

Рекомендована д. мед. наук, проф. К. А. Посоховою

УДК 615.224-02:616.36-008.9+616.381

## ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ЛАНСОПРАЗОЛУ, МЕТРОНІДАЗОЛУ І КЛАРИТРОМІЦИНУ НА ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

© В. В. Підгірний

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** в експерименті на білих щурах встановлено, що поєднане застосування лансопразолу в дозі  $5,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ , метронідазолу і кларитроміцину в дозах по  $90,7 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  знижує жовчовидільну функцію печінки і сприяє збільшенню літогенних властивостей жовчі. Застосування тіотриазоліну в дозі  $9,07 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  нівелює токсичні прояви противиразкових препаратів, нормалізуючи вміст холестеролу, холато-холестеролове співвідношення та ступінь кон'югації білірубіну. Отримані дані вказують на доцільність розгляду питання щодо включення тіотриазоліну у стандарт лікування хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки.

**Ключові слова:** лансопразол, метронідазол, кларитроміцин, тіотриазолін, функція печінки.

**Вступ.** Серйозною проблемою сучасної гастроентерології є пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки (ПВ), особливо зростання рівня захворюваності на ПВ серед осіб працездатного віку та підлітків [1]. Відповідно до маастрихтського стандарту розроблені схеми лікування хворих на ПВ [11]. Вони включають антисекреторний препарат і 2–3 антибіотики, направлені відповідно на усунення фактора кислотно-пептичної агресії і ерадикацію *Helicobacter Pylori* (HP). Кожен із препаратів використаної схеми лікування: лансопразол (ЛП), метронідазол (МН) і кларитроміцин (КМ) трансформуються в печінці, тому використовується з обережністю у хворих з ураженнями печінки навіть при умові їх монотерапевтичного лікування. При призначенні потрібної терапії ризик гепатотоксичної дії медикаментів значно зростає.

Проте тільки поодинокі літературні дані вказують на гепатотоксичні прояви антихелікобактерного лікування і застерігають про обережність його застосування у хворих з супутньою гепатобілярною патологією [2]. Не розробленим продовжує залишатися питання щодо включення у стандарт противиразкової терапії гепатопротекторів для попередження супутнього ураження гепатобілярної системи.

Мета роботи – вивчити гепатопротекторну активність тіотриазоліну в умовах застосування препаратів потрібної терапії ПВ: лансопразолу, метронідазолу і кларитроміцину.

**Методи дослідження.** Експерименти виконано на 18 білих нелінійних щурах-самцях масою 170-180 г. Усі тварини були розділені на 3 групи – по шість тварин у кожній: перша група – контрольна, у другій внутрішньошлунково вводили

метронідазол (МН), лансопразол (ЛП) і кларитроміцин (КМ) у дозах, які відповідають середнім терапевтичним дозам при лікуванні хворих на ВХ: ЛП – 60 мг на добу, КМ і МН – по 1000 мг на добу [3]. Зазначені дози перераховували на еквівалентні дози для білих щурів і становили для ЛП –  $5,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ , КМ і МН – по  $90,7 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  на добу [4]. ЛП вводили у вигляді желатинової суспензії для запобігання руйнуванню у шлунку. У третій групі разом з противиразковими препаратами внутрішньочеревно вводили 2,5 % розчин тіотриазоліну у дозі  $9,07 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ , який відповідав середньодобовій дозі 100 мг для дорослої людини [5].

В експериментах використовували ЛП під торговою назвою Ланза (виробник “Дженом”, Індія), МН і КМ – фармацевтичної компанії “Здоров’я” (Україна), тіотриазолін – корпорації “Артеріум” (Україна). Дослідження проводили відповідно до Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин [12].

Критерієм оцінювання гепатозахисної активності тіотриазоліну в досліджуваних експериментальних умовах стали показники жовчовидільної функції печінки [6]. Через одну добу після останнього введення противиразкових препаратів і тіотриазоліну під тіопентало-натрієвим знеболенням (80 мг на кілограм маси) у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год. В отриманій жовчі за методикою В. П. Мирошніченко і співавт. (1978) визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу, розраховували їх питому швидкість виділення [1]. 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 [7]. Розраховували питому швидкість їх екскреції. Крім цього, обчислювали ступінь кон'югації білірубину:  $\text{прямий білірубін} \cdot 100 / \text{загальний білірубін} (\%)$ .

Після забору жовчі тварин умертвляли методом декапітації.

