

ВПЛИВ НОВОГО ПРЕПАРАТУ “АНАЛЬБЕНУ” ТА НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНИХ ПОКОЛІНЬ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЗДОРОВИХ ЩУРІВ

Л.В.Яковлева, О.О.Герасимова, О.Ю.Кошова, О.М.Шаповал

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати; анальбен-ретард; глюкозамін; неселективні інгібітори ЦОГ-1/ЦОГ-2; селективні та специфічні інгібітори ЦОГ-2; вольтарен-рапід; мелоксикам; німесулід; целебрекс; вплив на печінку

Наведені результати вивчення характеру впливу на функціональний стан печінки здорових щурів пролонгованої лікарської форми нового вітчизняного нестероїдного протизапального препарату (НПЗП) “Анальбен-ретард”, комбінації анальбен-ретарду з глюкозаміном та сучасних НПЗП різних поколінь: неселективного інгібітора ЦОГ-1/ЦОГ-2 вольтарен-рапід, селективних інгібіторів ЦОГ-2 мелоксикаму і німесуліду та специфічного інгібітора ЦОГ-2 целебрексу. Встановлено, що пролонгована форма нового вітчизняного препарату “Анальбен-ретард” при субхронічному (14 днів) пероральному введенні в дозі 5 мг/кг не здійснює впливу на функціональний стан печінки здорових щурів. Застосування анальбен-ретарду разом з глюкозаміном протягом 14 днів сприяло напруженню печінки здорових щурів. Нашими дослідженнями ще раз підтверджено гепатотоксичність неселективного інгібітора ЦОГ-1/ЦОГ-2 вольтарен-рапід (диклофенаку калію). Показано, що селективні інгібітори ЦОГ-2 мелоксикам і німесулід та специфічний інгібітор ЦОГ-2 целебрекс при субхронічному введенні (14 днів) здоровим щурам в умовно терапевтичних дозах сприяють погіршенню функціонального стану печінки.

За даними ВООЗ, близько 30 млн чоловік на Землі регулярно застосовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) [14]. Значний арсенал сучасних НПЗП, який нараховує близько 20 оригінальних препаратів та складається з різних поколінь НПЗП: неселективних та селективних інгібіторів ЦОГ-2, не вирішує проблеми ефективного та безпечного застосування лікарських засобів цієї групи в клініці: при тривалому застосуванні неселективних інгібіторів ЦОГ-2 часто спостерігається розвиток таких побічних ефектів, як гастротоксичність, гепатотоксичність, нефротоксичність та інших [8-15].

З урахуванням всього вищезазначеного розширенню асортименту вітчизняних НПЗП сприяло створення вченими хіміками

та фармакологами НФаУ нового українського оригінального синтетичного препарату з групи НПЗП “Анальбену”. Доведено, що анальбен є малотоксичним, не має алергізуючого ефекту та поряд з характерними для НПЗП властивостями виявляє також гепатопротекторну дію. У клінічних умовах анальбен зарекомендував себе як ефективний та нешкідливий засіб у комплексному лікуванні запальних, дистрофічних та ревматичних захворювань опорно-рухового апарату. Крім того, анальбен має високу біодоступність та швидко виводиться з організму ($T_{1/2}=1,45$ год), за рахунок чого препарат призначався по 4-5 прийомів на добу. Вищевикладене стало підґрунтям для розробки та створення вченими НФаУ пролонгованої лікарської форми

“Анальбен-ретард”, яка дозволяє знизити кратність прийому препарату до 1-2 разів на добу [4, 5, 6, 7].

Враховуючи вищезазначене, ми вважали за доцільне вивчити вплив на печінку інтактних щурів анальбен-ретарду, комбінації анальбен-ретарду з глюкозаміном у порівнянні з вольтарен-рапідом (диклофенак калію), який є неселективним інгібітором ЦОГ-1/ЦОГ-2 та “золотим стандартом” НПЗП за ефективністю, а також у порівнянні з селективними інгібіторами ЦОГ-2 мелоксикамом та німесулідом [3] і специфічним інгібітором ЦОГ-2 — целебрексом [2].

