

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТОТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ ЛАНСОПРАЗОЛУ, МЕТРОНІДАЗОЛУ І КЛАРИТРОМІЦИНУ

© В. В. Підгірний

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** в експерименті на здорових білих щурах вивчено вплив метронідазолу, лансопразолу і кларитроміцину на функціональний стан печінки. Встановлено, що поєднане застосування цих препаратів зумовлює стимуляцію жовчовидільної функції печінки і пригнічення жовчоутворювальної, що проявляється зниженням швидкості виділення загальних жовчних кислот, кон'югованого білірубину і підвищенням холато-холестеролового співвідношення. На цьому тлі активується вільнорадикальне окиснення ліпідів у тканині печінки, виникає цитолітичний синдром. Одержані відхилення є ранніми проявами гепатотоксичної дії противиразкових препаратів і націлюють на розробку патогенетично обґрунтованих методів корекції їх побічної дії в комплексній терапії пептичної виразки.

**Ключові слова:** лансопразол, метронідазол, кларитроміцин, гепатотоксичність.

**Вступ.** Пептична виразка (ПВ) шлунка і дванадцятипалої кишки належить до важливих медичних і соціальних проблем сучасності [6].

На сьогодні розроблені стандарти фармакологічної корекції ПВ, які значно зменшили частоту рецидивів і ускладнень [3]. Разом з тим, в ряді досліджень йдеться про побічні ефекти антихелікобактерної терапії, зокрема про можливість зростання активності амінотрансфераз [5], розвиток холестатичного гепатиту [12], диспепсичні прояви, частота яких коливається від 30 до 63 %, а у 3–10 % випадків спонукає хворих відмовитися від лікування [4, 9].

Усвідомлюючи важливість антихелікобактерної терапії, на сьогодні важливим елементом її успішного застосування є дослідження патогенетичних особливостей побічної дії антибактеріальних препаратів та інгібіторів протонної помпи, які включені до протоколів лікування хворих на ПВ. Це дасть змогу розробити комплексний підхід до протекції їх токсичних проявів і підвищити ефективність лікування.

Мета роботи – вивчити в експерименті патогенетичні особливості гепатотоксичного впливу комплексу препаратів для корекції ПВ: лансопразолу, метронідазолу і кларитроміцину.

**Методи дослідження.** Експерименти проведено на 30 білих нелінійних щурах-самцях масою 170-180 г. Усі тварини були розділені на 5 груп – по шість тварин у кожній: перша група – контрольна, другій внутрішньошлунково вводили метронідазол (МН), третій – лансопразол (ЛП), четвертій – кларитроміцин (КМ), п'ятій – комбінацію метронідазолу, лансопразолу і кларитроміцину (ЛП+КМ+МН). Дози препаратів відповідали середнім терапевтичним, які вико-

ристовуються при лікуванні хворих на ПВ: ЛП – 60 мг на добу, КМ – 1000 мг на добу і МН – 1000 мг на добу [7]. За константами біологічної активності вони були перераховані на еквівалентні для білих щурів [8]. ЛП вводили у вигляді желатинової суспензії для запобігання руйнуванню у шлунку. Курс введення склав 7 днів. Дослідження проводили відповідно до Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин [11].

На 8-му добу під тіопентало-натрієвим знеболенням (80 мг на кілограм маси) у тварин вивчали жовчовидільну і жовчоутворювальну функцію печінки шляхом катетеризації загальної жовчної протоки і забору жовчі протягом 1 год [1]. Визначали швидкість жовчовиділення, вміст у жовчі загальних жовчних кислот, холестеролу, загального білірубину та його фракцій. За отриманими даними розраховували холато-холестероловий коефіцієнт: сумарні жовчні кислоти/холестерол та ступінь кон'югації білірубину за

співвідношенням  $\frac{\text{прямий білірубін}}{\text{загальний білірубін}} \cdot 100 (\%)$ .

Після забору жовчі тварин умертвляли шляхом тотального кровопускання із серця й в отриманій сироватці крові уніфікованим методом для біохімічного аналізатора Humalyzer 2000 визначали активність аланінамінотрансферази (АлАТ), у тканині печінки – вміст ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [10]. Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично відповідно до рекомендацій [2].

**Результати й обговорення.** Одержані результати показали (табл. 1), що, порівняно з контрольною групою, під впливом монотерапії МН відмічалася тенденція до зниження швид-

кості виділення жовчі (на 9,3 %), ЛП і КМ, навпаки – до підвищення (відповідно на 13,7 і 11,0 %), проте результат виявився статистично не достовірним ( $p > 0,05$ ). При введенні усіх трьох препаратів зростання досліджуваного показника досягло 36,3 % ( $p < 0,001$ ).

