

# СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОКОРРЕКТОРОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДКА

Али Х. Дарвиш, Сейфеддин М. Сейфеддин, Т.А. Куценко,  
Е.Г. ЩЕКИНА

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

*Ключевые слова:* лекарственные поражения желудка, НПВС-гастропатии, фармакокоррекция, сравнительное изучение.

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день проблема язвенных поражений желудка, в том числе лекарственных, является одной из наиболее важных не только для гастроэнтерологии, но и для клинической медицины в целом. Известно, что одной из наиболее гастротоксичных групп лекарств являются НПВС, применение которых в настоящее время очень распространено и зачастую жизненно необходимо [3, 5, 8]. Это обуславливает необходимость поиска путей коррекции НПВС-индуцированных поражений желудка (НПВС-гастропатий).

В связи с этим экспериментаторами и клиницистами предлагается довольно большое количество препаратов, потенциально способных уменьшать ulcerогенное действие НПВС. В литературе имеются сведения о целесообразности применения средств традиционной противоязвенной терапии, а также препаратов-представителей метаболической терапии при НПВС-гастропатиях [1, 4, 5, 6, 7]. Однако, данные относительно сравнительной эффективности фармакокорректоров гастротоксичности малы и противоречивы.

Поэтому представляло интерес сравнить в адекватных и идентичных условиях эксперимента (модель, вид животных, режим дозирования, хронорезим, использование одинаковых информативных показателей) противоязвенную активность различных препаратов при язвенном поражении желудка, вызванном введением НПВС, что может служить основой для определения тактики их рационального выбора. Учитывая вышеизложенное, целью нашей работы явилось сравнительное изучение эффективности

одиннадцати фармакокорректоров с доказанным ранее противоязвенным действием: корвитина, висмута субцитрата, актовегина, гастрофита, масла облепихи, фамотидина, супероксиддисмутазы (СОД), метилурацила, мексидола, токоферола и кверцетина на модели язвенного поражения желудка у крыс, вызванного приемом индометацина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор индометацинового поражения желудка в качестве экспериментальной модели гастропатии сделан нами потому, что индометацин давно признан одним из наиболее ulcerогенных НПВС.

«Индометациновую» язву вызывали у белых беспородных крыс обоего пола массой 150–230 г после 24-часового голодания (при свободном доступе к воде) путем внутрижелудочного введения индометацина в дозе 5 мг/кг ежедневно один раз в день в течение пяти дней [2]. На 5-й день животных выводили из эксперимента в условиях эвтаназии и проводили макроскопическое изучение состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ). Изучаемые препараты вводили в суточной условно-терапевтической дозе (заимствованной из данных литературы или определенной в ходе наших ранее проведенных исследований) один раз в день в течение пяти дней, параллельно с формированием патологии.

Оценку интенсивности язвенного поражения и противоязвенной активности препаратов проводили по показателям интенсивности образования язвенных дефектов в СОЖ: проценту животных с язвами в группе, средней площади язв, язвенному индексу, позволившим рассчитать

интегральный показатель терапевтического эффекта препаратов — противоязвенную активность (ПЯА, %), значения которой приводятся в данной статье.

В данных экспериментах каждая группа крыс состояла из 6 голов. Животные, служившие группами интактного контроля (здоровые крысы) и контрольной патологии (нелеченные крысы с модельной патологией) не получали лечения. Остальным группам вводили изучаемые препараты в таких дозах: корвитин — 5 мг/кг (в пересчете на кверцетин), висмута субцитрат — 29 мг/кг, метилурацил — 500 мг/кг, актовегин — 12 мг/кг, гастрофит — 10 мг/кг, масло облепихи — 0,1 г/кг, фамотидин — 20 мг/кг, СОД — 20 мкг/кг, мексидол — 25 мг/кг, токоферол — 18 мг/кг, кверцетин — 5 мг/кг. Корвитин вводили внутривенно, актовегин, мексидол, СОД, токоферол — внутримышечно, остальные препараты перорально.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе эксперимента установлено, что в группе интактного контроля изменений СОЖ и изъязвлений не обнаружено, а у нелеченных животных (контрольная патология) наблюдалось интенсивное язвообразование, сопровождавшееся гиперемией, отеком, нарушением складчатости СОЖ и появлением геморрагий в ней. Проводя сравнительную оценку результатов макроскопического исследования СОЖ крыс в условиях индометацин-индуцированной гастропатии (рис. 1) по показателю ПЯА (рассчитанному по отношению

