

УДК 615.246.2:612.822.54

С. Ю. Штриголь

Національний фармацевтичний університет

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ АДСОРБУЮЧИХ ПРЕПАРАТІВ НА ГОСТРЕ ОТРУЄННЯ СТРИХНІНОМ

Досліджено вплив активованого вугілля, смекти та фосфалюгелю на перебіг експериментального гострого отруєння стрихніном. Встановлено, що найбільший захисний ефект чинить фосфалюгель, якому децю поступаються смекта та більшою мірою – активоване вугілля. Попередження судомного ефекту стрихніну зумовлено фармакокінетичною взаємодією із досліджуваними препаратами за рахунок адсорбуючих властивостей останніх.

Ключові слова: фосфалюгель, смекта, активоване вугілля, стрихнін, судоми.

ВСТУП

Антацидні препарати, що швидко усувають печію та біль при кислотозалежних захворюваннях, є одними з широкоживаних ліків. Проте спектр їхньої фармакодинаміки не обмежується кислотонейтралізуючим ефектом. Деякі з антацидів, зокрема фосфалюгель, здатні чинити також адсорбуючий, обволікаючий та цитопротективний ефекти [1, 2]. Наявність адсорбуючого ефекту може зумовити застосування таких антацидів при отруєнні, але інформації щодо їх ефективності при інтоксикаціях бракує. Це зумовило мету даного дослідження – порівняти ефективність антацидного препарату фосфалюгелю та двох ентеросорбентів – смекти та активованого вугілля при тяжкому гострому отруєнні алкалоїдом стрихніном.

Вибір препаратів обґрунтовано даними про їх фармакологічні властивості. Активоване вугілля – класичний ентеросорбент, показаннями до застосування якого є диспепсія, метеоризм, харчові інтоксикації, отруєння алкалоїдами, солями важких металів та ін. [4]. Діосмектит (Смекта) – ентеросорбент, що містить природний диоктаедричний смектит, який адсорбує та виводить різні токсини, віруси, бактерії, а також чинить обволікаючу дію; показаннями є симптоматичне лікування гострої та хронічної діареї, запальні захворювання шлунка та кишечника [5]. Фосфалюгель – збалансований гель алюмінію фосфату, сорбітолу, агар-агару та пектину – монокомпонентний антацидний препарат, який, крім кислотонейтралізуючого, має обволікаючі,

адсорбуючі та цитопротекторні властивості, застосовується кислотозалежних захворюваннях ЖКТ, шлунково-кишкових розладах, що викликані інтоксикаціями, інфекціями [1, 2, 6]. Стрихнін є судомною отрутою, наявність або відсутність ефекту якої добре верифікується при спостереженні за тваринами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди виконано на 30 білих щурах самця масою 230-280 г, які протягом доби до експерименту були позбавлені їжі. Гостре отруєння викликали стрихніну нітратом, який вводили у вигляді водного розчину у шлунок крізь зонд. На першому етапі дослідження підбирали дозу стрихніну. За даними літератури, його ЛД₅₀ для щурів при оральному введенні може коливатися в широких межах – 2,2-16,0 мг/кг [8-10]. Як показали результати попереднього досліду на 6 щурах, у дозі 5 мг/кг стрихнін викликав лише здригання у 66,7 % тварин, тому для основного експерименту обрано дозу 15 мг/кг. Її вводили в 1-1,5 мл дистильованої води через 10 хв після досліджуваних препаратів. Алюмінію фосфату гель (Фосфалюгель, Astellas, Франція), диоктаедричний смектит (Смекта, Beaufour Ipsen Pharma, Франція) та активоване вугілля (ТОВ «Славія-2000», Україна) вводили крізь товстий зонд у шлунок у дозі 500 мг/кг в 1-2 мл води. Таблетки активованого вугілля попередньо розтирали до порошкоподібного стану.

Кожного щура після введення стрихніну вміщували в окрему клітку. Безперервно спостерігали за станом тварин, реєструючи такі показники: латентний період судом; кількість па-

роксизмів тяжкістю 3 бали та більше; загальний час життя щурів. Судомні реакції оцінювали за шестибальною шкалою: 1 – здригання голови чи окремих м'язів; 2 – маневрний «дикий» біг; 3 – клонічні судоми; 4 – клоніко-тонічні судоми із падінням тварини набік; 5 – тонічна екстензія; 6 – тонічна екстензія та смерть тварини [7].

Для статистичної обробки використано критерій t Стьюдента у разі обліку результатів у вигляді «середнє ± стандартна помилка середньої» та кутове перетворення Фішера при обліку в альтернативній формі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх щурів контрольної групи стрихнін (15 мг/кг) протягом 6,5-20 хв викликав здригання, яке швидко переростало в тяжкі клонічні або клоніко-тонічні судоми (табл. 1).

