

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ЛІПОФЛАВОНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ ГЕПАТИТІВ

Дослідження, проведене на тваринах з модельованими тетрацикліном, парацетамолом та ізоніазидом медикаментозними гепатитами, виявило виражену гепатопротекторну дію вітчизняного ліпосомального препарату "Ліпофлавіон". Поглиблений статистичний аналіз отриманих в експерименті біохімічних показників підтвердив високу ефективність досліджуваного засобу порівняно з відомими гепатопротекторами-антиоксидантами тіотриазоліном, силібором, токоферолом та кверцетином у гранулах. Згідно з отриманими нами результатами, ліпофлавіон не поступався за гепатопротекторною активністю тіотриазоліну та силібору і проявляв суттєво більшу ефективність, ніж токоферол та кверцетин у гранулах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: експериментальний медикаментозний гепатит, гепатопротекторна дія, ліпофлавіон.

ВСТУП. Медикаментозні ураження печінки становлять близько 10 % від усіх побічних реакцій на лікарські засоби. Найчастішою причиною розвитку медикаментозного гепатиту є приймання ізоніазиду, клофібрату, тетрацикліну, метилдофи, похідних нітрофурану, сульфаніламідів, парацетамолу, хлорпромазину [4]. Гепатотоксичність ліків часто проявляється клінічними ознаками і симптомами основного захворювання [5]. Лікарські ураження в людини можуть нагадувати практично всі відомі захворювання печінки, а один і той же препарат здатний викликати декілька варіантів пошкодження, що робить діагностику більш складним завданням [1]. Прояви індукованої ліками гепатотоксичності дуже різні – від безсимптомного підвищення активності печінкових ферментів до блискавичної печінкової недостатності. Ураження можуть мати або гепатоцелюлярний характер з високою активністю амінотрансфераз, або холестатичний – із зростанням рівня лужної фосфатази (з або без гіпербілірубінемії) як основним проявом [1, 2]. Відомо, що в основному вони розвиваються у жінок після 45 років, при тривалих курсах лікування або поліпрагмазії, дифузних захворюваннях печінки та в пацієнтів, які хронічно зловживають алкоголем. Характерним є той факт, що ураження печінки виникають частіше при ентеральному застосуванні ліків, що пов'язано з особливостями кровопостачання органа та метаболізмом у ньому лікарських речовин [2, 3, 6]. Ураження печінки, зумовлені ідіосин-

кразією до лікарських засобів, виникають незалежно від дози препаратів і розвиваються у незначній кількості осіб, які мають підвищену чутливість до певного препарату.

У лікуванні медикаментозних гепатитів чільне місце займають фосфоліпідні препарати (есенціале) та антиоксиданти [5, 9]. Враховуючи вищезазначене, ми вважали доцільним дослідити в експерименті гепатопротекторну дію вітчизняного ліпосомального препарату, що містить кверцетин, "Ліпофлавіон" при медикаментозних гепатитах в експерименті та порівняти його ефективність з ефективністю відомих гепатопротекторів-антиоксидантів.

Метою даної роботи було на основі досліджень встановити особливості та ступінь вираження лікувальних властивостей ліпофлавіону при експериментальних медикаментозних гепатитах.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на 180 дорослих білих щурах обох статей лінії Вістар масою 230–250 г. Медикаментозні гепатити (МГ) (тетрацикліновий, ізоніазидовий та парацетамоловий) моделювали згідно з [3, 8, 10, 11].

У дослідах використано ін'єкційну форму ліпофлавіону у вигляді ліофілізованого порошку у флаконі ("Біолік", Україна), 10 % розчин α -токоферолу ацетату в ампулах (ICN Pharmaceuticals АО "Октябрь", Росія), силібор у таблетках, вкритих оболонкою ("Здоров'я", Україна), 1 % розчин тіотриазоліну ("Галичфарм", Україна), кверцетин у гранулах по 2 г у паке-