к группе крыс контрольной патологии), следует отметить, что изучаемые препараты в разной степени (ПЯА от 72% до 12,12%) способны корректировать гастротоксическое действие вышеупомянутого НПВС.

Данный факт, по-видимому, объясняется разницей во влиянии изучаемых препаратов на патогенез индометацинового поражения желудка, в котором важное место отводится блокаде биосинтеза простагландинов-цитопротекторов. Это приводит к ulcerогенному действию, которое выражается в нарушении трофики СОЖ, повышении секреции желудочного сока, снижении энергетического и пластического обеспечения тканей пищеварительного тракта, т.е. баланс «агрессивность-защита» смещается в сторону повреждающих факторов. Подобные изменения в ткани желудка, по современным представлениям, непременно сопровождаются выраженной активацией процессов свободнорадикального окисления (СРО) [4, 9] и дальнейшими метаболическими нарушениями, что обуславливает целесообразность применения препаратов разнонаправленного патогенетического действия, особенно с антиоксидантными свойствами или средств метаболической терапии.

Вероятно, именно поэтому мощные препараты-антиоксиданты (СОД и мексидол) оказались наиболее эффективными в данной ситуации. Большая активность СОД по сравнению с мексидолом может объясняться ее эксклюзивным механизмом антиоксидантного действия — способностью ингибировать СРО на самой ранней

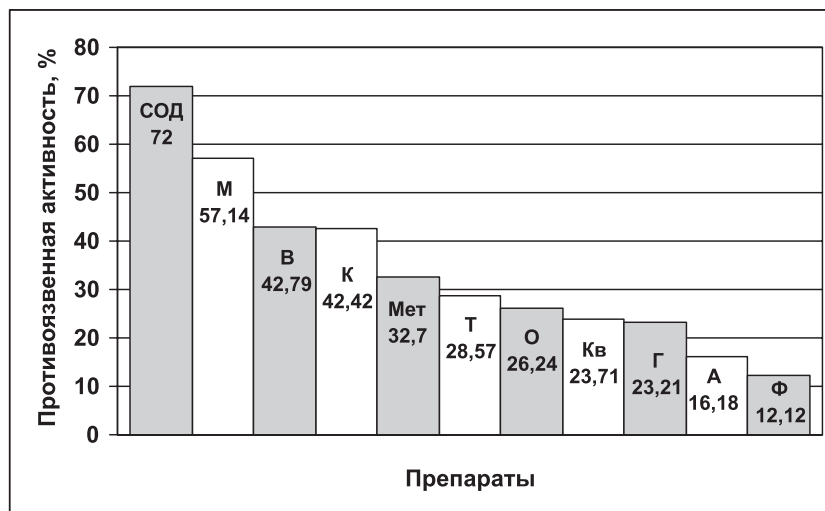


Рис. 1. Сравнение противоязвенной активности изучаемых препаратов при индометацин-индуцированной НПВС-гастропатии. Примечание: СОД — супероксиддисмутаза, М — мексидол, В — висмута субцитрат, К — корвитин, Мет — метилурацил, Т — токоферол, О — масло облепихи, Кв — кверцетин, Г — гастрофит, А — актовегин, Ф — фамотидин.

