

Рекомендована д. біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 615.224-02:616.36-008.9+616.381

## ГЕПАТОТОКСИЧНИЙ ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛАНСОПРАЗОЛУ, МЕТРОНІДАЗОЛУ І КЛАРИТРОМІЦИНУ

© В. В. Підгірний

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** застосування препаратів потрібної терапії виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки (лансопразолу, метронідазолу і кларитроміцину) супроводжується вираженим гепатотоксичним ефектом у здорових тварин. Одержані результати націлюють на доцільність включення у стандарт противиразкової терапії препаратів з гепатопротекторними властивостями. Доклінічне встановлення ефективності тіотріазоліну відносить його до ряду перспективних протекторів токсичного ураження печінки противиразковими препаратами, що вимагає клінічного підтвердження.

**Ключові слова:** лансопразол, метронідазол, кларитроміцин, гепатотоксичний вплив, тіотріазолін.

**Вступ.** Застосування препаратів потрібної терапії стало вибором у лікуванні хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки. Недостатню увагу приділяють побічній дії антихелікобактерної терапії.

У більшості публікацій щодо лікування таких хворих немає системного аналізу побічних ефектів. Такі симптоми, як загальна слабкість, рідкі випорожнення, запаморочення і головний біль, здуття і бурчання в животі, нудота, біль і відчуття дискомфорту в правому підребер'ї та ін. часто не пов'язують причинно-наслідковими зв'язками з фармакотерапією пептичної виразки, хоча за даними ряду авторів вони виникають більш ніж у половини пацієнтів, які приймають противиразкові препарати [3].

Більшість препаратів, які застосовують для терапії виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, метаболізуються в печінці цитохром-Р-450 залежними ферментами. Завдяки цьому вони мають різною мірою виражену здатність до активації печінкових систем детоксикації і включені в список лікарських засобів, які необхідно з обережністю застосовувати у пацієнтів із захворюваннями печінки [6]. Необхідність комплексного прийому різних лікарських препаратів значно потенціює їх гепатотоксичні ефекти [7].

Мета роботи – вивчити гепатотоксичні прояви стандартної потрібної антихелікобактерної терапії лансопразолу (ЛП), кларитроміцину (КМ) і метронідазолу (МН) в експерименті й апробувати ефективність одночасного застосування препарату з гепатопротекторними властивостями – тіотріазоліну.

**Методи дослідження.** Експерименти виконано на 18 нелінійних білих щурах-самцях. Дози

препаратів відповідали середнім терапевтичним дозам при лікуванні хворих на виразкову хворобу: лансопразолу – 60 мг на добу, кларитроміцину і метронідазолу – по 1000 мг на добу [4]. Зазначені дози перераховували на еквівалентні для білих щурів [5] і становили для лансопразолу – 5,4 мг·кг<sup>-1</sup>, кларитроміцину і метронідазолу – по 90,7 мг·кг<sup>-1</sup>. Лансопразол вводили у вигляді желатинової суспензії для запобігання руйнуванню у шлунку. Курс склав 7 днів.

В окремій групі разом з противиразковими препаратами внутрішньочеревно вводили 2,5 % розчин тіотріазоліну в дозі 9,07 мг·кг<sup>-1</sup>, яка відповідала середньодобовій дозі 100 мг для дорослої людини [2].

В експериментах використовували лансопразол торгової марки ЛАНЗА (виробник "Дженом", Індія), метронідазол і кларитроміцин – фармацевтичної компанії "Здоров'я" (Україна), тіотріазолін – фармацевтичної корпорації "Артеріум" (Україна). Дослідження проводили відповідно до Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин [8].

На 8-му добу у тварин вивчали жовчоутворювальну і поглинально-видільну функції печінки. В умовах тіопентало-натрієвого знеболення у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і протягом 1 год збирали жовч, після чого щурам у стегнову вену вводили 0,6 % водний розчин бромсульфалеїну із розрахунку 5 мг на кілограм маси тварини. Визначали тривалість зникнення барвника в жовчі [1].

В отриманій жовчі за методикою В. П. Мирошниченко і співавт. (1978) визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу. Крім цього, оцінювали літогенні властивості жовчі за холато-холестероловим коефіцієнтом: сумарні

жовчні кислоти/холестерол. У жовчі визначали також концентрації загального, прямого і непрямого білірубину за методом Ван ден Берга в модифікації М. П. Скакуна. Розраховували ступінь кон'югації білірубину за співвідношенням: прямий білірубін  $\times 100$  / загальний білірубін.

У сироватці крові визначали активність аланін-амінотрансферази (АлАТ) уніфікованим методом для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000; у гомогенаті печінки – вміст ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [1].

