

UDK 615.011: 547.857.4

STUDY OF ACUTE TOXICITY AND DIURETIC ACTIVITY OF 7,8-DI-1,7,8-SUBSTITUTED-3-METHYLYXANTHINE

V. I. Kornienko, B. A. Samura

Key words: 7,8-di- and 1,7,8-trisubstituted of 3-methylxanthine, acute toxicity, diuretic activity.

An experimental research of influence of 17 first synthesized compounds in the range of 7,8-di- and 1,7,8-trisubstituted of 3-methylxanthine on the activity of kidneys in the conditions of water loading has been conducted. The compounds causing the increase of diuresis during the experiment on rats have been found. The biggest activity has been shown by the compound № 2—3-methyl-7-p-chlorobenzyl-8-N-(N-methylpiperazino) xanthine — that cases an increase of diuresis in laboratory animals and by diuretic activity excels the standard substance of comparison — hypothiazide — in 1,95 times. Derivatives of 7,8-di-1,7,8-trisubstituted of 3-methylxanthine are the perspective group of substances for the further pharmacological study with the purpose of the creation of medical preparation on their base which has diuretic toxicity.

Адреса для листування:

61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53
Кафедра фармакоterapiї НФаУ

Надійшла до редакції: 07.11.2008 р.

УДК: 615. 35. 015: 577. 15: 615. 243: 615. 272

**ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГАСТРО-
ПРОТЕКЦІЇ ПРЕПАРАТАМИ РІЗНИХ ГРУП**

Алі Хуссейн Дарвіш, Т. О. Куценко, А. Ю. Позднякова, Я. О. Бутко

Ключові слова: гастротоксичність ліків, ульцерогенна дія резерпіну, порівняльне вивчення ефективності ліків

Проведене порівняльне вивчення ефективності різних препаратів з противиразковою активністю в умовах виразкового ураження шлунку, викликаного введенням резерпіну. Встановлено, що досліджувані препарати здатні різною мірою пригнічувати перебіг виразкового процесу. Цей факт може бути пояснений особливостями фармакологічних властивостей кожного з них. Виходячи з результатів експерименту, фамотидин можна назвати препаратом першого вибору для корекції гастротоксичності резерпіну, оскільки саме підвищення кислотності у шлунку, вочевидь, є провідним чинником у патогенезі даної патології. Менш ефективним виявилось застосування вісмуту субцитрату та корвітину, а решта препаратів чинила не виражену противиразкову дію.

ВСТУП

Одне з провідних місць у клініці ускладнень, що викликаються ліками, займають ураження ШКТ. Так, серед хворих, госпіталізованих з приводу лікарської хвороби, у 26,9% спостерігаються ураження ШКТ, здебільшого у вигляді виразкоутворення різного ступеня [1, 2]. У зв'язку з цим проблема гастротоксичної, зокрема ульцерогенної, дії ліків, є актуальною.

Існує багато фармакологічних груп ліків, що чинять ульцерогенну дію [1, 5, 6, 9]. Серед них

найвідоміша гастротоксичність НПЗЗ та глюкокортикостероїдів, механізм розвитку якої вивчений досить детально [1, 3]. Також відомо про ульцерогенність інших лікарських засобів, чий негативний вплив на шлунок зумовлений в основному підвищенням секреції хлористоводневої кислоти у ньому. Однією з таких груп є симпатолітики, зокрема резерпін, про ульцерогенність якого добре відомо. Але, не дивлячись на це та відомості про провідну роль гіперсекреції (завдяки холіноміметичному ефекту) у па-

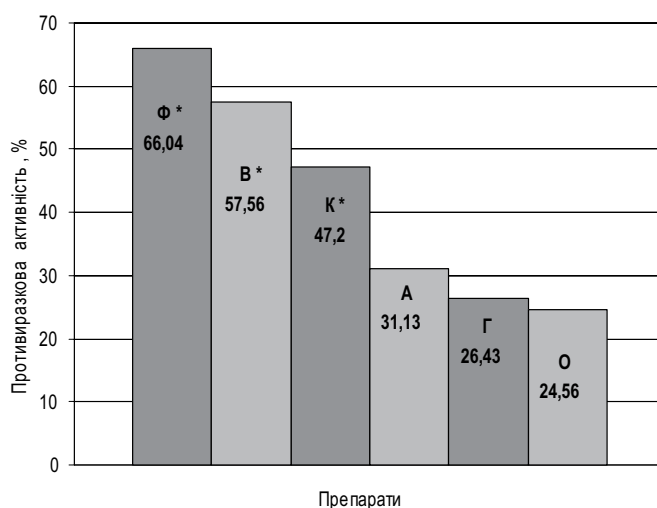


Рис. 1. Противиразкова активність корвітину (К), вісмуту субцитрату (В), актовегіну (А), гастрофіту (Г), олії обліпихи (О), фамотидину (Ф) на моделі «резерпінової» виразки шлунку у щурів.
Примітка: * — достовірно по відношенню до групи контрольної патології ($p \leq 0,05$).

