве болеутоляющего и противовоспалительного средства при артритах.

Цель. Определить противовоспалительные и анальгезирующие свойства комбинации N-ацетил-L-пролина и мелоксикама.

Материалы и методы исследования. Противовоспалительную активность мелоксикама, N-ацетил-L-пролина и их комбинаций исследовали на 100 мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 30–36 г на модели острого каррагенинового отека лапы, вызванного 0,03 мл 1% раствора лямбда-каррагенина. Воспалительную реакцию оценивали по величине отека стопы в мм через 1, 2, 3, 4, 5 и 24 ч после инъекции флогогена. Болеутоляющие свойства изучали на 160 нелинейных белых мышах-самцах массой 22-30 г в тесте тепловой иммерсии хвоста и реакции перитонвисцеральной боли (корчей). В тесте тепловой иммерсии болевую чувствительность оценивали по латентному периоду реакции отдергивания

хвоста в секундах при погружении его в горячую воду температуры 48°C. В другой серии исследований болевую реакцию вызывали внутрибрюшинным введением 0,6% раствора уксусной кислоты объемом 0,1 мл на 10 г массы тела животного. Учитывали суммарное количество корчей, наблюдаемых в течение 20 минут после введения альгогена.

Субстанции вводили интрагастрально за 30 минут до проведения тестов в дозах, находящихся в диапазоне эффективных противовоспалительных и анальгетических для мышей. Исследованы комбинаторные сочетания N-ацетил-L-пролин/мелоксикам в соотношениях 40:1 и 20:1. Данные обрабатывали с помощью параметрических и непараметрических критериев вариационной статистики. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Анализ фармакодинамического взаимодействия выполнен по методике Т. Chou [1]. Путем регрессионного анализа определяли эффективные дозы (ED_{16} – ED_{84}) индивидуальных субстанций и их комбинаторного сочетания. Результат взаимодействия оценивали по значению комбинаторного индекса (CI), $CI = \sum((D)_j / (D_x)_j)$, где $(D)_j$ – доза, оказывающая эффект определенной силы при комбинированном применении; $(D_x)_j$ – доза, оказывающая аналогичный эффект при индивидуальном применении. Индекс снижения дозы (DRI) компонентов комбинации рассчитывали по формуле: $DRI_j = (D_x)_j / (D)_j$. DRI показывает, во сколько раз можно снизить дозу каждого компонента в комбинации для достижения эффекта, сопоставимого с его индивидуальным действием.

Результаты. Противовоспалительное действие. Мелоксикам при индивидуальном применении в дозах 2,5 и 5 мг/кг в различные фазы острой воспалительной реакции угнетал отечную реакцию на флогген на 40–50%, а его расчетная ED_{50} по противовоспалительному эффекту составила 2,85 мг/кг. N-ацетил-L-пролин в диапазоне доз от 100 до 400 мг/кг оказывал дозозависимое противовоспалительное действие, которое при дозах 200 и 400 мг/кг приближалось к эффекту мелоксикама в дозе 2,5 мг/кг. ED_{50} N-ацетил-L-пролина по противовоспалительному эффекту составила 414 мг/кг. Результат действия комбинаций N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в массовых соотношениях 40:1 и 20:1 значительно превышал индивидуальные эффекты компонентов в аналогичных дозах ($p < 0,05$). Анализ взаимодействия N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношениях 40:1 по Т. Chou показал, что в диапазоне ED_{16} – ED_{84} DRI мелоксикама составил 4,5–1,1, а его ED_{50} в 2,7 раза меньше в комбинации, чем при индивидуальном применении. Противовоспалительная ED_{50} N-ацетил-L-пролина в этой комбинации может быть снижена примерно в 9,6 раза по сравнению с индивидуальным действием препарата.

В диапазоне эффективных доз ED_{16} – ED_{84} DRI N-ацетил-L-пролина варьировал от 12,4 до 7,4. Показатель CI сочетания N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношении 40:1 находится в диапазоне 0,24–1,04, что может быть охарактеризовано как синергизм от сильного к умеренному. При комбинации в соотношении 1:20 благодаря аддитивному характеру взаимодействия компонентов, ED_{50} N-ацетил-L-пролина в составе комбинаторного сочетания в 16 раз меньше, чем при индивидуальном применении, а ED_{50} мелоксикама в комбинации – в 2,3 раза меньше. Величина CI сочетания N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношении 20:1 составила 0,50, что соответствует фармакологическому синергизму.

