

Винахід відноситься до медицини та фармації, зокрема до способів підвищення ефективності терапії антибіотиками, а саме доксицикліном, і може бути використаний у комплексній терапії різних інфекційних захворювань.

Зростання частоти інфекційних захворювань, виникнення стійких до антибіотиків штамів, збільшення числа випадків захворювань з нетиповими збудниками диктують необхідність як пошуку нових антибактеріальних засобів, так і підвищення ефективності терапії при використанні традиційних антибіотиків.

Серед таких антибіотиків добре зарекомендував себе в клінічній практиці представник групи тетрациклінів - доксициклін [1]. Спектр антибактеріальної дії доксицикліну поширюється як на грампозитивні мікроорганізми, так і на більшість грамнегативних. Крім того, препарат ефективний і проти внутрішньоклітинних мікробів, зокрема *Chlamydia trachomatis* і *Mycoplasma pneumoniae*. У порівнянні з іншими тетрациклінами доксициклін володіє більшою ліпофільністю, що обумовлює його кращу всмоктуваність і проникнення в тканини і рідини організму. При пероральному застосуванні він усмоктується більш повно і швидко, ніж інші тетрацикліни. Максимальний рівень антибіотика в крові досягається через 2-2,5 години і в ефективній концентрації підтримується протягом 24 і більше годин. Час зниження концентрації доксицикліну в крові на 50% ($T_{1/2}$) коливається в межах 16-22 годин, що значно більше, ніж в окситетрацикліну і тетрацикліну.

Проте прийом доксицикліну може супроводжуватися побічними діями: різними диспепсичними явищами, змінами слизової оболонки рота і шлунково-кишкового тракту, алергічними реакціями. Таким чином, підвищення ефективності терапії доксицикліном принесло б суттєву користь при лікуванні значного числа захворювань.

Відомий спосіб використання доксицикліну з пірімідиновими похідними, зокрема, з пентоксилом [2] при лікуванні стафілококового сепсису.

Зазначений спосіб забезпечує різке посилення поглинальної здатності лейкоцитів у відношенні золотистого стафілококу, проте суттєво не впливає на зниження токсичності доксицикліну.

Відомий також спосіб комбінованого використання доксицикліну з екстрактом плаценти при лікуванні при лікуванні сифілісу [3].

Спосіб дозволяє скоротити термін лікування, проте безпосередньо не впливає на токсичність доксицикліну.

Відомий лікарський засіб глюкозаміну гідрохлорид [4] що відноситься до природних аміноцукрів, входить до складу біоорганізмів, добре засвоюється, не викликаючи суттєвих побічних ефектів, не має токсичної дії [5].

Досліджено протизапальну, регенеруючу та імунотропну дію глюкозаміну гідрохлориду.

Проте при всіх перевагах глюкозаміну гідрохлорид не має такого терапевтичного ефекту, який спостерігається у антибіотиків, зокрема у доксицикліна.

Завданням винаходу є створення способу підвищення ефективності терапії доксицикліном, в якому шляхом комбінованого використання доксицикліну з глюкозаміну гідрохлоридом досягають зниження токсичності доксицикліну до класу практично нетоксичних речовин та потенціювання його антимікробної дії, що надає можливість значно знизити антимікробну концентрацію доксицикліну.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у способі підвищення терапії доксицикліном шляхом його вживання у сполученні з іншим лікарським засобом, передбачено використання у якості останнього глюкозаміну гідрохлориду у співвідношенні доксициклін: глюкозаміну гідрохлорид 1:1-1:2.

Використання доксицикліну у сполученні з глюкозаміну гідрохлоридом є новим, не відомим з джерел інформації.

Експериментальним шляхом встановлено, що комбінація доксицикліну з глюкозаміну гідрохлоридом у співвідношенні 1:1 потенціює антимікробну дію доксицикліну принаймні у 8 разів.

