

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І.М. Кліщем

УДК 615.33+615.276:616.8-009.12-092.9

## ВПЛИВ СУМІСНОГО ВВЕДЕННЯ ФТОРХІНОЛОНІВ ТА НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ НА СУДОМНУ ГОТОВНІСТЬ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

©О.П. Кухар, В.Й. Мамчур

Дніпропетровська державна медична академія

**Резюме:** ципрофлоксацин, гатифлоксацин і моксифлоксацин у дозах 100 мг/кг при пероральному застосуванні демонстрували просудомну активність, яка більш за все була виражена у моксифлоксацину, та менше у гатифлоксацину в експерименті на коразолових судах на мишах. Диклофенак натрію у дозі 10 мг/кг підвищував просудомну активність моксифлоксацину та гатифлоксацину, але знижував у ципрофлоксацину. Німесулід у дозі 40 мг/кг та целекоксиб у дозі 50 мг/кг знижували просудомну активність досліджуваних фторхінолонів, при цьому целекоксиб виявляв найбільшу активність.

**Ключові слова:** антибіотики, ГАМК-БД-йонофор, моксифлоксацин, гатифлоксацин, ципрофлоксацин, диклофенак натрію, німесулід, целекоксиб.

**Вступ.** Бета-лактамі антибіотики, фторхінолони та макроліди – антимікробні засоби, що призначаються найчастіше для лікування та профілактики інфекційних захворювань. Разом з тим хворі часто скаржуться на біль різної сили, і клініцист має одночасно призначати щонайменше два препарати: протимікробний препарат та знеболювальний або нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) [1, 2]. За експериментальними даними ряду досліджень відомо, що за умов сумісного призначення норфлоксацину, ципрофлоксацину з індометацином або напроксеном посилюється просудомна активність фторхінолонів. Але додавання піроксикаму або мелоксикаму не призводить до посилення просудомної активності перелічених антимікробних засобів [3, 4, 5]. Підвищення просудомної дії за умов комбінованого введення НПЗЗ та фторхінолонів зумовлюється здатністю деяких НПЗЗ або їх метаболітів утворювати комплексні сполуки, що екранують ГАМК-бензодіазепіновий йонофор від ГАМК. Це призводить у кінцевому випадку до підвищення судомної готовності.

У практичній діяльності клініцисту необхідно враховувати можливу дію окремих фторхінолонів та НПЗЗ, яка може потенціювати судомну активність. Необхідно також уникати таких комбінацій у пацієнтів, що схильні до судом. На сьогодні відсутні відомості про вплив моксифлоксацину та гатифлоксацину у комбінації з німесулідом та целекоксибом на судомну готовність як у клінічних умовах, так і в експерименті. Тому, на наш погляд, є досить актуальною проблема вивчення впливу сумісного введення фторхінолонів та НПЗЗ на судомну активність.

Мета дослідження – експериментальне вивчення впливу сумісного введення фторхіно-

лонів (ципрофлоксацину, моксифлоксацину, гатифлоксацину) та нестероїдних протизапальних препаратів (диклофенак натрію, німесулід, целекоксиб) на судомну готовність.

**Завдання дослідження.** 1. Встановити просудомну активність ципрофлоксацину, моксифлоксацину та гатифлоксацину.

2. Порівняти величину просудомної активності фторхінолонів, що досліджуються.

3. Вивчити вплив диклофенаку натрію, німесуліду, целекоксибу та фторхінолонів на судомну готовність тварин.

**Методи дослідження.** *Об'єкти дослідження.*

*Тварини.* Для вирішення вищевказаних завдань була проведена серія експериментів на мишах-самцях з вагою 17-22 г, що утримувались на стандартному режимі віварію ДДМА.

*Препарати.* В наших експериментах були використані наступні препарати:

- диклофенак натрію 10 мг/кг (таб. 25 мг, АО «Лекхім»);
- німесулід 40 мг/кг (таб. 200 мг, Індія);
- целекоксиб 50 мг/кг (таб. 200 мг, Індія);
- моксифлоксацин 100 мг/кг (таб. 400 мг, Байер);
- гатифлоксацин 100 мг/кг (таб. 400 мг, Індія);
- ципрофлоксацин 100 мг/кг (таб. 500 мг, КРКА).

Гострий напад клонічних судом моделювали шляхом одноразової внутрішньочеревної ін'єкції пентилентетразолу (коразолу) у дозі 100 мг/кг [3, 4]. Попередньо за 40 хв перорально вводили препарати, що досліджувались, а також їх комбінації з НПЗЗ, в наступних дозах: фторхінолони – 100 мг/кг, диклофенак натрію – 10 мг/кг, німесулід – 40 мг/кг, целекоксиб – 50 мг/кг [3, 5]. Активність препаратів, що досліджувались, оцінювали за зміною латентного періоду (час до

початку судом), тяжкістю судом та зміною тривалості життя.