Швидкість екскреції загальних жовчних кислот після застосування МН знижувалася на 27,4 % ( $p < 0,01$ ), КЛ – на 10,7 % ( $p > 0,05$ ). Внаслідок введення ЛП цей показник, навпаки, підвищувався – на 22,2 % ( $p < 0,01$ ). Найбільше зниження досліджуваного показника відмічалось після введення всіх трьох препаратів (на 29,1 %,  $p < 0,01$ ).

Застосування досліджуваних препаратів зумовлювало зниження холато-холестеролового співвідношення за винятком окремого введення ЛП. Найнижчим цей показник виявився після використання МН і комбінації всіх трьох препаратів одночасно. Порівняно з контрольною групою, ступінь зниження склав, відповідно, 36,2 % ( $p < 0,01$ ) і 52,8 % ( $p < 0,001$ ). На тлі ЛП цей показник зростав – на 52,8 % ( $p < 0,05$ ).

Виділення прямого білірубину після введення МН знижувалося (на 22,8 %,  $p < 0,05$ ). Після

застосування ЛП рівень екскреції прямого білірубину, навпаки, зростав – на 20,9 % ( $p < 0,01$ ). Застосування КЛ та комбінації препаратів супроводжувалося зниженням досліджуваного показника. Статистично достовірні відмінності відмічали тільки після поєданого застосування МН, ЛП і КМ (на 18,9 %,  $p < 0,05$ ).

Під впливом введення окремо МН і ЛП спостерігали тенденцію до підвищення вмісту в гомогенаті печінки ТБК-активних продуктів ПОЛ – відповідно, на 11,0 і 8,9 % ( $p > 0,05$ ). Після застосування КМ рівень досліджуваного показника статистично достовірно зростав – на 19,3 % ( $p < 0,05$ ). Найбільше зростання цього показника відмічали після поєданого введення одночасно усіх трьох противиразкових препаратів – у 2,67 раза ( $p < 0,001$ ).

Активність АлАТ у сироватці крові після введення ЛМ і КМ статистично достовірно зростала (відповідно на 35,5 і 38,7 %;  $p < 0,001$ ). Найбільший ступінь зростання активності АлАТ, порівняно з контрольною групою, відмічали після застосування комбінації з усіх трьох противиразкових препаратів – більш ніж у три рази ( $p < 0,001$ ).

**Таблиця 1.** Динаміка показників функціональної активності печінки, перекисного окиснення ліпідів та цитолізу після введення МН, ЛП і КМ ( $M \pm m$ )

Контроль (n=6)	МН (n=6)	ЛП (n=6)	КМ (n=6)	МН+ЛП +КМ (n=6)
Швидкість жовчовиділення, $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$				
2,281±0,123	2,069±0,085	2,594±0,101	2,531±0,140	3,109±0,103***
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$				
8,823±0,454	6,409±0,278**	10,779±0,208**	7,876±0,463	6,256±0,532**
Холато-холестеринний коефіцієнт				
12,7±1,0	8,1±0,4**	19,4±2,8*	12,3±0,7	6,0±0,6***
Прямий білірубін, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$				
151,6±6,9	117,1±11,1*	183,3±6,2**	146,0±11,3	122,9±8,7*
Ступінь кон'югації білірубину, %				
68,6±1,9	60,5±2,0*	74,2±3,3	63,5±1,9	48,3±3,5***
ТБК-активні продукти ПОЛ, $\text{мкмоль} \cdot \text{кг}^{-1}$				
2,985±0,144	3,312±0,166	3,251±0,112	3,560±0,190*	7,980±0,210***
АлАТ, $\text{ммоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{л}^{-1}$				
0,31±0,02	0,42±0,01***	0,35±0,02	0,43±0,02***	0,95±0,05***

**Примітки:** \* – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою (\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

Таким чином, в патогенезі гепатотоксичних проявів МН, ЛП і КМ лежить їх здатність модулювати активність мітосомальних ферментів, які відповідають за синтез жовчних кислот та кон'югацію білірубину з глюкуроновою кислотою. Найбільші відхилення відмічають після поєданого введення усіх препаратів. Зниження виділення жовчних кислот і кон'югованого білірубину, яке при цьому відбувається, свідчить про ура-

ження мембран ендоплазматичного ретикулуму і є раннім проявом гепатотоксичної дії досліджуваних препаратів. Підтвердженням цьому є інтенсифікація ПОЛ, на що вказує збільшення концентрації ТБК-активних продуктів у тканині печінки. Важливим аспектом патогенезу гепатотоксичності противиразкових препаратів є збільшення активності АлАТ у сироватці крові, що свідчить про порушення цілісності цитоплазма-

тичних мембран. Можна припустити, що збільшення на цьому тлі інтенсивності жовчовиділення, особливо при поєднаному застосуванні досліджуваних препаратів, є теж проявом мембранопатії, що супроводжується збільшенням її проникності. Даний факт одночасно не можна не виключити як механізм розвантаження печінки від проміжних метаболітів екзо- і ендогенного походження.

