

# ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЙ РАНІТИДИНУ З РІЗНИМИ АНТОІОКСИДАНТАМИ

**С.М.Дроговоз, Т.О.Куценко, Н.Д.Бунятян\*, М.І.Карташевська\***

Національний фармацевтичний університет  
Московська медична академія ім. І.М.Сєченова\*

**Ключові слова:** антиоксиданти; виразкова хвороба; порівняльне вивчення; ранітидин; ерисод; емоксипін; ретинол; рутин

Терапія виразкової хвороби (ВХ) шлунка та 12-палої кишki (особливо її гострого періоду) є комплексною. На сьогодні актуальним залишається питання удосконалення терапії ВХ. Встановлено, що введення антиоксидантів у схему комплексної терапії ВХ є патогенетично обґрунтованим та покращує результати терапії. Тому викликає інтерес вивчення впливу комбінованого застосування традиційного противиразкового засобу ранітидину з різними антиоксидантами на результати лікування експериментальної виразки шлунка. Противиразкову дію ранітидину у монотерапії та дію його комбінацій з антиоксидантними препаратами (ерисодом, емоксипіном, ретинолом, рутином) вивчали на моделі хронічної ацетатної виразки шлунка у щурів. Встановлено, що комбіноване застосування антиоксидантів з традиційним противиразковим засобом призводить до достовірного покращення результатів противиразкової терапії. Вивчені антиоксидантні препарати можна рекомендувати як складову комбінованої противиразкової терапії. Перспективним є вивчення особливостей дії наведених антиоксидантів при виразкових ураженнях шлунка з метою з'ясування умов їх раціонального застосування та оптимізації терапії ВХ.

Загальновідомо, що терапія виразкової хвороби (ВХ) шлунка та 12-палої кишki (особливо її гострого періоду) є комплексною. Засобами базисної терапії цього захворювання на сьогодні є антисекреторні засоби, препарати, що підвищують захисні властивості слизової оболонки шлунка, антихелікобактерні засоби [1, 5]. Головне завдання при лікуванні ВХ — швидке усунення загострення та зменшення кількості рецидивів захворювання [5]. Однак ефективність противиразкової терапії залишається ще досить низькою здебільшого завдяки частим рецидивам хвороби [1]. Саме тому актуальним залишається питання удосконалення терапії ВХ.

Встановлено, що введення антиоксидантів у схему комплекс-

ної терапії ВХ є патогенетично обґрунтованим та покращує результати терапії, сприяючи більш якісному загоєнню виразкового дефекту [4, 7, 8, 10, 11, 12]. Але асортимент сучасних антиоксидантів досить великий, препарати відрізняються за джерелом одержання, хімічною структурою, механізмом та місцем дії в каскаді вільно-радикальних перетворень [3, 6, 9], що обумовлює необхідність порівняльного вивчення їх ефективності у складі комбінованої терапії з метою оптимізації та індивідуалізації лікування ВХ.

У зв'язку з цим викликає інтерес вивчення впливу комбінованого застосування традиційного противиразкового засобу ранітидину з різними антиоксидантами на результати лікування експери-

ментальної виразки шлунка, що стало метою нашої роботи.

## Матеріали та методи

У наших дослідженнях противиразкову дію ранітидину у монотерапії та дію його комбінацій з антиоксидантними препаратами вивчали на моделі хронічної ацетатної виразки шлунка у щурів, відтворення якої описане у методичних рекомендаціях ДФЦ МОЗ України [2].

Для порівняльного вивчення та комбінування з ранітидином нами було вибрано чотири антиоксидантні препарати: ерисод, емоксипін, ретинол, рутин, для яких вже була доведена наявність противиразкової дії, різної за силою. Також ці препарати відрізняються один від одного за механізмом антиоксидантної дії, спектром фармакодинаміки та походженням.

Вибір ранітидину як базисного противиразкового засобу зроблений нами тому, що цей пре-

**С.М.Дроговоз** — доктор мед. наук, професор, завідувачка кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

**Н.Д.Бунятян** — доктор мед. наук, професор, завідувачка кафедри технології ліків та фармакології факультету удосконалення провізорів Московської медичної академії ім. І.М.Сєченова

Таблиця

**Порівняльна ефективність моно- та комбінованої терапії хронічного виразкового ураження шлунка**

Групи тварин	Тв, %	S <sub>Всер</sub> , мм <sup>2</sup>	ВІ	ПВА, %
Інтактний контроль	—	—	—	—
Контрольна патологія	100	54,17±4,84	54,17	—
Ранітидин	100	16,00±1,45*	16,00	70,46
Ранітидин + ерисод	100	7,17±0,97**/**	7,17	86,76
Ранітидин + емоксипін	100	8,67±1,77 **/**	8,67	84,00
Ранітидин + ретинол	100	11,33±1,13**/**	11,33	79,08
Ранітидин + рутин	100	10,83±1,61**/**	10,83	80,01

Примітки:

1) \* — достовірно відносно групи контрольної патології ( $P \leq 0,05$ );

2) \*\* — достовірно відносно дії ранітидину ( $P \leq 0,05$ ).