Обробку отриманих результатів проводили статистичним методом з використанням критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** При введенні ципрофлоксацину латентний період скорочувався на 73% ( $p < 0,05$ ), а час життя на 112% ( $p < 0,05$ ) відносно контролю, що ясно свідчить про наявність просудомної активності даного препарату. Внаслідок введення моксифлоксацину та гатифлоксацину час початку судом скорочується на 69% ( $p < 0,05$ ) та 41% ( $p < 0,05$ ), а час життя на 75% ( $p < 0,05$ ) та 59% ( $p < 0,05$ ) відповідно, що також свідчить про наявність просудомної активності цих респіраторних фторхінолонів.

Необхідно також відмітити, що просудомна активність гатифлоксацину була найменш виразна, а моксифлоксацину – найбільш виразна. Під час сумісного введення диклофенаку та моксифлоксацину латентний період скорочується на 86% ( $p < 0,05$ ), а час життя – на 97% ( $p < 0,05$ ) відносно контролю. Подібну активність було відмічено за умов комбінації диклофенаку натрію з гатифлоксацином. Так, латентний період скорочувався на 56% ( $p < 0,05$ ), а час життя – на 65% ( $p < 0,05$ ) відносно показників контрольної групи.

Таким чином, диклофенак натрію потенціює просудомну активність моксифлоксацину та гатифлоксацину. Це, мабуть, зумовлено здатністю диклофенаку натрію або його «швидких» метаболітів утворювати комплексні сполуки з респіраторними фторхінолонами, що екранують ГАМК-БД-іонофор від ГАМК.

Протилежні ефекти демонструвала комбінація диклофенаку з ципрофлоксацином. Латентний період ставав коротшим на 33% ( $p < 0,05$ ), а

час життя – на 55% ( $p < 0,05$ ) відносно контролю. У даному випадку диклофенак натрію знижував просудомну активність ципрофлоксацину. Це може бути зумовлено, з одного боку, власною протисудомною активністю диклофенаку натрію, а, з іншого, неможливістю диклофенаку натрію або його метаболітів утворювати комплексні сполуки з фторхінолонами, що здатні екранувати ГАМК-БД-іонофор.

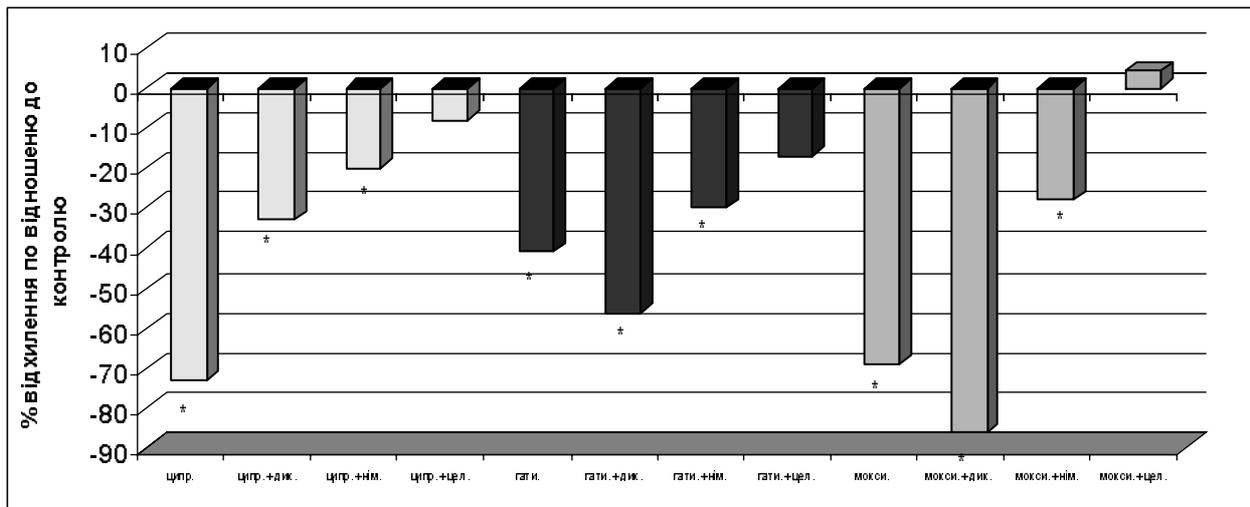
У комбінації німесулід з ципрофлоксацином, гатифлоксацином та моксифлоксацином час початку судом, відносно контролю, скорочувався на 20% ( $p < 0,05$ ), 30% ( $p < 0,05$ ) та 28% ( $p < 0,05$ ), відповідно, а час життя, відносно показників контрольної групи, скорочувався на 38% ( $p < 0,05$ ), 31% ( $p < 0,05$ ) та 25% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Ці показники свідчать про здатність німесулід знижувати просудомну активність всіх фторхінолонів, що досліджувались. Целекоксиб ще більш виразно знижував активність ципрофлоксацину, гатифлоксацину та моксифлоксацину порівняно з німесулідом. Про це свідчить зниження латентного періоду на 8% (ципрофлоксацин та целекоксиб), на 17% (гатифлоксацин та целекоксиб), а час життя на 3% в обох комбінаціях ( $p > 0,05$ ) відносно контролю. Після додавання целекоксибу до моксифлоксацину латентний період навіть збільшувався на 4% ( $p > 0,05$ ), а час життя на 6% ( $p > 0,05$ ) відносно контролю.