При зазначеному співвідношенні 1:1-1:2 токсичність доксицикліну знижується до класу практично нетоксичних речовин.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

Однією з токсикологічних характеристик фармакологічної дії засобу є показник LD_{50} (середньосмертельна доза), який визначається при вивченні гострої токсичності та використовується для розрахунку терапевтичного індексу - TI (LD_{50}/ED_{50}). Останній визначає широту фармакологічної дії та безпечність застосування засобу. Для знаходження середньосмертельної дози (LD_{50}) комбінації доксицикліну з глюкозаміну гідрохлоридом (Д+ГА) у співвідношенні 1:1 та 1:2, у порівнянні окремо з доксицикліном та глюкозаміну гідрохлоридом проведено серії експериментів на щурах. Дослідження гострої токсичності речовин проводили при пероральному введенні у вигляді водяних суспензій. Дослідження проводили протягом двох тижнів та визначали стан тварин, при цьому стежили за проявом ознак інтоксикації (млявість, зниження рухової активності, відсутність апетиту, пригнічення дихання тощо). Для оцінки класу токсичності досліджуваного об'єктів використовували загальноприйнятну класифікацію. Результати наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика гострої токсичності комбінації доксицикліну з глюкозаміну гідрохлоридом у співвідношеннях (1:1) та (1:2) у порівнянні з доксицикліном та глюкозаміну гідрохлоридом

№ п/п	Досліджуваний об'єкт	LD_{50} , мг/кг	Клас токсичності
1.	Доксициклін	3700 (3060 ÷ 4340)	IV Малотоксичні
2.	Глюкозаміну гідрохлорид	>15000	VI Відносно нешкідливі
3.	"Д+ГА"(1:1)	5860 (4840 ÷ 6880)	V Практично нетоксичні
4.	"Д+ГА"(1:2)	6380 (5540 ÷ 7210)	V Практично нетоксичні

Як свідчать показники таблиці 1 результати вивчення гострої токсичності досліджуваних об'єктів показали, що при окремому використанні доксицикліну та глюкозаміну гідрохлориду зазначені засоби відповідають класу малотоксичних та відносно нешкідливих речовин, а при використанні їх комбінації клас токсичності знижується до практично нетоксичних речовин, що розширює спектр терапевтичної дії комбінації доксицикліну з глюкозаміну гідрохлоридом та збільшує її нешкідливість для організму ссавців.

Приклад 2

Антимікробну дію доксицикліну та глюкозаміну гідрохлориду окремо і у комбінації вивчали з використанням методу двократних серійних розведень у рідкому поживному середовищі. У пробірки з розведеннями засобу добавляли мікробну завись, яку одержували шляхом змиву агарової добової культури 0,9% фізіологічним розчином з наступною стандартизацією за оптичним стандартом каламутності на 50Д. Мікробна навантаження складала 10^6 мікробних тіл у 1мл середовища. Пробірки інкубували при 37 С протягом 18 годин, після чого визначали рівень бактеріостатичної дії засобу. Максимальне розведення у пробірці з відсутністю росту культури мікроорганізму оцінювали як мінімальну пригнічуючу ріст мікроорганізму концентрацію (МПК). У дослідях були використані 7 штамів мікроорганізмів, серед яких референс-штами американської типової колекції культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 і клінічні штами, які виділені з різноманітного матеріалу - гнійного секрету хірургічних ран та від хворих на кишкові дисфункції: *Staphylococcus aureus* кл. 17, *Escherichia coli* кл. 78 та *Pseudomonas aeruginosa* кл.164. Досліди повторяли тричі по відношенню до кожного штаму мікроорганізму. Результати наведені у табл. 2.