У 5 із 6 контрольних щурів (83,3 %), як видно з табл. 1, швидко виникла тонічна екстензія, яка призвела до загибелі через 11-20 хв. після введення алкалоїду. Вижила лише одна тварина, в якій не було тонічних судом.

Усі досліджувані препарати суттєво зменшили інтенсивність судом та летальність (табл.1). Активоване вугілля виявилось найменш ефективним: клоніко-тонічні судоми виникли у 2 щурів із 6, що спричинило їх загибель. Кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 тварину зменшилась у 5 разів. У 2 щурів (33,3 %) не

було жодних проявів судомної активності, навіть здригань.

Диоктаедричний смектит та особливо алюмінію фосфату гель сприяли більш значному зменшенню проявів отруєння (табл.1). Тяжкі клоніко-тонічні судоми виникли лише в 1 тварині кожної групи, що завершилося загибеллю. На відміну від групи активованого вугілля, де вже перший судомний напад стримко розвивався від здригання до смертельної тонічної екстензії (6 балів), щур групи диоктаедричного смектиту пережив 3 клонічні напади тяжкістю 3 бали, а в групі алюмінію фосфату гелю – 1 тонічний пароксизм (5 балів) та 1 клоніко-тонічний із боковим положенням (4 бали). Смертельний судомний напад у єдиного щура кожної з цих груп розвинувся через значний проміжок часу після припинення попередніх пароксизмів. Зростала кількість тварин без будь-яких проявів судомної активності (на тлі алюмінію фосфату гелю до 83,3 %, $p < 0,05$ відносно контролю, тимчасом як у групі диоктаедричного смектиту здригання спостерігали у 50 % щурів).

Попередження судом та летальності зумовлено фармакокінетичною взаємодією стрихніну з кожним із препаратів, які не всмоктуються у ШКТ. Зіставлення результатів дослідів із даними літератури (табл. 2) свідчать, що протисудомні властивості корелюють з адсорбуючою здатністю цих засобів.

Таблиця 1

ВПЛИВ АКТИВОВАНОГО ВУГІЛЛЯ, ДИОКТАЕДРИЧНОГО СМЕКТИТУ ТА АЛЮМІНІЮ ФОСФАТУ ГЕЛЮ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОТРУЄННЯ СТРИХНІНОМ

Показник	Контроль (стрихнін, 15 мг/кг)	Активоване вугілля (500 мг/кг) + стрихнін	Диоктаедричний смектит (Смекта, 500 мг/кг) + стрихнін	Алюмінію фосфату гель (Фосфалюгель, 500 мг/кг) + стрихнін
Кількість тварин	6	6	6	6
Латентний період здригання, хв	10,2±2,3	8,0±1,4	15,0±0,7	16,0±0*
Латентний період клоніко-тонічних судом, хв	11,5±2,8	14,0±11,3	15,0±0	20,0±0*
Кількість клоніко-тонічних судом на 1 щура	1,5±0,3	0,3±0,3*	0,8±0,7	0,5±0,3*
Кількість тварин із судомами, %: клонічними тонічними	100,0 83,3	33,3* 33,3*	16,7* 16,7*	16,7* 16,7*
Кількість тварин без судомної активності, %	0	33,3*	50,0*	83,3**
Середня тяжкість судом, бали	5,3±0,5	2,3±1,0*	1,3±1,0*	1,0±1,0*
Час загибелі, хв.	13,3±3,2	15,0±11,3	125±0*	331±0**
Летальність, %	83,3	33,3*	16,7*	16,7*

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно контролю; # – $p < 0,05$ відносно показника тварин, яким уводили активоване вугілля.

Дійсно, алюмінію фосфату гель при смертельному отруєнні стрихніном чинить максимальний захисний ефект. Це добре узгоджується з даними табл. 2 про найбільшу питому поверхню міцел гелю фосфату алюмінію, що містить фосфат алюмінію, гель агару та пектин (1 г – 1000 м²). Вона, очевидно, забезпечує велику сорбційну ємність та інтенсивну адсорбцію алкалоїду. Незначна частина алюмінію фосфату гелю преципітується в кишечнику у вигляді оксидів та нерозчинних карбонатів, що посилює його адсорбуючу дію [2]. Часточки диоктаедричного смектиту, який також є високоефективним, проте дещо поступається алюмінію фосфату гелю, мають меншу питому поверхню. Найменший захисний ефект активованого вугілля при отруєнні стрихніном відповідає найменшій питомій поверхні часточок (табл. 2).