тогенезі звизракування, механізм ульцерогенезу під впливом цього препарату визнається на сьогодні ще не до кінця вивченим [1]. Це створює проблему підбору в разі необхідності адекватних гастропротекторів при застосуванні резерпіну, оскільки з цією метою раціонально призначати препарати, які б діяли на головні чинники патологічного процесу.

У якості гастропротекторів на сьогодні пропонується багато традиційних та нетрадиційних препаратів з противиразковою дією [5–9], серед яких шляхом порівняння ефективності слід визначити оптимальний.

Саме тому доцільним є порівняльне вивчення в адекватних та ідентичних умовах експерименту, згідно вимог доказової медицини противиразкової активності різних препаратів, а саме корвітину, вісмуту субцитрату, актовегіну, гастрофіту, олії обліпихи, фамотидину, при ураженні шлунку резерпіном, з подальшим аналізом одержаних даних, що може бути основою для визначення тактики раціонального вибору фармакокоректорів гастротоксичності даного лікарського засобу, що й стало метою нашої роботи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами нашого порівняльного дослідження стали такі препарати: корвітин, вісмуту субцитрат, актовегін, гастрофіт, олія обліпихи, фамотидин. Вибір вказаних препаратів обумовлений тим, що для них раніше вже доведена наявність противиразкової дії у клініці та/або експерименті, однак вони відрізняються один від одного за джерелом одержання, механізмом противиразкової дії, спектром фармакодинаміки [3].

Експериментальну патологію — «резерпінову» виразку — викликали у білих безпородних щурів масою 180–220 г шляхом внутрішньошлункового введення резерпіну у дозі 2 мг/кг щоденно один раз на день протягом 10 днів [4]. Препарати, що вивчаються, вводили у добовій умовно-терапевтичній дозі (запозиченій з даних літератури або визначеній у ході наших раніше проведених досліджень) щоденно один раз на день внутрішньошлунково протягом 10 днів паралельно з формуванням патології. Після закінчення дослідження (на 11-й день) тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії, шлунки вилучали та проводили їх макроскопічне вивчення.

Оцінку інтенсивності виразкового ураження та противиразкової активності препаратів проводили за показниками утворення виразкових дефектів у слизовій оболонці шлунку (СОШ): процентом тварин з виразками в групі, середньою площею виразок, виразковим індексом, які дозволили розрахувати інтегральний показник терапевтичного ефекту препаратів — противиразкову активність (ПВА, %), значення якої наведені в даній статті.

Алі Хуссейн Дарвіш — аспірант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету

Т. О. Куценко — доцент кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету, к. фарм. н.

А. Ю. Позднякова — старший лаборант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету,

Я. О. Бутко — аспірант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету

В наших експериментах кожна група щурів складалася з 6 голів. Тварини, які були у групах інтактного контролю (здорові щури) та контрольної патології (неліковані щури з модельною патологією) не отримували лікування. Решті груп вводили досліджувані препарати у таких дозах: корвітин — 5 мг/кг, вісмуту субцитрат — 29 мг/кг, актовегін — 12 мг/кг, гастрофіт — 10 мл/кг, олія обліпихи — 0,1 г/кг, фамотидин — 20 мг/кг. Корвітин вводили внутрішньовенно, інші препарати — внутрішньошлунково.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В ході експерименту встановлено, що в групі інтактного контролю змін СОШ та її звизракування не спостерігалось, а у нелікованих тварин (контрольна патологія) спостерігалось інтенсивне виразкоутворення, що супроводжувалося гіперемією, набряком, порушенням складчастості СОШ, появою геморагій у ній. Проводячи порівняльну оцінку результатів макроскопічного вивчення СОШ щурів в умовах «резерпінової» виразки (рис. 1), за показником ПВА (розрахованим відносно до групи щурів контрольної патології), слід відмітити, що досліджувані препарати різною мірою здатні коректувати ульцерогенну дію резерпіну.

Так, в результаті експерименту встановлено, що досліджувані препарати за величиною їхньої противиразкової активності можна розташувати так: фамотидин > вісмуту субцитрат > корвітин > актовегін > гастрофіт > олія обліпихи. З вищесказаного можна зробити висновок, що за показниками макроскопічного дослідження СОШ найбільшу противиразкову активність у даному експерименті було встановлено у фамотидину (66,04%), а найменшу — більш ніж у 2,5 рази нижчу порівняно з фамотидином, на рівні тенденції — у олії обліпихи (24,56%).

Різниця у вираженості противиразкової активності препаратів, а також наведене ранжування їх за активністю можуть бути пояснені особливостями противиразкової дії досліджуваних препаратів та значенням різних патогенетичних ланок у реалізації ульцерогенної дії резерпіну. Так, вірогідно, основне місце у розвитку гастропатії, спричиненої резерпіном, належить все ж таки саме гіперсекреції, а не, наприклад, активації вільно-радикального окислення або іншим метаболічним порушенням. Саме цьому препарати з вираженими антиоксидантними, гастропротекторними, репаративними властивостями та коректори тканинного метаболізму поступалися за ефективністю, а традиційний антисекреторний препарат виявився найбільш активним у даному випадку.