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

**Результати й обговорення.** Як видно з таблиці 1, застосування тіотриазоліну на тлі введення противиразкових препаратів здійснювало істотний позитивний вплив на стан жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки.

Порівняно із групою, в якій застосовували противиразкові препарати, статистично достовірним більшим був вміст загальних жовчних кислот у жовчі – на 43,8 % ( $p_{2,3} < 0,001$ ), прямого білірубину – на 28,6 % ( $p_{2,3} < 0,05$ ). Суттєво мен-

шими спостерігалися концентрація непрямого білірубину жовчі – на 35,3 % ( $p_{2,3} < 0,05$ ). Відмічалася тенденція до зниження холестеролу жовчі – на 15,4 % ( $p_{2,3} > 0,05$ ). Внаслідок цього істотно підвищувався холато-холестероловий коефіцієнт – в 1,9 раза ( $p_{2,3} < 0,01$ ) і ступінь кон'югації білірубину – на 35,6 % ( $p_{2,3} < 0,01$ ).

Привертає увагу факт, що рівень загальних жовчних кислот на тлі застосування противиразкових препаратів у комбінації з тіотриазоліном не досягав величини контрольної групи і був нижчим на 21,2 % ( $p_{1,3} < 0,01$ ). Аналогічно нижчим виявився і вміст прямого білірубину в цій групі – на 24,1 % ( $p_{1,3} < 0,05$ ), значно меншими були концентрації загального і непрямого білірубину – відповідно, на 19,6 і 60,1 % ( $p_{1,3} < 0,05-0,001$ ).

Разом з тим відмічалася нормалізація холато-холестеролового співвідношення і ступеня кон'югації білірубину, які після поєданого застосування противиразкових препаратів і тіотриазоліну статистично достовірно не відрізнялися від контрольної групи ( $p_{1,2} > 0,05$ ).

**Таблиця 1.** Вплив тіотриазоліну на біохімічний склад жовчі щурів після введення МН, ЛП і КМ ( $M \pm m$ )

Показник	Група 1 (контроль), n=6	Група 2 (МН+ЛП+ КМ), n=6	Група 3 (МН+ЛП+ КМ+тіотриазолін), n=6	$p_{1,2}$	$p_{1,3}$	$p_{2,3}$
Загальні жовчні кислоти, $г \cdot л^{-1}$	3,650±0,148	2,000±0,120	2,875±0,090	<0,001	<0,01	<0,001
Холестерол, $г \cdot л^{-1}$	0,294±0,019	0,324±0,020	0,274±0,035	>0,05	>0,05	>0,05
Холато-холестероловий коефіцієнт	12,7±1,0	6,0±0,6	11,5±1,6	<0,001	>0,05	<0,01
Загальний білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	98,3±6,4	82,7±3,9	79,0±3,5	>0,05	<0,05	>0,05
Прямий білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	67,6±5,1	39,9±3,4	51,3±3,1	<0,01	<0,05	<0,05
Непрямий білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	69,5±5,3	42,8±3,3	27,7±4,6	<0,05	<0,001	<0,05
Ступінь кон'югації білірубину, %	68,6±1,9	48,3±3,5	65,5±4,8	<0,001	>0,05	<0,05

**Примітка:**  $p_{1,2}$  – 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.

Отримані результати свідчать про те, що введення противиразкових препаратів зумовлювало істотне порушення жовчоутворювальної функції печінки, пригнічення синтезу жовчних кислот і кон'югації непрямого білірубину, що, очевидно, пов'язано з дисфункцією мікросомальних ферментів, які відповідають за метаболізм холестеролу і взаємодію непрямого білірубину з глюконовою кислотою [8]. Зниження на цьому тлі холато-холестеролового співвідношення вказує на зростання літогенних властивостей жовчі [9].

Профілактичне застосування тіотриазоліну супроводжується вираженим позитивним ефектом за показниками жовчоутворення, що в цілому відповідає даним інших авторів, які вивчали фармакологічні властивості в умовах зовнішніх

тоскних впливів. В літературі є відомості, що анаболічний вплив тіотриазоліну, пригнічення інтенсивності ПОЛ і цитолізу є основними відмінними рисами цього препарату від решти гепатопротекторів [10].

**Висновки.** 1. Поєдане застосування лансопразолу в дозі  $5,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ , метронідазолу і кларитроміцину в дозах по  $90,7 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  впродовж семи днів викликає істотне порушення жовчоутворювальної функції печінки, що проявляється суттєвим зниженням вмісту у жовчі загальних жовчних кислот і прямого білірубину, зменшенням ступеня кон'югації білірубину та холато-холестеролового співвідношення.