З огляду на це, німесулід та целекоксиб здатні знижувати просудомну активність фторхінолонів (ця здатність більш виражена у целекоксиба). Та навряд чи ці нестероїдні протизапальні засоби можуть утворювати комплексні сполуки з фторхінолонами, що екранують ГАМК. Результати наших дослідів наведені у таблиці 1 та на рисунках 1, 2.

**Таблиця 1.** Вплив сумісного введення фторхінолонів та нестероїдних протизапальних засобів на судомну готовність в експерименті на мишах

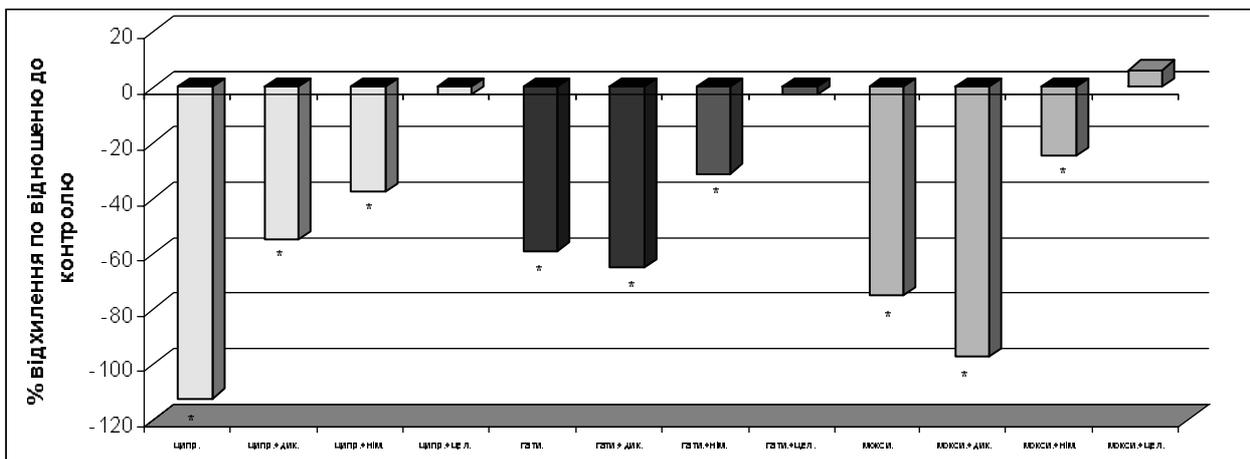
Препарати, мг/кг	Латентний період, с	Час життя, с
Контроль	59,5±2,99	517,2±47,77
Ципрофлоксацин, 100	34,3±2,8*	244,2±22,88*
Ципрофлоксацин, 100 + диклофенак натрію, 10	44,80±3,64*	327±38,48*
Ципрофлоксацин, 100+ німесулід, 40	50±5,6*	375,80±36,89*
Ципрофлоксацин, 100+ целекоксиб, 50	55±4,39	503,2±67,75
Гатифлоксацин, 100	42,2±8,12*	324,5±29,33*
Гатифлоксацин, 100 + диклофенак натрію, 10	38,2±3,46*	314±39,32*
Гатифлоксацин, 100 + німесулід, 40	43±2,8*	393,7±26,15*
Гатифлоксацин, 100 + целекоксиб, 50	49,2±2,52*	504±25,5
Моксифлоксацин, 100	35,2±5,51*	392±86,68
Моксифлоксацин, 100+ диклофенак натрію, 10	32±3,18*	313,5±48,8*
Моксифлоксацин, 100 + німесулід, 40	46,5±3,83*	412,7±39,73*
Моксифлоксацин, 100 + целекоксиб, 50	62±1,74	550,7±69,49

**Примітка:** \* – розбіжність достовірна відносно контролю ( $p < 0,05$ ).



Примітка: \* – розбіжність достовірна відносно контролю ( $p < 0,05$ ).