Таблиця 2

Характеристика антимікробної дії комбінації доксицикліну с глюкозаміну гідрохлоридом у співвідношеннях 1:1 та 1:2 у порівнянні з доксицикліном та глюкозаміну гідрохлоридом

Об'єкти	Мінімальна, пригнічуюча ріст мікроорганізму, концентрація (МПК), мкг/мл						
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>S. aureus</i> кл.17	<i>E. coli</i> ATCC25922	<i>E. coli</i> кл.78	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>P. aeruginosa</i> кл.164	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633
Доксициклін (контроль)	0,98	3,9	0,98	1,95	250	500	0,24
Глюкозаміну гідрохлорид (контроль)	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
"Д+ГА"(1:1)	0,245	0,98	0,245	0,49	250	500	0,03
"Д+ГА"(1:2)	0,98	3,9	0,98	1,95	500	500	0,24

Примітка: надані значення є середніми з трьохкратного вивчення активності досліджуваних об'єктів по відношенню до кожного штаму мікроорганізму.

Дані таблиці свідчать, що рівень антибактеріальної активності комбінації доксицикліну с глюкозаміну гідрохлоридом у співвідношенні (1:2) не відрізняється від активності окремо взятого доксицикліну, про що говорять їх рівні значення мінімальної пригнічуючої ріст мікроорганізму концентрації (МПК). Сам глюкозаміну гідрохлорид не виявляв антибактеріальної дії.

При зменшенні кількості глюкозаміну гідрохлориду у комбінації з доксицикліном до співвідношення (1:1) спостерігалася значне підвищення рівня антибактеріальної дії по відношенню до всіх використаних тест-штамів, за виключенням *P. aeruginosa*. Так, МПК одного доксицикліну по відношенню до культур *S.aureus* складала 0,98-3,9мкг, при додаванні глюкозаміну гідрохлориду МІЖ комбінації знижувалася до 0,245 та 0,98мкг відповідно. Це свідчить про те, що глюкозамін потенціює антимікробну дію доксицикліну у 4 рази і спостерігається цей ефект тільки для комбінації доксицикліну с глюкозаміну гідрохлоридом у співвідношенні 1:1. Така ж закономірність виявлялася і по відношенню до культур *E.coli*. Найбільш виражений потенціюючий ефект глюкозаміну гідрохлориду спостерігається у відношенні до культури *B. Subtilis*, про що свідчить зниження МІЖ з 0,24мкг/мл у одного доксицикліну до 0,03мкг/мл комбінації доксицикліну с глюкозаміна гідрохлоридом у співвідношенні 1:1, тобто відбувається підвищення активності у 8 разів

Одержані результати мікробіологічних досліджень свідчать про доцільність комбінованого застосування доксицикліну та глюкозаміну гідрохлориду у співвідношенні 1:1, яка обґрунтовується можливістю значно знизити антибактеріальну концентрацію доксицикліну та відповідно зменшити токсикоалергічний потенціал антибіотика.

Таким чином, заявлено новий спосіб підвищення ефективності терапії доксицикліном, при цьому за результатами приведених досліджень, комбінація доксицикліну с глюкозаміном у співвідношенні - (1:1)-(1:2), сприяє зниженню класу токсичності доксицикліна з IV (малотоксичні речовини) до V (практично нетоксичні речовини) і потенціює антимікробну дію, що буде сприяти підвищенню ефективності терапії доксицикліном.

Джерела інформації

[1] Компендиум 2001/2002 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2001.-С.61.

[2] Манукова М.А. Состояние фагоцитарного иммунитета у белых мышей при лечении доксициклином и пентоксилом экспериментального стафилококкового сепсиса// Антибиотики.-1976.- №12.- С.1098-1104

[3] Ротанов С.В., Беднова В.Н., Топоровский Л.М., Боровик В.З. Клиническое наблюдение над больными свежими формами сифилиса при лечении доксициклином и экстрактом плаценты//Вестник дерматологии и венерологии.- 1986.- №6.- С.72-76

[4] Временная Фармакопейная статья Таблетки глюкозамина гидрохлорида, ВФС 42-35-13-99.Утвержд.пр. Министра здравоохранения РФ №55 от 17.02.2000г. -4с.

[5] Зупанец И.А., Дроговоз С.М., Яковлева Л.В. и др. Физиологическое значение глюкозамина// Физиологический журнал.- 1990.- Т.36, №2.-С.115-120