2. Корегувальне застосування тіотриазоліну в дозі  $9,07 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  зменшує токсичні прояви про-

тивиразкових препаратів, зумовлює підвищення вмісту у жовчі загальних жовчних кислот та прямого білірубину, нормалізує вміст холестеролу, холато-холестеролове співвідношення та ступінь кон'югації білірубину.

3. Отримані дані щодо ефективності тіотриазоліну в умовах застосування противиразко-

вих препаратів вказують на доцільність розгляду питання щодо його включення в стандарт лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки для зменшення токсичних проявів комбінацій антибіотиків і антисекреторних препаратів, що вимагає подальшого поглибленого доклінічного вивчення.

### Література

1. Аксенов О. С. Эрадикационная терапия Helicobacter pylori при язвенной болезни и ее влияние на структурное состояние слизистой оболочки желудка / О. С. Аксенов, В. В. Молчанов, Л. С. Хибин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2000. – № 3. – С. 17–19.
2. Скрипник І. Особливості клінічного перебігу та сучасні підходи до лікування хворих із пептичною виразкою і супутнім хронічним гепатитом / І. Скрипник // Ліки України. – 2002. – № 10. – С. 6–12.
3. И. В. Маев Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с H. pylori (материалы консенсуса Маастрихт-3) / И. В. Маев, А. А. Самсонов // Гастроэнтерология. – 2006. – Т. 8, № 1.
4. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады Академии наук СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
5. Клиническое применение титотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман и др. // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 6. – С. 71–74.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с
7. Методические рекомендации по эксперименталь-

- ному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С. М. Дроговоз, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун, В. В. Слышков. – К. : ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с
8. Чекман И. С. Микросомальная ферментная система организма / И. С. Чекман, К. А. Посохова, Е. Г. Береговая. – Киев, 1996. – 80 с
  9. Вахрушев Я. М. Исследование функционального состояния гепатобилиарной системы в динамике лечения больных язвенной болезнью / Я. М. Вахрушев, И. В. Муфаздалова // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 44–48/
  10. Альтернатива выбора гепатопротекторов в условиях токсического гепатита и частичной резекции печени / С. М. Дроговоз, Т. В. Бородина, Л. В. Деримедведь, Е. В. Журавель // Провизор. – 1998. – Вып. 18. – С. 11–13.
  11. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16, N 2. – P. 167–180.
  12. 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.

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ЛАНСОПРАЗОЛА, МЕТРОНИДАЗОЛА И КЛАРИТРОМИЦИНА НА ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ТИОТРИАЗОЛИНОМ

**В. В. Пидгирный**

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

**Резюме:** в эксперименте на белых крысах установлено, что сочетанное применение лансопразола в дозе 5,4 мг • кг<sup>-1</sup>, метронидазола и кларитромицина в дозах по 90,7 мг • кг<sup>-1</sup> снижает желчеобразовательную функцию печени и способствует увеличению литогенных свойств желчи. Применение титотриазолина в дозе 9,07 мг • кг<sup>-1</sup> нивелирует токсические проявления противоязвенных препаратов, нормализуя содержание холестерина, холато-холестероловое соотношение и степень конъюгации билирубина. Полученные данные указывают на целесообразность рассмотрения вопроса о включении титотриазолина в стандарт лечения больных пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** лансопразол, метронидазол, кларитромицин, титотриазолин, функция печени.

**INFLUENCE OF COMBINATION OF LANSORAZOL, METRONIDAZOL AND CLARITHROMYCIN ON BILIARY FUNCTION OF THE LIVER AND ITS CORRECTION BY THIOTRIAZOLIN**

**V. V. Pidhirnyi**

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

**Summary:** in the experiment on white rats there was found that the combined use of Lansoprazol in doses of  $5.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , Metronidazol and Clarithromycin in doses of  $90.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  reduces biliary function and helps to increase the lithogenic properties of bile. Application Thiotriazolin dose of  $9.07 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  eliminates the toxic manifestations of antiulcer drugs, normalize cholesterol content, cholatocholesterol coefficient and degree of conjugation of bilirubin. These data indicate the feasibility of considering the inclusion Thiotriazolin in standard treatment of gastric and duodenal ulceration.

**Key words:** lansoprazol, metronidazol, clarithromycin, thiotriazolin, liver function.