Матеріали та методи

Для визначення впливу вивчених об'єктів на функціональний стан печінки здорових щурів їх уводили перорально щоденно протягом 14 діб у таких дозах: анальбен-ретард — 5 мг/кг, анальбен-ретард+глюкозамін — 5 мг/кг+50 мг/кг, вольтарен-рапід —

Таблиця

Вплив досліджуваних об'єктів на функціонально-біохімічні показники печінки щурів (n=56)

Показники	Умови досліджу						
	інтактний контроль	анальбен-ретард, 5 мг/кг	анальбен-ретард+глюкозамін, 5 мг/кг +50 мг/кг	вольтарен-рапід, 5 мг/кг	мелоксикам, 1 мг/кг	целебрекс, 12 мг/кг	німесулід, 12 мг/кг
МКП, %	3,22±0,13	3,07±0,11**	3,34±0,21	3,75±0,21*	3,54±0,47	2,90±0,10**	3,18±0,11**
Сироватка крові							
АлАТ, ммоль/ч·л	0,52±0,09	0,50±0,07	0,53±0,01	0,44±0,03	0,47±0,04	0,43±0,03	0,43±0,02
АсАТ, ммоль/ч·л	0,72±0,05	0,81±0,02	0,75±0,04	0,83±0,08	0,67±0,06	0,82±0,03	0,76±0,04
ЛФ, мккат/л	0,69±0,20	0,62±0,16	1,28±0,19*	1,07±0,18	1,34±0,16*	0,78±0,18	1,00±0,14
Сечовина, ммоль/л	4,66±0,27	4,82±0,30	3,81±0,17*	4,80±0,33	4,31±0,13	4,29±0,13	4,58±0,53
Загальний білок, г/л	60,31±2,08	59,92±3,87	49,24±0,82*	48,59±1,04*	58,76±2,02	58,98±1,69	67,96±5,17
Холестерин, ммоль/л	1,19±0,21	1,63±0,32	2,02±0,49	2,28±0,30*	2,65±0,89	2,72±0,32*	3,08±0,28*
Загальні ліпіди, г/л	5,00±0,41	5,00±0,43	3,74±0,22*	4,25±0,17	5,08±0,46	3,66±0,26*	4,37±0,15
Каталаза, мккат/л	0,32±0,04	0,32±0,03	0,20±0,05	0,26±0,04	0,43±0,08	0,27±0,05	0,29±0,04
Плазма крові							
Фібриноген, г/л	6,00±0,82	7,19±0,92	5,40±0,51	5,38±0,53	6,00±0,41	6,50±0,56	4,67±0,33
Тканина печінки							
ГПЛ, ум.од	0,88±0,07	0,82±0,11	0,73±0,12	0,63±0,11	0,77±0,10	0,74±0,17	0,73±0,07
ДК, мкмоль/г	5,23±0,54	5,11±0,93	4,40±0,91	4,73±0,73	5,34±0,68	4,85±0,71	5,01±0,62
МДА, мкмоль/г	100,43±17,56	64,10±11,12	57,55±10,73*	114,53±25,2	58,06±7,75*	48,29±5,22*	38,28±2,33*
GSH, ммоль/г	0,35±0,03	0,31±0,03	0,38±0,04	0,55±0,06*	0,41±0,05	0,41±0,05	0,40±0,06
Каталаза, мккат/л	0,35±0,04	0,38±0,06	0,30±0,05	0,24±0,06	0,31±0,08	0,27±0,05	0,33±0,06
Глікоген, мг/г	27,14±4,77	32,24±5,84	40,70±9,29	38,25±7,24	14,19±3,36	31,37±7,13	17,09±6,07
Жовч							
Швидкість секретії жовчі, мг/хв/100	3,90±0,59	3,71±0,52	3,36±0,42	5,09±0,56	3,24±0,50	3,53±0,35	3,05±0,46
Жовчні кислоти, мг%	764,94±70,04	647,14±80,35	706,42±50,64	609,52±34,71	626,24±110,55	733,40±118,28	672,60±175,58
Холестерин, мг%	21,75±2,92	33,65±6,06	23,77±2,40	23,47±6,73	23,18±0,08	25,63±4,97	26,37±2,93

Примітки:

- 1) * — відхилення показника достовірне стосовно групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$;
 2) ** — відхилення показника достовірне стосовно вольтарену, $p \leq 0,05$.

