

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АЛЬТАНУ І САЛАЗОПІРИДАЗИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

І.В.Карбушева, Є.В.Гладух

Національна фармацевтична академія України

Ключові слова: шлунково-кишковий тракт; альтан; салазопіридазин; противиразкова дія

Вивчений вплив альтану в порівнянні із салазопіридазином на функціональну активність ШКТ: можливу ульцерогенну дію, вплив на секреторну функцію шлунка і рухову активність кишечника. При вивченні можливих ульцерогенних властивостей установлене достовірне зменшення кількості виразок слизової оболонки шлунка під впливом альтану в умовнотерапевтичній дозі 1 мг/кг, що підтверджує його гастропротекторний ефект. На відміну від альтану салазопіридазин у дозі 120 мг/кг виявляє ульцерогенний ефект, через що значно поступається альтану. Як альтан, так і салазопіридазин не впливають на секрецію шлункового соку і його кислотність. Крім цього, альтан викликає достовірне пригнічення перистальтики кишечника білих мишей, що має важливе патогенетичне значення при лікуванні колітів, які супроводжуються спазмами. Салазопіридазин не проявляв достовірного впливу на рухову функцію ШКТ. Отримані результати дозволяють рекомендувати альтан для лікування виразкових уражень кишечника з порушенням моторики незалежно від кислотності шлункового соку.

Серед патологій шлунково-кишкового тракту (ШКТ) виразкові ураження товстого кишечника (ентероколіти, коліти, проктосигмоїдити, проктити, неспецифічні виразкові коліти) є найбільш тяжкими захворюваннями, що характеризуються частими рецидивами, вираженим системним перебігом і високою летальністю [4]. На сьогоднішній день препаратами вибору для специфічної терапії виразкових колітів (ВК) є похідні 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) та її комбінації з сульфаніламидами (месалазином, осалазином, сульфосалазином, салазодиметоксином, салазопіридазином), які застосовуються у практиці лікування колітів з початку 70-х років [2]. Сульфосалазопохідні мають ряд побічних ефектів, властивих саліцилатам і сульфаніламидам: лейкопенію, агранулоцитоз, кристалурію, алергічні реакції, зниження рівня гемоглобіну та ін., що значно знижує ступінь лікуваль-

ного ефекту препаратів і обмежує їх застосування в клінічній практиці [8]. У зв'язку з цим на даному етапі актуальним є пошук і створення нових ефективних і нетоксичних препаратів для лікування дегенеративно-запальних уражень товстого кишечника.

З погляду наукового пошуку перспективною є велика група біологічно активних речовин рослинного походження — дубильні речовини (ДР), які виявляють широкий спектр фармакологічної активності (в'яжучі, протизапальні, протигеморагічні, антиоксидантні, антимікробні властивості) і тому становлять практичний інтерес для гастроентерології, що й обумовило їх вибір в якості об'єкта для фармакологічного вивчення [3, 11].

Об'єктом наших досліджень став новий препарат "Альтан", отриманий ученими НФАУ з суплідь вільхи сірої та клейкої. За хімічною структурою альтан є сумою елаготанінів з групи ДР, що

гідролізуються. В результаті доклінічних досліджень, проведених в ЦНДЛ НФАУ під керівництвом проф. Л.В.Яковлевої, встановлені виражені антиоксидантні, протизапальні, репаративні, мембраностабілізуючі властивості, а також висока активність при виразковому ураженні різних відділів ШКТ у щурів [6, 10]. З огляду на спрямованість дії, а також з метою розширення показників фармакологічної активності альтану становило інтерес вивчення впливу альтану на функціональний стан ШКТ (ульцерогенні властивості, вплив на секреторну функцію шлунка і рухову активність кишечника).

Матеріали та методи

Дослідження проводили в порівнянні з салазопіридазином у дозі 120 мг/кг. Салазопіридазин — представник комплексних препаратів, похідних 5-АСК і сульфопіридазину — на сьогоднішній день широко використовується в комплексному лікуванні ВК [2]. Доза салазопіридазину для експерименту 120 мг/кг була розрахована з врахуванням середньо-