Отриманий цифровий матеріал піддавали статистичному аналізу. Для оцінки достовірності

відмінностей використовували критерій Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Внаслідок застосування досліджуваної комбінації препаратів (табл. 1) порівняно із контрольною групою відмічали статистично достовірне зниження вмісту в жовчі загальних жовчних кислот – на 45,2 % ( $p_{1,2} < 0,001$ ) і прямого білірубину – на 41,0 % ( $p_{1,2} < 0,01$ ). Внаслідок цього суттєво зменшилися холато-холестеролове співвідношення – на 52,8 % ( $p_{1,2} < 0,001$ ) та ступінь кон'югації білірубину – на 29,6 % ( $p_{1,2} < 0,001$ ). У сироватці крові суттєво зростала активність АлАТ – більш

**Таблиця 1.** Гепатотоксичні прояви протівовиразкових препаратів та гепатопротекторна ефективність тіотріазоліну ( $M \pm m$ )

Показник	Група 1 контроль, n=6	Група 2 МН+ЛП+ КМ, n=6	Група 3 МН+ЛП+ КМ+ тіотріазолін, n=6	$p_{1,2}$	$p_{1,3}$	$p_{2,3}$
Загальні жовчні кислоти (Ж), г·л <sup>-1</sup>	3,650±0,148	2,000±0,120	2,875±0,090	<0,001	<0,01	<0,001
Холато-холестероловий коефіцієнт (Ж)	12,7±1,0	6,0±0,6	11,5±1,6	<0,001	>0,05	<0,01
Прямий білірубін (Ж), мкмоль·л <sup>-1</sup>	67,6±5,1	39,9±3,4	51,3±3,1	<0,01	<0,05	<0,05
Ступінь кон'югації білірубину (Ж), %	68,6±1,9	48,3±3,5	65,5±4,8	<0,001	>0,05	<0,05
АлАТ (СК), ммоль·год <sup>-1</sup> ·л <sup>-1</sup>	0,31±0,02	0,95±0,05	0,40±0,02	<0,001	<0,01	<0,001
ТБК-активні продукти ПОЛ (ГП), мкмоль·кг <sup>-1</sup>	2,985±0,144	7,980±0,210	4,252±0,157	<0,001	<0,001	<0,001
Тривалість виділення бромсульфалеїну, хв	34,33±1,31	60,33±0,92	44,50±2,22	<0,001	<0,01	<0,001

**Примітки:** 1. Ж – показник, визначений у жовчі; СК – у сироватці крові; ГП – у гомогенаті печінки;

$p_{1,2}$  – достовірність відмінностей між показниками групи 1 і 2;  $p_{1,3}$  – між показниками групи 1 і 3;  $p_{2,3}$  – між показниками групи 2 і 3.

ніж у 3 рази ( $p_{1,2} < 0,001$ ), у гомогенаті печінки – вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ – у 2,7 рази ( $p_{1,2} < 0,001$ ). Крім цього, на тлі застосування комбінації препаратів статистично достовірно зменшувалася швидкість виділення бромсульфалеїну: час екскреції зростав на 75,8 % ( $p_{1,2} < 0,001$ ).

Застосування тіотріазоліну в дозі 9,07 мг·кг<sup>-1</sup> на тлі введення здоровим лабораторним тваринам ЛП, МН і КМ нівелювало гепатотоксичні прояви протівовиразкових препаратів. Відмічалися менші порушення показників функціонального стану печінки, знижувалися біохімічні прояви цитолізу гепатоцитів, інтенсивності ПОЛ. У жовчі тварин, які одержували тіотріазолін, на 43,8 % більшим був вміст загальних жовчних кислот ( $p_{2,3} < 0,001$ ), на 91,6 % – холато-холестеролове співвідношення ( $p_{2,3} < 0,01$ ), на 28,6 % – прямого білірубину ( $p_{2,3} < 0,05$ ), на 35,6 % – ступінь кон'югації білірубину ( $p_{2,3} < 0,05$ ); у сироватці крові більш ніж у 2 рази знижувалася активність АлАТ ( $p_{2,3} < 0,001$ ), на 46,7 % вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у гомогенаті печінки ( $p_{2,3} < 0,001$ ), на 26,3 % зменшувалася тривалість виділення бромсульфалеїну на 26,2 % ( $p_{2,3} < 0,001$ ).

Незважаючи на профілактичне застосування тіотріазоліну, у жовчі стосовно контрольної гру-

пи продовжував залишатися зниженим вміст загальних жовчних кислот – на 21,2 % ( $p_{1,3} < 0,01$ ) і прямого білірубину – на 24,1 % ( $p_{1,3} < 0,05$ ). Разом із тим, наставала нормалізація холато-холестеролового співвідношення та ступеня кон'югації білірубину ( $p_{1,3} > 0,05$ ). У сироватці крові не досягали рівня контролю активність АлАТ та вміст у гомогенаті печінки ТБК-активних продуктів ПОЛ, яка виявилася відповідно на 29,0 і 42,4 % більшими ( $p_{1,3} < 0,01$ ). Довшою, ніж у контролі виявилася й швидкість виділення бромсульфалеїну – на 29,6 % ( $p_{1,3} < 0,01$ ).