стадии. Меньшую, однако высокую и практически равную активность проявили висмута субцитрат (42,79%) и корвитин (42,42%), что может быть обусловлено их комплексным воздействием на СОЖ, несмотря на разницу в механизмах действия. Так, висмута субцитрат обладает гастропротекторным, антацидным и противовоспалительным действием, а корвитин — антиоксидантным, противовоспалительным и антисекреторным, что, возможно, способствует быстрому и выраженному проявлению противоязвенного эффекта.

Другие препараты (среди которых следует отметить некоторое преобладание действия метилурацила (32,7%) и наименьшую активность фамотидина (12,12%) и актовегина (16,18%)) проявляют значительно меньшую противоязвенную активность за счет того, что развитие их терапевтического эффекта требует большего времени (в частности, антиоксидантное действие реализуется на более поздних стадиях процессов СРО), или же они действуют однонаправленно на какое-либо одно звено (например, фамотидин) патогенеза гастропатии, что не приводит к быстрой и эффективной нормализации метаболических и гастродеструктивных нарушений в СОЖ.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное нами сравнительное изучение эффективности различных препаратов с противоязвенной активностью в условиях язвенного поражения желудка, вызванного введением индометацина, показало, что исследуемые фармакокорректоры отличаются по выраженности своей противоязвенной активности, что может быть обусловлено особенностями фармакологических свойств каждого из них и использовано при составлении рекомендаций по их рациональному выбору. Так, из рассмотренных нами препаратов СОД является препаратом первого выбора, мексидол — второго, а корвитин и висмута субцитрат — третьего для коррекции осложнений терапии НПВС, в частности индометацином. Применение же остальных препаратов с этой целью может быть целесообразным только в случае подбора оптимального режима введения (например, введение до и во время применения НПВС), коррекции дозы, комбинирования их друг с другом или вы-

пеназванными более эффективными препаратами для усиления противоязвенного эффекта, что является перспективой наших дальнейших исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Остапчук О.І. Вплив антиоксидантів та омепразолу на протизапальну активність, побічну дію та фармакокінетику індометацину: Автореф. дис....канд. мед.наук. — Київ. — 1999. — 17 с.
2. Пентюк Н.О., Остапчук О.І, Станіславчук М.А. Вплив недостатності вітамінів А і Є та додаткового введення ретинолу, токоферолу, селену та дибунолу на ульцерогенну дію ортофену, напроксену та індометацину // Ліки. — 1998. — №4. — С. 12–15.
3. Щокіна К.Г., Вікторов О.П. Порівняння гастротоксичності сучасних і перспективних НПЗЗ // Ліки. — 2005. — №3-4. — С. 47–52.
4. Bandyopadhyay S.K., Pakrashi S.C., Pakrashi A. The role of antioxidant activity of *Phyllanthus emblica* fruits on prevention from indomethacin-induced gastric ulcer // J. Ethnopharmacol. — 2000. — Vol. 70, №2 — P. 171–176.
5. Curcumin reduces indomethacin-induced damage in the rat small intestine / N. Sivalingam, R. Hanumantharaya, M. Faith et al. // J. Appl. Toxicol. — 2007. — N 27 (6). — P. 551–560.
6. Gastroprotective and antioxidant effects of amiodarone on indomethacin-induced gastric ulcers in rats / G. O. Dengiz, F. Odabasoglu, Z. Halici et al. // Arch. Pharm. Res. — 2007. — N 30 (11). — P. 1426–1434.
7. Gastroprotective and antioxidant effects of montelukast on indomethacin-induced gastric ulcer in rats / G. O. Dengiz, F. Odabasoglu, Z. Halici et al. // J. Pharmacol. Sci. — 2007. — N 105 (1). — P. 94–102.
8. Hawkey C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119, №2. — P. 521–535.
9. Tanaka J., Yuda Y., Yamakawa T. Mechanism of superoxide generations system in indomethacin-induced gastric mucosal injury in rats // Biol. and Pharm. Bull. — 2001. — Vol. 24, №2. — P. 155–158.