**Висновки.** 1. Поєднане застосування метронідазолу, лансопразолу і кларитроміцину у здорових білих щурів стимулює жовчовидільну функцію печінки і пригнічує жовчоутворювальну, що проявляється зниженням швидкості виділення

загальних жовчних кислот, кон'югованого білірубину і збільшенням холато-холестеролового співвідношення.

2. Застосування метронідазолу, лансопразолу і кларитроміцину у здорових білих щурів супроводжується активацією пероксидного окислення ліпідів і цитолітичним синдромом, які найбільші при поєднаному застосуванні препаратів.

3. Отримані дані щодо гепатотоксичного впливу антихелікобактерної терапії вказують на необхідність розробки патогенетично обґрунтованих методів корекції їх побічної дії і підвищення ефективності лікування основного захворювання.

### Література

1. Дрогвоз С. М. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С. М. Дрогвоз, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун, В. В. Слышков. – К. : ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.
2. Лакин Г. Ф. Биметрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высш. школа, 1990. – 352 с.
3. 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.
4. Маев И. В. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии / И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, Е. Г. Петрова // Клин. мед. – 2002. – № 6. – С. 7-12.
5. Передерий В. Г. Побічні ефекти різних видів антихелікобактерної терапії / В. Г. Передерій, С. М. Ткач, О. В. Швець // Фармакологічний вісник. – 1999. – № 5. – С. 66-68.
6. Передерий В. Г. Современные представления о причинах возникновения и лечения язвенной болезни / В. Г. Передерий, С. М. Ткач // Мистецтво лікування. – 2003. – № 2. – С. 9-13.

7. Передерий В. Г. От Маастрихта 1-1996 до Маастрихта 3-2005: десятилетний путь революционных преобразований в лечении желудочно-кишечных заболеваний / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, Б. Н. Марусанич // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6. – С. 4-9.
8. 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.
9. Скрыпник И. Н. Обоснование комплексной терапии для лечения больных с пептической язвой и сопутствующими заболеваниями органов пищеварения // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 5. – С. 111-115.
10. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили : под ред. В. Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 44-46.
11. 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.
12. Ornidazole-induced liver damage: report of three cases and review of the literature // F. Tabak, R. Ozaras, Y. Erzin [et al.] // Liver Int. – 2003. – Т. 23, N 5. – P. 351-354.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ЛАНСОПРАЗОЛА, МЕТРОНИДАЗОЛА И КЛАРИТРОМИЦИНА

**В. В. Пидгирный**

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

**Резюме:** в эксперименте на здоровых белых крысах изучено влияние метронідазола, лансопразола и кларитроміцина на функциональное состояние печени. Установлено, что сочетанное применение этих препаратов способствует стимуляции желчевыделительной функции печени и угнетению желчеобразовательной, что проявляется снижением скорости выделения общих желчных кислот, конъюгированного билирубина и повышением холато-холестеролового соотношения. На этом фоне активизируется свободнорадикальное окисление липидов в ткани печени, возникает цитолитический синдром. Полученные отклонения являются ранними проявлениями гепатотоксического действия противоязвенных препаратов и нацеливают на разработку

патогенетически обоснованных методов коррекции их побочного действия в комплексной терапии пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** лансопразол, метронидазол, кларитромицин, гепатотоксичность.

## **PATHOGENETIC FEATURES OF HEPATOTOXIC IMPACT OF LANSOPRAZOL, METRONIDAZOL AND CLARITHROMYCIN**

**V. V. Pidhirnyi**

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

**Summary:** the effect of metronidazol, clarithromycin and lansoprazol on the functional status of the liver was investigated in the experiment on healthy white rats. There was found out that the combined use of these drugs stimulates function of bile flow of the liver and inhibits of the function of bile formation that manifested by reducing the rate of release of total bile acids, conjugated bilirubin and increasing of cholatocholesterol coefficient. Against this background, free-radical oxidation of lipids activated in the liver, there is a cytolytic syndrome. The resulting of deviations are early manifestations of hepatotoxicity of anti-ulcer drugs and aim at development of pathogenetic methods of correcting their side effects in the treatment of peptic ulcers of the stomach and duodenum.

**Key words:** lansoprazol, metronidazol, clarithromycin, hepatotoxicity.