Отримані результати свідчать що застосування комбінації препаратів потрібної терапії супроводжується істотним гепатотоксичним ефектом, що проявляється зниженням жовчоутворювальної і поглинально-видільної функції печінки, збільшенням літогенних властивостей жовчі, вираженим цитолітичним синдромом та інтенсифікацією ПОЛ. Одночасне застосування тіотріазоліну разом з протівовиразковими препаратами істотно нівелює їх гепатотоксичні прояви за всіма досліджуваними показниками, викликаючи нормалізацію холато-холестеролового співвідношення та ступеня кон'югації білірубину.

Можна припустити, що виявлені відхилення в організмі тварин, що отримували комбінацію із досліджуваних препаратів, є наслідком розвитку супутнього реактивного гепатиту. Останнє є прямим показанням до включення у комплексне антихелікобактерне лікування препаратів з гепатопротекторними властивостями, зокрема тіотриазоліну. Необхідно зазначити, що останній здійснює позитивний вплив і на регенерацію слизової оболонки шлунка.

**Висновки.** 1. Застосування препаратів потрійної терапії пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки супроводжується вираженим гепатотоксичним ефектом, що проявляється

пораженнями жовчоутворювальної і поглинально-видільної функцій печінки, цитолітичним синдромом та інтенсифікацією ПОЛ.

2. Проведене експериментальне дослідження націлює на доцільність включення у стандарт противиразкової терапії препаратів з гепатопротекторними властивостями. Доклінічне встановлення ефективності тіотриазоліну відносить його до ряду перспективних протекторів токсичного ураження печінки противиразковими препаратами.

У перспективі доцільно вивчити ефективність тіотриазоліну в клінічних умовах на тлі антихелікобактерної терапії у хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки.

### Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [и др.] // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 6. — С. 71–74.
3. Проблемы и перспективы исследований инфекции *Helicobacter pylori* / Л. Б. Лазебник, И. А. Морозов, А. А. Ильченко [и др.] // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 4–14.
4. Маев И. В. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* (материалы консенсуса Маастрихт-3) / И. В. Маев, А. А. Самсонов // Гастроэнтерология. — 2006. — Т. 8, № 1. — [http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/06\\_01/3.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/06_01/3.shtml)
5. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для мле-

копитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады Академии наук СССР. — 1979. — Т. 247, № 6. — С. 1513–1516.

6. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А. Г. Чучалина, А. И. Вялкова, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова. — М., 2003. — Вып. IV.

7. Хомерики Н. М. Некоторые механизмы развития побочных эффектов антихеликобактерной терапии и пути их коррекции / Н. М. Хомерики, С. Г. Хомерики // Гастроэнтерология. — 2005. — Т. 7, № 2. — [http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/05\\_02/22.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/05_02/22.shtml)

8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Strasbourg: Council of Europe, 1986. — 1986. — No 123. — P. 52.

## ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛАНСОПРАЗОЛА, МЕТРОНИДАЗОЛА И КЛАРИТРОМИЦИНА

**В. В. Пидгирный**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** применение препаратов для тройной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (лансопразола, метронидазола и кларитромицина) сопровождается выраженным гепатотоксическим эффектом у здоровых животных. Полученные результаты нацеливают на целесообразность включения в стандарт противоязвенной терапии препаратов с гепатопротекторными свойствами. Доклиническое установление эффективности тиотриазолина относит его к ряду перспективных протекторов токсического поражения печени противоязвенными препаратами, что требует клинического подтверждения.

**Ключевые слова:** лансопразол, метронидазол, кларитромицин, гепатотоксическое влияние, тиотриазолин.

## **HEPATOTOXIC EFFECT OF COMBINED USE OF LANSOPRAZOL, METRONIDAZOL AND CLARITHROMYCIN**

**V. V. Pidhirnyi**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** the use of drugs of ulcer triple therapy (Lansoprazole, Clarithromycin and Metronidazole) is accompanied with the expressive hepatotoxic effects in healthy animals. The result obtained in the experiment showed that drugs with hepatoprotective properties should be included in the standard anti-ulcer drug therapy. Pre-clinical setting performance of Thiotriazoline relates it to a number of promising protectors toxic liver damage anti-ulcer drugs that require clinical confirmation.

**Key words:** Lansoprazol, Metronidazol, Clarithromycin, hepatotoxic effect, Thiotriazolin.