Рис. 1. Вплив сумісного введення фторхінолонів та нестероїдних протизапальних засобів на початок судом у мишей.



Примітка: \* – розбіжність достовірна відносно контролю ( $p < 0,05$ ).

Рис. 2. Вплив сумісного введення фторхінолонів та нестероїдних протизапальних засобів на час до загибелі мишей.

**Висновки.** 1. Ципрофлоксацин, гатифлоксацин та моксифлоксацин демонструють просудомну активність в експерименті на коразолових судах.

2. Найбільш виражену просудомну активність виявляє ципрофлоксацин, потім – моксифлоксацин та гатифлоксацин.

3. Диклофенак натрію потенціює просудомну

активність моксифлоксацину та гатифлоксацину, але знижує просудомну активність ципрофлоксацину.

4. Німесулід та целекоксиб знижують просудомну активність ципрофлоксацину, моксифлоксацину і гатифлоксацину, при цьому більш виразною є протисудомна активність целекоксибу.

#### Література

1. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. – М.: Боргес, 2002. – 436 с.  
2. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. – М.: Литтера, 2003. – 506 с.

3. Hori S., Kizu J., Kawamura M. Effects of anti-inflammatory drugs on convulsant activity of quinolones: a comparative study of drug interaction between quinolones and anti-inflammatory drugs // J. Infect. Chemother. – 2003. – Vol. 6, № 9(4). – P. 14-20.

4. Fukuda H., Kawamura Y. Drug interactions between nonsteroidal anti-inflammatory drug and pazufloxacin mesilate, a new quinolone antibacterial agent for intravenous use: convulsions in mice after intravenous or intracerebroventricular administration // Jpn. J. Antibiot. – 2002. – Vol. 190, № 55(3). – P. 80-270.

5. Yoshino T., Noguchi M., Okutsu H., Kimoto A., Sasamata M., Miyata K. Celecoxib does not induce convulsions nor does it affect GABAA receptor binding activity in the presence of new quinolones in mice // Eur. J. Pharmacol. – 2005. – Vol. 7, № 1-3. – P. 69-76.

## **ВЛИЯНИЕ СОВМЕСТНОГО ВВЕДЕНИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА СУДОРОЖНУЮ ГОТОВНОСТЬ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**О.П. Кухар, В.И. Мамчур**

*Днепропетровская государственная медицинская академия*

**Резюме:** ципрофлоксацин, гатифлоксацин и моксифлоксацин в дозах 100 мг/кг при пероральном приеме демонстрировали просудорожную активность, которая больше всего была выражена у моксифлоксацина и меньше всего у гатифлоксацина в эксперименте на коразоловых судорогах на мышах. Диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг повышал просудорожную активность моксифлоксацина и гатифлоксацина, но снижал у ципрофлоксацина. Нимесулид в дозе 40 мг/кг и целекоксиб в дозе 50 мг/кг снижали просудорожную активность исследуемых фторхинолонов, при этом целекоксиб проявлял наибольшую активность.

**Ключевые слова:** антибиотики, ГАМК-БД-ионофор, моксифлоксацин, гатифлоксацин, диклофенак натрия, нимесулид, целекоксиб.

## **INFLUENCE OF COMBINED ADMINISTRATION OF FLUOROQUINOLONES AND NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY REMEDIES ON CONVULSIVE READINESS IN EXPERIMENT**

**O.P. Kukhar, V.Y. Mamchur**

*Dnipropetrovsk State Medical Academy*

**Summary:** ciprofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in the doses 100 mg/kg at oral introduction cause convulsive activity which is the most expressed for moxifloxacin and the least expressed for gatifloxacin in experiment of corazol seizures on mice. Sodium diclofenac in the doze 10 mg/kg increases the convulsive activity of moxifloxacin and gatifloxacin but decreases such activity of ciprofloxacin. Nimesulide in the doze 40 mg/kg and celecoxib in the doze 50 mg/kg decrease convulsive activity of the investigated fluoroquinolones and celecoxib has the greatest activity.

**Key words:** antibiotics, moxifloxacin, gatifloxacin, ciprofloxacin, sodium diclofenac, nimesulide, celecoxib.