тах ("Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна). Досліджували: вміст первинних та кінцевих продуктів ПОЛ (дієнових кон'югатів (ДК), ТБК-активних продуктів (ТБК-АП)) у гомогенаті печінки і сироватці крові, активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази (АлАТ, АсАТ), лужної фосфатази, церулоплазміну (ЦП) та каталази. Біохімічні дослідження проводили згідно з [7]. Отримані результати обробляли статистично з використанням критерію Стюдента, а також дискримінантного та кластерного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз проведених нами досліджень на моделях експериментальних медикаментозних гепатитів показав, що всі вони характеризувались суттєвою активацією процесів ПОЛ. Зокрема, вміст первинного продукту ПОЛ – ДК у сироватці крові зростав від 20 % ($p < 0,05$) при тетрацикліновому до 62 % ($p < 0,05$) при ізоніазидовому гепатиті. Кількість ТБК-АП теж збільшувалась як у сироватці крові – від 24 % ($p < 0,05$) при МГ, викликаному парацетамолом, до 57 % при ізоніазидовому гепатиті, так і в гомогенаті печінки – на 65 % при введенні туберкулостатика і на 53–55 % при моделюванні гепатитів тетрацикліном і парацетамолом відповідно. Оскільки ці продукти утворюються в процесі пероксидації фосфоліпідів і жирних кислот [13, 14], то їх накопичення може свідчити про пошкодження мембран гепатоцитів і є ознакою ураження печінки.

При введенні тваринам ліпофлаону у всіх експериментальних серіях модельованих гепатитів та при різному дозуванні (по 30 і 60 мг/кг при ураженні парацетамолом; по 10 і 60 мг/кг при введенні ізоніазиду і тетрацикліну) спостерігали позитивні зміни, що характеризувались вираженим пригніченням активності вільнорадикального окиснення. Зокрема, кількість ДК у сироватці крові хоч і відрізнялась від такої в інтактних тварин ($p < 0,05$), усе ж була достовірно меншою порівняно з показником нелікованого контролю. Накопичення кінцевих продуктів ліпопероксидації в гомогенаті печінки під впливом ліпофлаону теж суттєво зменшувалось і відрізнялось від контролю, хоч у всіх серіях тварин, які отримували лікування, цей показник був достовірно вищим ($p < 0,05$) порівняно із значеннями в інтактних тварин, що можна пояснити застосуванням великих доз відповідних лікарських засобів для створення моделей та короткою тривалістю лікування.

Введення ліпофлаону сприяло нормалізації стану системи антиоксидантних ферментів. Зокрема, активність каталази, яка була різко

пригнічена у нелікованих тварин, зростала на 80–85 % ($p < 0,05$) при парацетамоловому та на 43 % ($p < 0,05$) при ізоніазидовому гепатиті.

Активність ЦП при застосуванні досліджуваного засобу мала тенденцію до нормалізації при всіх модельованих нами формах гепатиту та дозуваннях ліпофлаону.

При введенні ліпосомального кверцетину тваринам з тетрацикліновим гепатитом рівень ЦП був вірогідно вищим при обох способах дозування, ніж в інтактних, але зменшувався на 40 % ($p < 0,05$) при 60 мг/кг ліпофлаону порівняно з контролем.

Введення ліпофлаону за умов парацетамолового гепатиту супроводжувалось вираженим зменшенням інтенсивності цитолітичних процесів. Активність АлАТ була в 2,5 раза меншою, ніж у контролі, при обох способах дозування ($p < 0,05$), а АсАТ – в 1,7 раза ($p < 0,05$). Активність ЛФ знизилась на 19 % при введенні 30 мг/кг ЛК ($p < 0,05$) і на 18 % при 60 мг/кг ($p < 0,05$). При введенні тваринам ЛК у кількості 30 і 60 мг/кг відмічена чітка тенденція до нормалізації параметрів обміну речовин: вміст β -ліпопротеїдів, ХС сироватки крові, глікоген печінки наблизились до відповідних показників здорових тварин.

На основі наведених вище даних ми провели поглиблений статистичний аналіз (кластерний) активності деяких біохімічних показників, а саме: активності трансаміназ (АлАТ, АсАТ) продуктів ПОЛ – ДК і ТБК-реактивних сироватки крові за умов модельованих гепатитів. Завданням статистичного аналізу було виявлення подібності й відмінності у динаміці змін вказаних показників та ролі у цьому ліпофлаону і препаратів порівняння.

За результатами статистичного вивчення достовірності впливу ліпофлаону, силібору, токоферолу, тіотриазоліну, кверцетину в гранулах та ліпіну (при парацетамоловому гепатиті) на вищевказані показники встановлено, що для всіх досліджених моделей гепатитів характерною є суттєва різниця між даними, отриманими у групах лікованих та групах інтактних і контрольних тварин, що свідчить про терапевтичний ефект (рис. 1–3).

Слід, однак, відзначити, що спостерігалась суттєва різниця між фармакотерапевтичною активністю кожного препарату зокрема. Так, за умов гепатиту, модельованого тетрацикліном та ізоніазидом, найбільш наближеними до показників інтактних тварин були дані, отримані при застосуванні ліпофлаону та тіотриазоліну (входять до одного кластера) (рис. 2, 3), а при моделюванні парацетамолового гепатиту – ліпофлаону, силібору та ліпіну (рис. 1).