парат є одним з H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів, який найбільш широко призначається хворим у нашій країні (“класичний” антисекреторний засіб).

Застосування ранітидину та його комбінацій з антиоксидантами проводили в лікувальному режимі, починаючи з другого дня експерименту. Всі препарати вводили 1 раз на день в умовно терапевтичних дозах. На 10 день експерименту (з дня проведення лапаротомії) тварин виводили з досліду в умовах евтаназії, вилучаючи шлунки та проводили їх макроскопічне вивчення, враховуючи площину виразкових дефектів (S<sub>Всер</sub>, мм<sup>2</sup>), кількість тварин з виразками у групі (Тв, %), виразковий індекс (ВІ) та розраховуючи на їх основі противиразкову активність (ПВА, %).

Для експерименту було використано 7 груп безпородних білих щурів по 6 особин у кожній: 1 група — інтактний контроль, 2 група — контрольна патологія, 3 група — тварини з патологією, яких лікували ранітидином (40 мг/кг); 4, 5, 6, 7 групи — тварини з патологією, яких лікували ранітидином у комбінації з ерисодом (0,02 мг/кг), емоксипіном (40 мг/кг), ретинолом (3000 МО/кг), рутином (5 мг/кг), відповідно.

### Результати та їх обговорення

Результати експерименту наведені у таблиці.

позитивний “харчовий рефлекс”, а також макроскопічно було відзначено пригнічення виразкового процесу.

Так, при лікуванні виразки тільки за допомогою ранітидину відмічалося досить виразне зменшення виразкових дефектів: вони скротилися під впливом даного препарату у 3,39 рази порівняно із середньою площею виразок у групі контрольної патології. Однак у слизовій оболонці шлунка спостерігалася гіперемія, наявність запального процесу у периульцерозній зоні, крововиливи.

При макроскопічному розгляді шлунків щурів, яким проводили комбіновану терапію ранітидином та ерисодом, встановлено, що виразкові дефекти тут значно відрізнялися за величиною від таких у групі контрольної патології (зменшилися у 7,56 рази) та у групі, тварин якої лікували тільки ранітидином. Тварини, яких лікували даною комбінацією, були рухливими, добре їли. Треба відмітити, що слизова оболонка шлунка в цій групі не була набряклою, гіперемованою; не було крововиливів.

Введення комбінації ранітидину та емоксипіну сприяло також досить виразній репарації виразки: середня площа виразкоутворення зменшилася у даній групі в 6,25 рази порівняно з нелікованими тваринами, що знову ж таки свідчить про більшу ефективність комбінації у порівнянні з монотерапією. Стан слизової оболонки шлунка, за винятком кольору навколо виразки, був аналогічний такому в інтактних тварин. Також не було геморагій.

Лікування щурів ранітидином у поєднанні з ретинолом також призводило до більш ефективного пригнічення перебігу виразкового процесу у шлунку порівняно з застосуванням тільки ранітидину. Крім того, у даній групі тварин встановлене достовірне зниження площини виразкоутворення у 4,78 рази відносно групи контрольної патології.

При комбінуванні ранітидину з рутином встановлена практично однакова за силою противи-

У результаті експерименту встановлено, що в групі інтактного контролю (здорові тварини) виразкоутворення слизової оболонки шлунка не спостерігалося.

Моделювання патології — хронічної ацетатної виразки шлунка супроводжувалося різким погіршенням загального стану у всіх групах тварин. Також слід відмітити, що виразки були наявні без винятку у всіх щурів як у групі контрольної патології, так і в групах, яким проводили відповідну терапію.

При спостереженні за тваринами з групи контрольної патології встановлено, що щури у перші три доби після відтворення виразки були мало рухливими, млявими, погано їли та пили багато води.