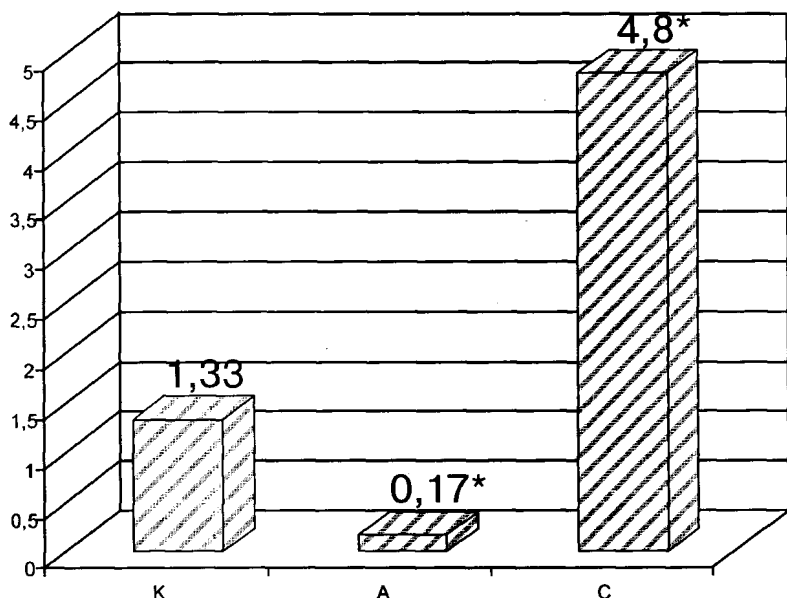


Рис. 1. Вплив альтану на стан слизової оболонки шлунка щурів.

1. * — відхилення вірогідно стосовно контролю, $p \leq 0,05$

2. К — контроль; А — альтан, 1 мг/кг; С — салазопіридазин, 120 мг/кг

добової дози для людини та коефіцієнтів видової стійкості щура і людини [7].

Альтан вивчали в дозі 1 мг/кг, яка була визначена раніше як найбільш ефективна за противиразковою дією [6, 10].

Можливу ульцерогенну дію альтану і салазопіридазину вивчали відповідно до методичних рекомендацій [9]. Білих щурів масою 180-220 г витримували протягом 48 год. на голодній дієті без обмеження прийому води. Потім дослідним тваринам внутрішньошлунково вводили досліджувані препарати в ефективних дозах, контрольним — еквівалентну їх масі кількість води (1 мл на 100 г). Через 3 год. тварин виводили з експерименту декапітацією після попередньої наркотизації ефіром, витягали шлунок і візуально, за допомогою лупи досліджували стан слизової оболонки шлунка (СОШ). Ульцерогенну дію оцінювали за кількістю виразок на СОШ.

Вивчення впливу альтану і салазопіридазину на секрецію шлункового соку у щурів проводили за методом Андреева А.І. і Шарової С.А. [1]. Білих щурів готували до експерименту, витримуючи на голодній дієті протягом 48 год. без обмеження прийому води. Через 1 год. після внутрішньошлункового введення альтану в

дозі 1 мг/кг і салазопіридазину в дозі 120 мг/кг усім групам вводили внутрішньоочеревинно 1% розчин барбамілу з розрахунку 0,8 мл на 100 г маси щура. Потім тваринам робили лапаротомію і накладали лігатуру на пілоричний сфінктер шлунка. Через 4 год. накладали лігатуру на кардіальний сфінктер шлунка. Щурів виводили з експерименту декапітацією, витягали вміст шлунка і вимірювали об'єм шлункового соку.

Інтенсивність секреції шлункового соку перераховували на 100 г маси тіла тварини. Вільну кислоту визначали шляхом титрування шлункового соку 0,1 М розчином NaOH у присутності індикатора фенолфталеїну. Вільну кислотність виражали числом мілілітрів 0,1 М розчину NaOH, необхідного для нейтралізації 100 мл шлункового соку.

Вплив альтану і салазопіридазину на рухову функцію ШКТ визначали за методом Stickney J.S. із співавт. [14].

Білих мишей однакової маси $\pm 0,5$ г витримували на голодній дієті без обмеження прийому води протягом 24-х год. Дослідним тваринам вводили внутрішньошлунково альтан в умовнотерапевтичній дозі 1 мг/кг і салазопіридазин у дозі 120 мг/кг,

контрольній групі — однакову за об'ємом кількість води, після чого через 1 год. усім тваринам внутрішньошлунково вводили по 0,3 мл контрастної маси (10% суспензія активованого вугілля в 1% крохмальному клейстері). Через 40 хв. мишей виводили з експерименту декапітацією після попередньої наркотизації ефіром. Потім у дослідних і контрольних тварин вимірювали в сантиметрах абсолютну довжину кишечника і шлях, пройдений контрастною масою по кишечнику. В якості інтегрального показника, який характеризує силу перистальтики ШКТ, використовували % довжини кишечника, пройдений контрастною масою стосовно абсолютної довжини останнього.