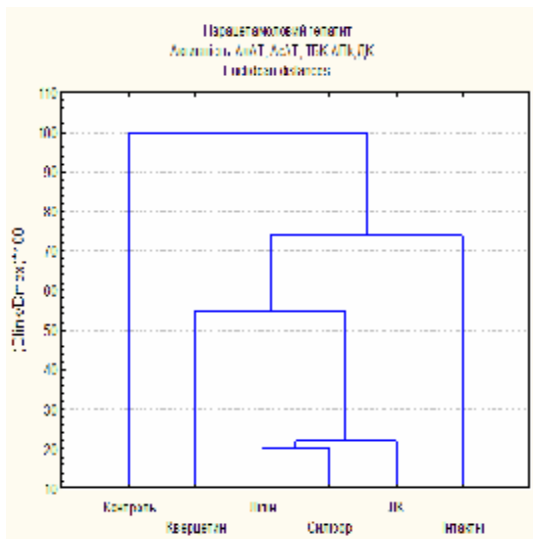


Рис. 1. Порівняльна ефективність препаратів за умов парацетамолового гепатиту за активністю АлАТ, АсАТ, ТБК-АП та ДК.

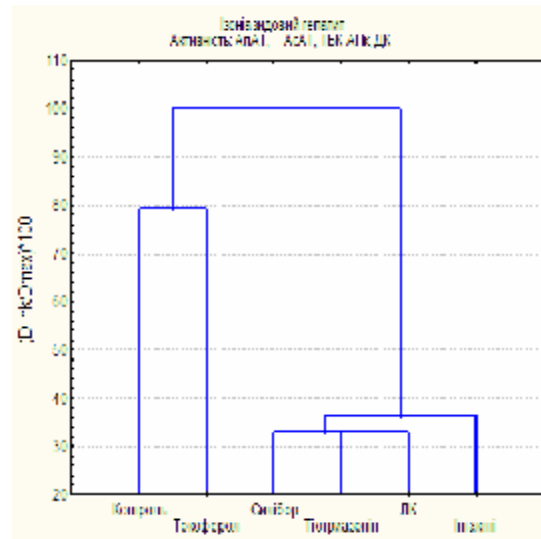


Рис. 3. Порівняльна ефективність препаратів за умов ізоніазидового гепатиту за активністю АлАТ, АсАТ, ТБК-АП та ДК.

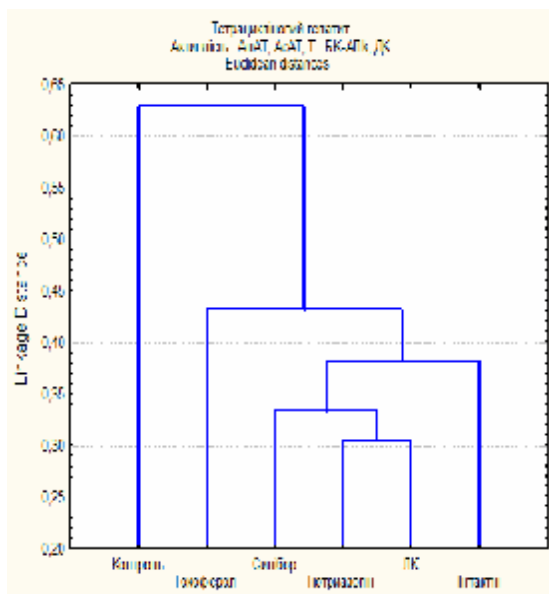


Рис. 2. Порівняльна ефективність препаратів за умов тетрациклінового гепатиту за активністю АлАТ, АсАТ, ТБК-АП та ДК.

Крім того, достовірна відмінність показників групи інтактних тварин та застосованих препаратів свідчить про те, що патологічний процес, який розвинувся при моделюванні токсичних гепатитів, не завершився і, незважаючи на тенденцію до нормалізації, функціо-

нальні та метаболічні зміни залишились. Отримані результати дають можливість рекомендувати застосування ліпофлавоу при всіх видах токсичних гепатитів.

ВИСНОВКИ. 1. Кожний із використаних в експерименті препаратів (ліпофлавоу, ліпін, силібор, тіотриазолін, кверцетин у гранулах, α -токоферолу ацетат) проявляє різного ступеня лікувальну активність, що підтверджується достовірною різницею між досліджуваними показниками у лікованих та контрольних тварин.

2. Ліпофлавоу проявляє найбільш виражений терапевтичний ефект при всіх моделях МГ, відтворених нами в експерименті.