Таблиця 2

ПИТОМА ПОВЕРХНЯ ЧАСТОЧОК РІЗНИХ ПРЕПАРАТІВ З АДСОРБУЮЧИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Препарат	Питома поверхня, м ² /г	Джерело інформації
Алюмінію фосфату гель (Фосфалюгель)	1000	[2]
Диоктаедричний смектит (Смекта)	100	[3]
Активоване вугілля	1,5-2	[3]

Результати дослідження доводять, що антацидний препарат алюмінію фосфату гель (Фосфалюгель) володіє потужними адсорбуючими властивостями, за якими не тільки не поступається, але й дещо переважає класичні препарати ентеросорбентів – диоктаедричний смектит (Смекта) та особливо активоване вугілля.

ВИСНОВКИ

- У досліджах на щурах алюмінію фосфату гель (Фосфалюгель, 500 мг/кг) ефективно попереджує резорбтивну дію стрихніну (15 мг/кг), про що свідчать зменшення судом та летальності тварин. За ефективністю алюмінію фосфату гель не тільки не поступається, але й дещо переважає ентеросорбенти диоктаедричний смектит (Смекта) та активоване вугілля.
- Механізм захисного ефекту пов'язаний з адсорбуючими властивостями досліджуваних препаратів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Васильев Ю. В. Антацидные препараты в современной терапии заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта [Электронный ресурс] / Ю. В. Васильев // Consilium medicum. – Приложение. – 2003. – Т. 05, № 7. – Режим доступа до журн. : http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/03_07c/3.shtml.
- Васильев Ю. В. Современные антацидные препараты в гастроэнтерологической практике [Электронный ресурс] / Ю. В. Васильев // Лечащий врач. – 2004. – № 4. – Режим доступа до журн. : <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/1718>.
- Гаев П.А. Энтеросорбент «Полисорб МП» – свойства, области применения (информационное сообщение) [Электронный ресурс] / П. А. Гаев. – Режим доступа : <http://www.publicat.ru/read.php?pid=354>
- Компендиум 2007 – лекарственные препараты: в 2 т. [под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова] – К. : МОРИОН, т. 2, 2007. – С. 236-237.
- Компендиум 2007 – лекарственные препараты: в 2 т. [Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова.] – К. : МОРИОН, 2007. – С. Л-1313–Л-1314.
- Компендиум 2007 – лекарственные препараты: в 2 т. [Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова.] – К. : МОРИОН, т. 2 – 2007. – С. Л-1577–Л-1578.
- Штрыголь С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах / С. Ю. Штрыголь. – Х. : Авеста-ВЛТ, 2007. – 360 с.
- Bennett S.M. Rodenticides. [Электронный ресурс] / S. M. Bennett // Strychnine, – 2012. – Режим доступа : [http://www.the-piedpiper.co.uk/th15\(f\).htm](http://www.the-piedpiper.co.uk/th15(f).htm).
- Spector W. S. Handbook of Toxicology / W.S. Spector. // Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1956. – Vol. 1. – P. 286.
- Ward J. C., Strychnine X. Comparative accuracies of stomach tube and intraperitoneal injection methods of bioassay / J. C. Ward, D.G. Crabtree // J. of the American Pharmaceutical Association. – 2006. – Vol. 31, № 4. – P.113-115.

УДК 615.246.2:612.822.54

С. Ю. Штрыголь

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АДСОРБИРУЮЩИХ
ПРЕПАРАТОВ НА ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ СТРИХНИНОМ**

Исследовано влияние активированного угля, смекты и фосфалюгеля на течение экспериментального острого отравления стрихнином. Установлено, что наибольший защитный эффект оказывает фосфалюгель, которому несколько уступают смекта и в большей степени – активированный уголь. Предупреждение судорожного эффекта стрихнина обусловлено фармакокинетическим взаимодействием с исследуемыми препаратами за счет адсорбирующих свойств последних.

Ключевые слова: фосфалюгель, смекта, активированный уголь, стрихнин, судороги.

UDC 615.246.2:612.822.54

S. Yu. Strygol'

**THE EXPERIMENTAL ANALYSIS OF ABSORBING DRUGS
INFLUENCE ON ACUTE POISONING WITH STRYCHNINE**

The influence of activated carbon, smecta and phosphalugel on experimental acute poisoning with strychnine were investigated. It was established that protective action of phosphalugel is maximal. Smecta and especially activated carbon possess less marked protective effect. Prevention of strychnine convulsive effect caused by pharmacokinetic interaction with investigated drugs due to theirs absorbing properties.

Key words: phosphalugel, smecta, activated carbon, strychnine, seizures.

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.
Кафедра фармакології НФаУ
Тел. (057)706-30-69, (063) 306-85-45.
E-mail shtrygol@mail.ru

Надійшла до редакції:
07.11.2012