5 мг/кг, мелоксикам — 1 мг/кг, целебрекс — 12 мг/кг, німесулід — 12 мг/кг. Тваринам групи інтактного контролю вводили перорально еквівалентну кількість розчинника. В експерименті ви-

користували білих безпородних щурів масою 180-200 г по 8 тварин у групі [1].

На 14-ту добу тварин наркотизували 1% розчином барбамілу, який не впливає на процеси жов-

чоутворення, та збирали секретовану жовч годинними порціями протягом 4-х годин. Тварин виводили з експерименту декапітацією, збирали кров для одержання сироватки і плазми та забира-

ли печінку для приготування гомогенату з метою проведення біохімічних аналізів [1].

Про стан жовчоутворюючої функції печінки судили за швидкістю секреції жовчі, вмістом жовчних кислот та холестерину в жовчі [1]. Стан білоксинтетичної функції печінки визначали за вмістом загального білка в сироватці крові та фібриногену у плазмі [1]. Про ферментосинтетичну функцію печінки судили за активністю маркерних ферментів АлАТ та АсАТ [1] у сироватці крові, які характеризують ступінь цитолізу. Наявність холестаза в печінці характеризує активність лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові [1]. Аміакзнешкоджувальну та антитоксичну функцію печінки характеризує рівень сечовини в сироватці крові. Стан обміну ліпідів визначали за рівнем холестерину та загальних ліпідів у сироватці крові. Інтенсивність процесів ПОЛ у печінці оцінювали за рівнем малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК) та гідроперексидів ліпідів (ГПЛ) у гомогенаті органу [1]. Визначення рівня відновленого глутатіону (G-SH) та каталази у гомогенаті печінки [1] дозволяє характеризувати функціональний стан антиоксидантної системи організму тварин. Про ступінь енергозабезпечення органу судили за вмістом глікогену в гомогенаті печінки [1]. Загальний функціональний стан печінки тварин оцінювали за допомогою масового коефіцієнта печінки (МКП) [1].

Результати дослідження наведені в таблиці.

Результати та їх обговорення

Аналіз одержаних результатів дослідження свідчить про те, що пролонгована лікарська форма анальбен-ретарду при субхронічному введенні (14 діб) у дозі 5 мг/кг не впливає на функціональний стан печінки здорових щурів. Застосування анальбен-ретарду в комбінації з глюкозаміном у дозі 50 мг/кг приводить до

достовірного збільшення рівня сироватці крові лужної фосфатази і холестерину та вірогідного зменшення концентрації сечовини, загального білка та загальних ліпідів. Це свідчить про перенапруження печінки щурів під впливом анальбен-ретарду разом з глюкозаміном, яке супроводжується розвитком холестаза та напруженням білоксинтетичної функції органу. Але зменшення рівня сечовини в сироватці крові дозволяє говорити про підсилення аміакзнешкоджувальної або антитоксичної функції печінки. Дію препарату порівняння вольтарен-рапіду по відношенню до функціонального стану печінки дослідних тварин можна характеризувати як токсичну. Обґрунтуванням цьому є достовірне збільшення в порівнянні з інтактним контролем інтегрального показника функціонування органу — масового коефіцієнта печінки, рівня холестерину в сироватці крові та зменшення вмісту загального білка. Про гепатотоксичну дію вольтарен-рапіду також свідчить тенденція до збільшення швидкості секреції жовчі за рахунок антиексудативної активності препарату та до зменшення вмісту жовчних кислот у жовчі тварин. Збільшення рівня відновленого глутатіону у гомогенаті печінки в субхронічному експерименті теж свідчить про виснаження органу під впливом вольтарен-рапіду. Селективні інгібітори ЦОГ-2 мелоксикам і німесулід та специфічний інгібітор ЦОГ-2 целебрекс в умовно терапевтичних дозах також сприяють погіршенню функціонального стану печінки. Так, під впливом мелоксикаму спостерігаються явища холестаза та запалення в печінці (достовірно по відношенню до інтактного контролю підвищення рівня лужної фосфатази в сироватці крові). Целебрекс та німесулід сприяють достовірно підвищенню вмісту холестерину та зниженню концентрації загальних ліпідів у сироватці крові, що свідчить про зменшення тригліцеридів та таким чином енергозабез-