3. За активністю препарати, що порівнювались, можна розподілити таким чином – парацетамоловий гепатит: ліпофлавоу = силібор \geq ліпін $>$ кверцетин; тетрацикліновий гепатит: ліпофлавоу = тіотриазолін \geq силібор $>$ α -токоферолу ацетат; ізоніазидовий гепатит: ліпофлавоу = тіотриазолін \geq силібор = α -токоферолу ацетат.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Отримані результати є підґрунтям для подальшого проведення клінічних досліджень ліпофлавоу за новими показаннями – як гепатопротектора.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буевров А. О. Лекарственные поражения печени / А. О. Буевров // РМЖ. – 2001. – 9, № 13–14.
2. Дегтярева И. Применение гепатопротектора Ливолин форте при диффузных заболеваниях печени / И. Дегтярева, А. Ткачук // Ліки України. – 2003. – № 10. – С. 49–54.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 321–333.

4. Никитин И. Г. Лекарственные поражения печени / И. Г. Никитин, Г. И. Сторжаков // Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для

врачей / под ред. В. Т. Ивашкина. – М. : Издат. дом М-Вести, 2002. – С. 122–131.

5. Подымова С. Д. Болезни печени / С. Д. Подымова. – М. : Медицина, 1998. – С. 246–264.

6. Радченко В. Г. Лекарственные поражения печени / В. Г. Радченко // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2004. – № 4. – С. 25–29.

7. Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68, 63–64.

8. Стефанов О. В. Дослідження гепатопротекторної дії ліпосомального кверцетину при медикаментозних гепатитах в експерименті / О. В. Стефанов, Л. М. Шеремета // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 5 (103). – С. 23–26.

9. Тарасова К. Г. Лечение и профилактика лекарственных гепатитов у больных туберкулезом легких // <http://www.rusmg.ru/for-doctor/infection/hepatit02.shtml>.

10. Шеремета Л. М. Дослідження гепатопротекторної дії ліпосомального кверцетину при експериментальному медикаментозному гепатиті, викликаному ізоніазидом / Л. М. Шеремета // Архів клінічної медицини. – 2006. – № 2. – С. 87–91.

11. Шеремета Л. М. Експериментальне дослідження гепатопротекторної дії ліпофлавонолу при медикаментозному гепатиті, викликаному тетрацикліном / Л. М. Шеремета // Вісник морфології. – 2007. – № 13 (1). – С. 39–42.

12. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей : пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М., 1999. – С. 386–423.

13. Drug-induced hepatitis: diagnosis, clinical syndromes and treatment / P. H. Andreo, T. Retoldini, F. Nagio [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – **329**. – P. 862-872.

14. Drug-Induced Hepatotoxicity / Nilesh Mehta / <http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview>.

Л. М. Шеремета

ИВАНО-ФРАНКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛИПОФЛАВОНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ГЕПАТИТОВ

Резюме

Исследование, проведенное на животных с моделированными тетрациклином, парацетамолом и изониазидом медикаментозными гепатитами, выявило выраженное гепатопротекторное действие отечественного липосомального препарата "Липофлавоно". Углубленный статистический анализ полученных в эксперименте биохимических показателей подтвердил высокую эффективность исследуемого средства по сравнению с известными гепатопротекторами-антиоксидантами тиотриазолином, силибором, токоферолом и кверцетином в гранулах. Согласно полученным нами результатам, липофлавоно не уступал по гепатопротекторной активности тиотриазолину и силибору и проявлял существенно большую эффективность, чем токоферол и кверцетин в гранулах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экспериментальный медикаментозный гепатит, гепатопротекторное действие, липофлавоно.

L. M. Sheremeta

IVANO-FRANKIVSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

COMPARATIVE EFFICACY OF HEPATOPROTECTIVE ACTION OF LIPOFLAVON ON EXPERIMENTAL DRUG-INDUCED HEPATITIS

Summary

A study conducted on animals with modeled tetracycline, paracetamol and isoniazid hepatitis medication showed pronounced hepatoprotective effect of domestic liposomal drug Lipoflavon. Advanced statistical analysis of biochemical parameters in the experiment, confirmed the high efficiency of the investigated product as compared with known antioxidants – hepatoprotectors Thiotriazoline, Sylibor, tocopherol and quercetin in granules. According to our results, Lipoflavon didn't yield for hepatoprotective activity Thiotriazoline and Sylibor and showed significantly more efficiency than tocopherol and quercetin.

KEY WORDS: experimental drug-induced hepatitis, liver protective activity, Lipoflavon.

Отримано 20.10.11

Адреса для листування: Л. М. Шеремета, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76000, Україна.