При розгляді шлунків відмічено, що введення оцтової кислоти призводить до розвитку набряку, появи гіперемії, крововиливів у слизовій оболонці шлунка, а також утворення однієї великої кратероподібної виразки з ознаками запалення та грануляційним валом, яка іноді супроводжується кількома невеликими виразковими дефектами або геморагіями. Виразковий індекс у цій групі склав 54,17, що вказує на тяжкість перебігу патології.

Застосування як монотерапії, так і комбінацій препаратів призводило до покращення загального стану тварин, підвищення рухової активності; спостерігався по-

разкова дія порівняно з комбінацією, яка включає ретинол, про що свідчить ступінь зменшення площини виразок у даній групі (у 5,0 разів) порівняно з контрольною патологією. Слизова оболонка шлунка при цьому не була гіперемована, однак навколо виразки зберігалося почервоніння, що може свідчити про запальний процес у периульцерозній ділянці.

Порівнюючи протиризкову активність монопрепаратору та комбінацій, слід відмітити, що протиризкова активність ранітидину у даному досліді складала 70,46%, тоді як протиризкова активність, розрахована для вказаних комбінацій, склала: для ерисод + ранітидин — 86,76%, для емоксипін + ранітидин — 84,00%, для ретинол + ранітидин — 79,08%, рутин + ранітидин — 80,01%. Також потрібно відмітити, що терапевтичний ефект усіх комбінацій з антиоксидантами достовірно перевищує ефект класично-го монопрепаратору.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що комбіноване застосування різних антиоксидантів з традиційним протиризковим засобом підсилює ефект останнього. Можливо, це зумовлене тим, що досліджувані препаратори, додаючи антиоксидантний компонент у комплексну протиризкову дію, доповнюють та підвищують її. Доказом цього є той факт, що недивлячись на досить різну протиризкову активність досліджуваних антиоксидантів (досить низьку у ретинолу та рутину), всі антиоксиданти здатні достовірно підвищувати ефективність терапії виразкових уражень шлунка, хоча необхідно наголосити, що більшу ефективність показали комбінації ранітидину з ерисодом та емоксипіном. Тому на підставі отриманих даних можна рекомендувати вивчені антиоксидантні препарати як складову схеми комплексної протиризкової терапії. Крім того, перспективним є поглиблена вивчення особливостей

дії наведених антиоксидантів при виразкових ураженнях шлунка з метою з'ясування умов їх раціонального застосування та оптимізації терапії виразкової хвороби.

#### ВИСНОВКИ

- Було проведене порівняльне вивчення протиризкової дії комбінації ранітидину з різними антиоксидантними препаратами при експериментальному ураженні шлунка.

- Встановлено, що комбіноване застосування ранітидину з ерисодом, емоксипіном, ретинолом або рутином приводить до покращення результатів протиризкової терапії.

- Вивчені антиоксидантні препарати можна рекомендувати як складову комбінованої протиризкової терапії.

- Одержані результати дозволяють припустити можливість зниження дози базисних препаратів або їх кількості у комплексній схемі при сумісному використанні з антиоксидантами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Барчук М.А., Прилєпова І.А. //Сучасна гастроентерол. — 2002. — №2 (8). — С. 59-61.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стєфанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Дахер Джордж М. //Сучасна гастроентерол. — 2002. — №1 (7). — С. 49-51.
4. Катеренчук І.П. //Сучасна гастроентерол. — 2002. — №2 (8). — С. 94.
5. Чернин В.В. Язвенная болезнь. — Тверь: РИЦ ТГМА, 2000. — 287 с.
6. Шанин Ю.Н., Парамонов Б.А., Зиновьев Е.В. //Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 2003. — Т. 134, №11 (ноябрь). — С. 21-28.
7. Bandyopadhyay S.K., Pakrashi S.C., Pakrashi A. //J. Ethnopharmacol. — 2000. — Vol. 70, №2. — P. 171-176.
8. Ito M., Suzuki Y., Ishihara M., Suzuki Y. //Eur. J. Pharmacol. — 1998. — Vol. 354, №2-3. — P. 189-196.
9. Jaarin K., Gapor M.T., Nafeeza M.I., Fauzee A.M. //Int. J. Exp. Pathol. — 2002. — №83 (6). — P. 295-302.
10. Suzuki Y., Ishihara M., Segami T., Ito M. //Jpn. J. Pharmacol. — 1998. — Vol. 78, №4. — P. 435-441.
11. Tuncel N., Erkasap N., Sahinturk V. et al. //Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1998. — №865. — P. 309-322.
12. Yamaguchi F., Saito M., Ariga T. et al. // J. Agric. Food Chem. — 2000. — Vol. 48, №6. — P. 2320-2325.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-69.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.11.2006 р.