печення печінки. Також під впливом комбінації анальбен-ретарду з глюкозаміном, мелоксикаму, целебрексу та німесуліду спостерігається достовірне зниження рівня малонового діальдегіду по відношенню до інтактного контролю. Це свідчить про пригнічення цими препаратами фізіологічних процесів перекисного окиснення ліпідів, можливо, за рахунок антиоксидантної дії або за рахунок пригнічення циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, яка є поліненасиченою жирною кислотою та слугує субстратом для перекисного окиснення ліпідів.

Таким чином, вищенаведені результати дослідження свідчать про те, що сучасні нестероїдні протизапальні засоби різних поколінь та комбінація анальбен-ретарду з глюкозаміном виявляють різного ступеня вираженості токсичний вплив на печінку здорових щурів, у той час як новий вітчизняний препарат "Анальбен-ретард" не змінює функціональний стан цього органу в порівнянні з показниками групи інтактного контролю.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що пролонгована форма нового вітчизняного препарату "Анальбен-ретард" при субхронічному (14 днів) внутрішньошлунковому введенні в дозі 5 мг/кг не здійснює впливу на функціональний стан печінки здорових щурів.

2. Дослідженнями ще раз підтверджено гепатотоксичність не-селективного інгібітора ЦОГ-1/ЦОГ-2 вольтарен-рапіду (диклофенаку калію) у дозі 5 мг/кг.

3. Показано, що селективні інгібітори ЦОГ-2 мелоксикам і німесулід та специфічний інгібітор ЦОГ-2 целебрекс при субхронічному введенні (14 днів) здоровим щурам в умовно терапевтичних дозах сприяють погіршенню функціонального стану печінки.

4. Застосування анальбен-ретарду разом з глюкозаміном протягом 14 днів також сприяло напруженню печінки здорових щурів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дрововоз С.М., Гунський Ю.І., Скакун М.П. та ін. Експериментальне вивчення жовчогінної, холеспазмолітичної, холелітіазної та гепатопротекторної активності нових лікарських засобів. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. члена-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — С. 334-351.
2. Насонов Е.Л. // Тер. архив. — 2001. — №5. — С. 57-61.
3. Насонов Е.Л. // РМЖ. — 2001. — №9. — С. 636-639.
4. Яковлева Л.В., Шаповал О.М., Серикова І.І., Безугла Н.П. // Клінічна фармація. — 1999. — Т. 3, №1. — С. 96-98.
5. Яковлева Л.В., Шаповал О.М. // Клінічна фармація. — 2000. — Т. 4, №2. — С. 41-45.
6. Яковлева Л.В., Шаповал О.М., Левітін Є.Я. // Фізіологічно активні речовини. — 2001. — №1. — С. 52-55.
7. Яковлева Л.В., Шаповал О.М. // Клінічна фармація. — 2002. — Т. 6, №3. — С. 33-34.
8. Catella-Lawson F. // *J. Pharmacol. and Experimental Therapeutics*. — 1999. — Vol. 289. — P. 735-741.
9. Cryer B. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal disease / Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management / Ed. by Feldman M., Scharschmidt B.E., Sleisenger M.H.* — Philadelphia: W.B.Saunders, 1998. — Vol. 1. — P. 343-357.
10. Emery P. // *Lancet*. — 1999. — Vol. 354. — P. 2106-2111.
11. Galan M.V., Gordon S.C. // *Annals of Internal Medicine*. — 2001. — Vol. 134. — P. 254.
12. Lichtenstein D.R., Wolfe M.M. // *J. Am. Med. Association*. — 2000. — Vol. 284, №13. — P. 1297-1299.
13. Nachimuthu S., Volfinzon L. // *Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 118 (Suppl. 2). — P. 1471.
14. Vane J.R., Bakhle Y.S., Botting R.M. // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 1998. — Vol. 38. — P. 97-120.
15. Warner T.D. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 1999. — Vol. 96. — P. 7563-7568.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (0572) 14-27-15.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 10.12.2003 р.