Всі отримані результати обробляли за спеціальною програмою Statistica 5,0 for Windows на ПК Pentium 200. Статистичну обробку результатів проведених досліджень здійснювалося за допомогою коефіцієнта Ст'юдента (t) [5].

Результати та їх обговорення

У зв'язку з тим, що досліджуваний препарат "Альтан" призначений для перорального застосування, представлялося необхідним вивчити його вплив на стан СОШ з метою усунення ульцерогенної дії, а також виявлення можливого впливу на секреторну функцію шлунка і рухову активність кишечника.

Результати вивчення впливу альтану в порівнянні з салазопіридазином на СОШ наведені на рис. 1.

Проведені дослідження показали, що в контрольній групі тварин через 48 годин голодування і трьох годин досліду на слизовій оболонці шлунка спостерігалися дрібні виразки і крапкові крововиливи. Слизова оболонка зберігає складчастість, не набрякла, без ознак гіперемії.

Під впливом альтану відбувалося достовірне зменшення кількості виразок, що не тільки підтверджує відсутність ульцерогенної дії, але і вказує на гастропротекторний ефект, встановлений

Вплив альтану і салазопіридазину на секреторну функцію шлунка білих щурів, $n = 6$

Групи тварин	Доза, мг/кг	Секреція шлункового соку, мл/100 г маси тварин	Вільна кислотність, мл 0,1 N NaOH/100 шлункового соку
Контроль	-	1,14±0,25	107,63±14,88
Альтан	1	1,18±0,18	110,3±16,83
Салазопіридазин	120	0,89±0,27	78,95±14,42

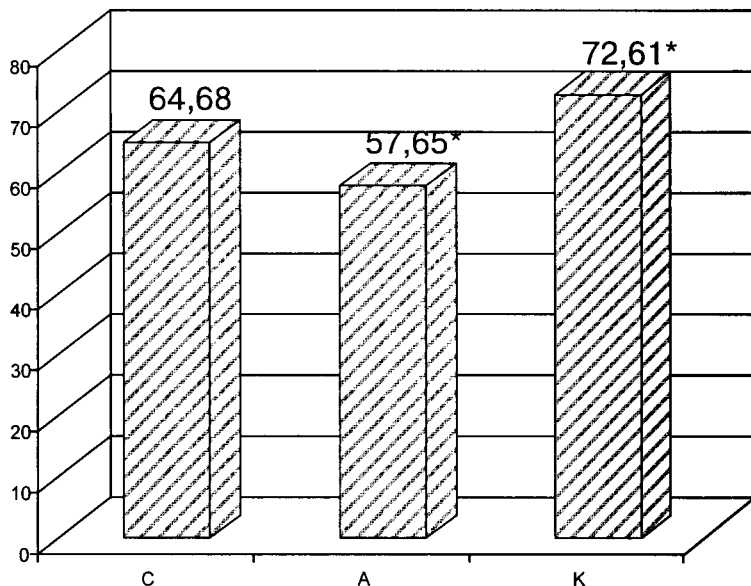


Рис. 2. Вплив альтану і салазопіридазину на рухову активність білих мишей.

- * — відхилення вірогідне стосовно контролю, $p \leq 0,050$
- К — контроль; А — альтан, 1 мг/кг; С — салазопіридазин, 120 мг/кг

нами в раніше проведених дослідженнях [10].

На відміну від альтану салазопіридазин вірогідно збільшував кількість виразок слизової оболонки шлунка, що свідчить про ульцерогенну дію препарату порівняння, обумовлену наявністю в структурі салазопіридазину 5-аміносалицилової кислоти. Ульцерогенна дія є встановленим фактом для нестероїдних протизапальних засобів, похідних саліцилової кислоти. Даний ефект обумовлений механізмом дії препаратів, який базується на пригніченні синтезу простагландинів, що, поряд з вираженою протизапальною активністю, провокує ряд побічних реакцій, у тому числі і ульцерацію в слизовій оболонці ШКТ [8, 12].

Результати вивчення впливу альтану в порівнянні з салазо-

піридазином на секреторну функцію шлунка наведені в табл.

В результаті проведених досліджень встановлено, що альтан і салазопіридазин в умовотерапевтичних дозах не виявляють достовірного впливу на секрецію і кислотність шлункового соку білих щурів.