Болеутоляющее действие. Латентный период термоболевой реакции в ответ на погружение хвоста в горячую воду у животных контрольной группы составил $4,4 \pm 0,5$ с. N-ацетил-L-пролин и мелоксикам дозозависимо повышали порог болевой чувствительности у мышей, ED_{50} препаратов составили соответственно 625,7 мг/кг и 28 мг/кг. Результат действия комбинации N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в массовом соотношении 40:1 значительно превышал индивидуальные эффекты компонентов в аналогичных дозах ($p < 0,05$). Анализ результатов взаимодействия N-ацетил-L-пролина и мелоксикама по T.Chou показал, что в диапазоне ED_{16} – ED_{84} DRI мелоксикама составил 10–63, а ED_{50} препарата в комбинации в 25,5 раз меньше, чем при индивидуальном применении. Анальгетическая ED_{50} N-ацетил-L-пролина в комбинаторном сочетании с мелоксикамом может быть снижена примерно в 10 раз по сравнению с индивидуальным действием препарата. В диапазоне эффективных доз ED_{16} – ED_{84} DRI N-ацетил-L-пролина повышался от 1,88 до 58,8. Показатель CI сочетания N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношении 40:1 находится в диапазоне 0,63–0,03, что может быть охарактеризовано как выраженный синергизм. Среднеэффективные дозы комбинации проявляют сильный синергизм (CI составляет 0,13).

На модели перитонвисцеральной боли N-ацетил-L-пролин и мелоксикам дозозависимо повышали порог болевой чувствительности животных, снижая количество корчей. ED_{50} N-ацетил-L-пролина составил 257 мг/кг, мелоксикама – 9,0 мг/кг. Благодаря аддитивному характеру взаимодействия компонентов комбинации в соотношении 20:1, доза N-ацетил-L-пролина в составе сочетания была в 3–4 раза ниже дозы, вызывающей аналогичное индивидуальное действие. В диапазоне ED_{16} – ED_{84} параметр DRI для мелоксикама составил 1,4–4,0, а его ED_{50} в комбинации в 2,3 раза меньше, чем при индивидуальном применении. Величина CI была в диапазоне 0,94–0,58, что соответствует слабому и умеренному фармакологическому синергизму. Среднеэффективные дозы комбинации проявляют умеренный синергизм (CI=0,73).

Выводы. На моделях острого каррагенинового воспаления лапы, термоболовой чувствительности и перитонвисцеральной боли у мышей N-ацетил-L-пролин и мелоксикам в комбинаторных сочетаниях 20:1 и 40:1 показали синергичный характер взаимодействия. Эффект комбинаций превышал индивидуальное действие аналогичных доз компонентов. Это имеет важное практическое значение, поскольку позволяет за счет уменьшения доз мелоксикама и N-ацетил-L-пролина минимизировать побочные эффекты и токсические риски. Практический интерес настоящего исследования заключается в экспериментальном обосновании возможности использования синергичной комбинации безрецептурных ненаркотических анальгетиков N-ацетил-L-пролина и мелоксикама.

Литература

1. Chou, T-Ch. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies / T-Ch. Chou // Pharmacological reviews. – 2006. – Vol. 58. – P. 621–681.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ КОМБИНАЦИЕЙ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА)

Гальцова О.А., Захаренко А.Г., Боровая Т.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – актуальная проблема в здравоохранении [1]. Несмотря на то, что достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) происходит развитие дезадаптивного ремоделирования миокарда как исход многих заболеваний ССС. Активно внедряются новые эффективные лекарственные средства, которые позволяют достигнуть у пациентов с ХСН с различными типами (в зависимости от фракции выброса (ФВ)) существенных успехов в лечении [2, 3].

Цель исследования. Изучить влияние комбинации сакубитрил/валсартан на течение ХСН у пациентов с разными типами ХСН (в зависимости от ФВ).

Материалы и методы. В исследование включены 23 пациента мужского пола трудоспособного возраста с ХСН, которые находились на амбулаторном приеме у кардиолога в поликлиническом отделении