ВИСНОВКИ

Таким чином, проведене нами порівняльне вивчення ефективності різних препаратів з противиразковою дією в умовах виразкового ураження шлунку, викликаного введенням резерпіну, показало, що досліджувані препарати здатні різною мірою пригнічувати перебіг виразкового процесу, що може бути пояснене особливостями фармакологічних властивостей кожного з них та використане при визначенні тактики раціональної фармакокорекції гастротоксичності названого засобу. Встановлено, що найбільш ефективним при ураженні шлунку резерпіном виявився фамотидин, який можна назвати препаратом першого вибору. Препаратами другого вибору, за даними нашого порівняльного дослідження, є вісмуту субцитрат та корвітин. Наступну позицію займають актовегін, гастрофіт та олія обліпихи, які виявилися найменш ефективними, спричинивши противиразкову дію лише на рівні тенденції. Також в ході експерименту підтверджено, що основною ланкою патогенезу гастропатії, викликаной резерпіном, є підвищення кислотності шлункового соку, що зумовлює доцільність застосування антисекреторних засобів з метою гастропротекції, а також використання самої моделі «резерпінової» виразки як моделі виразкового ураження шлунку, що викликається ліками-стимуляторами секреції шлункового соку.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности (2-е изд., испр. и доп.). — М.: Эксмо, 2008. — 256 с.
2. Белік Г.В. Експериментальне обґрунтування використання ліпосомальної форми кверцетину при серцево-судинних захворюваннях: Автореф. дис.... канд. фарм. наук. — Харків, 2006. — 17 с.
3. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. — М.: Медицина, 2003. — 544 с.
4. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. — СПб.: Питер, 2001. — 448 с.
5. Компендиум 2006 — Лекарственные препараты: В 2 т./Под ред. В.М. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2006.
6. Куценко Т.О., Семенів Д.В., Дарвіш Алі Хуссейн. Експериментальне обґрунтування вибору коректорів гастротоксичної дії НПЗЗ//Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2008. — № 1. — С. 75–79.

7. Лазарева Д. Н., Давыдова В. А. Противовоспалительное и противоязвенное действие оксиметилурацила // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2005. — Т. 68, № 4. — С. 53–55.
8. Современная метаболическая терапия при хроническом гастрите и язвенной болезни: Практическое пособие для врачей // Под ред. Бойко И. Н. — СПб.: Невский Фонд, 2006. — 176 с.

УДК: 615. 35. 015: 577. 15: 615. 243: 615. 272

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГАСТРОПРОТЕКЦИИ ПРЕПАРАТАМИ РАЗНЫХ ГРУПП

Али Хуссейн Дарвиш, Т. А. Куценко, А. Ю. Позднякова, Я. А. Бутко

Ключевые слова: гастротоксичность лекарств, ulcerогенное действие резерпина, сравнительное изучение эффективности лекарств

Проведено сравнительное изучение эффективности различных препаратов с противоязвенной активностью в условиях язвенного поражения желудка, вызванного введением резерпина. Установлено, что исследуемые препараты способны в разной мере угнетать течение язвенного процесса. Этот факт может быть объяснен особенностями фармакологических свойств каждого из них. Исходя из результатов эксперимента, фамотидин можно назвать препаратом первого выбора для коррекции гастротоксичности резерпина, поскольку именно повышение кислотности в желудке, очевидно, является ведущим фактором в патогенезе данной патологии. Менее эффективным оказалось применение висмута субцитрата и корвитина, а остальные препараты проявили не выраженную противоязвенную активность.

UDC: 615. 35. 015: 577. 15: 615. 243: 615. 272

THE COMPARATIVE INVESTIGATION OF EXPERIMENTAL GASTROPROTECTION OF VARIOUS MEDICINES

Darwish Ali Khuseyn, T. A. Kutsenko, A Yu. Pozdnyakova, Ya. A. Butko

Key words: gastrototoxicity of drugs, ulcerogenic effect of reserpin, comparative investigation of drug effectiveness

The comparative study of effectiveness of different antiulcer drugs in reserpin-induced gastric ulceration was carried out. It was learnt, that drugs under study decrease gastric ulceration but their effectiveness is different. This fact may be explained by the peculiarities in pharmacodynamics of used drugs. According to the results of our comparative investigation, famotidin is a drug of choice for treatment gastric ulceration induced by reserpin. This fact may be explained by pathogenesis of reserpin-induced ulceration, where the main element is increase of stomach acidity. Bismuth subcitrate and korvitin were less effective than famotidin in such a case. The rest of drugs have weak antiulcer effect.

Адреса для листування:
62341, м. Харків, вул. Мельнікова, 12,
Кафедра фармакології НФаУ
Тел. 8 (057) 706–30–69

Надійшла до редакції: 10.11.2008 р.