Задачею наступного етапу роботи стало вивчення впливу альтану в порівнянні з салазопіридазином на рухову функцію кишечника білих мишей. Вибір даного напрямку досліджень обумовлений тим, що в клінічній картині виразкових колітів важливу роль відіграє спазм гладкої мускулатури кишечника, викликаний запальним процесом слизової оболонки [13]. В свою чергу, спазми обумовлюють дискомфорт і почуття болю у хворих, що значно

Таблиця

обтяжує клінічну картину захворювання. У зв'язку з цим пригнічення перистальтики кишечника є бажаним фармакодинамічним ефектом для нового лікарського препарату, призначеного для лікування запальних і виразкових уражень кишечника.

Результати проведеного дослідження наведені на рис. 2.

Вивчення впливу альтану на рухову активність ШКТ показало спроможність препарату в умовотерапевтичній дозі 1 мг/кг вірогідно знижувати рухову активність кишечника білих мишей. Отримані результати свідчать про спазмолітичні властивості досліджуваного препарату, обумовлені, з одного боку, вираженими протизапальними властивостями альтану, встановленими нами раніше [6], а з іншого боку, описаним у літературі прямим міотропним спазмолітичним ефектом рослинних поліфенолів [3]. Встановлене пригнічення перистальтики кишечника під впливом альтану має важливе патогенетичне значення в лікуванні колітів, що супроводжуються порушенням моторики кишечника. На відміну від альтану, салазопіридазин у дозі 120 мг/кг не виявляє достовірного впливу на рухову функцію ШКТ білих мишей.

ВИСНОВКИ

1. Альтан не виявляє ульцерогенних властивостей, а навпаки, зменшує кількість виразок слизової оболонки шлунка, що підтверджує його гастропротекторні властивості. Салазопіридазин виявляє ульцерогенну дію, тому поступається альтану.

2. Альтан і салазопіридазин в умовотерапевтичних дозах не впливають на секреторну функцію шлунка.

3. Позитивним фармакодинамічним ефектом альтану, на відміну від салазопіридазину, є пригнічення перистальтики кишечника.

4. Отримані результати дозволяють рекомендувати альтан для лікування виразкових уражень кишечника з порушенням моторики незалежно від кислотності шлункового соку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева А.И., Шарова С.А. //Физиол. и токсикол. — 1978. — №4. — С. 428-432.
2. Базисная и клиническая фармакология / Под ред. Г.Бертрама, Катцунга, MD, PhD. В 2-х томах. Т. 2. — М.:Бином, С-Пб: Невский диалект, 1998. — С. 582-584.
3. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека. — М.: Наука, 1984. — 160 с.
4. Григорьева Г.А. //Клин. мед. — 1991. — Т. 69, №11. — С. 108-115.
5. Иванов Ю.И. Погорелюк Р.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. — М.: Медицина, 1990. — 224 с.
6. Карбушева И.В. //ФАР. — 1999. — №1 (27). — С. 121-124.
7. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности //Докл. АН СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
8. Фролькис А.В. Современная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — С-Пб: СпецЛит, 2000. — С. 55-66.
9. Яковлева Л.В., Оболенцева Г.В., Брюзгінова Л.П. Експериментальне вивчення нових противиразкових препаратів. Метод. рекомендації. / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Видавничий дім "Авіценна", 2001. — С. 321-333.
10. Яковлева Л.В., Євдокимова О.С. //Вісник фармації. — 1993. — №1-2. — С. 96-103.
11. Chung K.T., Wong T.Y., Wei C.J., et al. //Crit. Rev. Food Sci Nutr. — 1999. — Vol. 38, № 6. — P. 421-464.
12. Fosslien E. //Ann. Clin. Lab. Sci. — 1998. — №28. — P. 67-81.
13. Parol D.S., Tremaine W.J. Inflammatory Bowel Disease: Key to Diagnosis and Treatment Consultant. — 1998. — №46. — P. 87-98.
14. Sticknay J.S., Van Liere E.J., Narthup D.W. //Amer. J. Physiol. — 1951. — Vol. 167, №2. — P. 399-402.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел (0572) 45-00-86.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 21.06.2002 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату "Ампіокс-натрій" (сух. речовина для в/м введення 0,5 г, фл., 0,2 г, 0,1 г) виробництва ВАТ "Київмедпрепарат" (м. Київ)

У хворої 33 років на хронічну виразкову піодермію правої гомілки призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала піпільфен, імунал, фукоцин, мазь "Гіоксизон") ампіокс-натрію (внутрішньом'язово по 0,5 г 4 рази на добу) через 3 доби після першого введення призвело до появи висипань на шкірі тулуба, верхніх та нижніх кінцівок у вигляді еритематозно-папульозних елементів. Препарат був відмінений. Додатково був призначений кеналог-40. Зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Івано-Франківського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.