

Статья поступила в редакцию 19.05.2016 г.

Мартынова Н.А.

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний»,
г. Новокузнецк

К ВОПРОСУ О ПРОФИЛАКТИКЕ НПВП-АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ

Предмет исследования. Экспериментальная НПВП-ассоциированная гастроэнтеропатия.

Цель исследования – поиск средства профилактики НПВП-гастроэнтеропатии.

Методы исследования. НПВП-гастроэнтеропатию моделировали нанесением индометацина на кожу крыс. Исследовали эффективность верошпилона, омепразола, фамотицина, гипотиазиды и фуросемида для профилактики НПВП-гастроэнтеропатии.

Основные результаты. Индометацин при 5-кратном нанесении на кожу крыс вызывал развитие гастроэнтеропатии и 100 % гибель животных. Верошпирон, добавляемый в корм животных (доза – 25 мг/кг) одновременно с нанесением индометацина на кожу, предупреждал развитие гастроэнтеропатии и гибель животных. Омепразол, фамотидин, гипотиазид и фуросемид оказались неэффективными для профилактики гастроэнтеропатии, вызванной индометацином.

Выводы. Показана высокая эффективность верошпилона как средства профилактики гастроэнтеропатии при нанесении индометацина на кожу.

Ключевые слова: НПВП-гастроэнтеропатия; гастроэнтеропротектор; индометацин; верошпирон.

Martynova N.A.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk

TO THE ISSUE OF PREVENTION OF NSAID-ASSOCIATED GASTROENTEROPATHY

Subject of the study: Experimental NSAID-associated gastroenteropathy.

Objective of the study – the search for the means of prevention of NSAID-gastroenteropathy.

Research methods. NSAID-gastroenteropathy was simulated by the application of indomethacin to the skin of rats. We researched the effectiveness of verospiron, omeprazole, famotidine, hydrochlorothiazide and furosemide for the prevention of NSAID-gastroenteropathy.

Basic results. Indomethacin fivefold when applied to the skin of rats caused the development of gastroenteropathy and 100 % death of the animals. Verospiron added to the animal feed (dose 25 mg/kg) simultaneously with the application of indomethacin to the skin prevents the development of gastroenteropathy and death of the animals. Omeprazole, famotidine, hydrochlorothiazide and furosemide have been ineffective for the prevention of gastroenteropathy caused by indomethacin.

Conclusions. The high efficiency of verospiron as a means for preventing gastroenteropathy when applying the indomethacin to the skin is shown.

Key words: NSAID-gastroenteropathy; gastroenteritis protector; indomethacin; verospiron.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие жаропонижающим, противовоспалительным и обезболивающим свойствами, широко применяются в различных областях медицины. Чаще всего их назначают при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Известно, что прием НПВП, особенно длительный и в высоких дозах, может приводить к развитию поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – НПВП-гастроэнтеропатии, которая проявляется образованием эрозий и язв, а также такими серьезными осложнениями, как кровотечение, перфорация и нарушение проходимости кишечника. Опасность подобных осложнений у пациентов, использующих НПВП, более чем в 4 раза выше в сравнении с популяцией: она оценивается как 0,5-1 случай на 100 больных в течение года. При этом больные, лечившиеся НПВП, погибали вследствие осложнений со стороны ЖКТ в

2-3 раза чаще по сравнению с лицами, не получавшими препаратов этой группы [1].

В основе терапевтического эффекта НПВП лежат механизмы угнетения синтеза простагландинов за счет снижения активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин и тромбосан и существующего в организме в двух изоформах. ЦОГ-1 – постоянно присутствующий в клетках фермент, катализирующий синтез простагландинов, играющих важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза организма. В отличие от ЦОГ-1, ЦОГ-2 в физиологических условиях присутствует в тканях в крайне низкой концентрации. Ее образование стимулируется в условиях воспаления. ЦОГ-2 играет ключевую роль в образовании провоспалительных простагландинов, участвующих в развитии и поддержании воспалительного процесса. По современным представлениям, противовоспалительное действие НПВП реализуется посредством подавления активности ЦОГ-2, а побочное действие связывают, в основном, с влиянием на ЦОГ-1.

Развитие НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии связано с подавлением активности ЦОГ-1, которая катализирует синтез «цитопротективных» про-

Корреспонденцию адресовать:

МАРТЫНОВА Нина Андреевна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ НИИ КППЗ.
Тел.: 8 (3843) 79-65-49.
E-mail: ecologia_nie@mail.ru

тагландинов, что приводит к существенному снижению защитных свойств слизистой оболочки ЖКТ и способствует ее повреждению [2]. Шурапова Е.П. и соавт. [3] указывают, что негативное действие НПВП отмечается во всех отделах ЖКТ – от полости рта до прямой кишки. Учитывая указанный патогенез повреждения слизистой оболочки ЖКТ, для его профилактики в настоящее время используются синтетические аналоги простагландина E₁ (мизопростол), антисекреторные средства группы ингибиторов протонного насоса (омепразол и др.) и группы блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин и др.). Чичасова Н.В. [2] отмечает, что ингибиторы протонного насоса оказались неэффективными ни в лечении, ни в профилактике повреждения слизистой тонкого кишечника.

Указанное послужило поводом к поиску более эффективного средства профилактики НПВП-гастроэнтеропатии в эксперименте на лабораторных животных.

При выборе потенциальных средств профилактики НПВП-гастроэнтеропатии учитывали сведения литературы о том, что верошпирон (спиронолактон) при введении крысам в желудок по 4 мг одновременно с подкожным введением индометацина в дозе 1 мг в течение 6 дней предупреждал развитие язв в ЖКТ и гибель животных (Н. Selye, 1969). Для выявления механизма защитного действия верошпирона, являющегося калийсберегающим диуретиком, было решено проверить эффект представителей и других групп диуретиков – «тиазидных» (гипотиазид) и «петлевых» (фуросемид).

Для моделирования НПВП-гастроэнтеропатии в эксперименте использовался типичный представитель НПВП – индометацин, обладающий высокой активностью, но чаще других НПВП, оказывающий повреждающее действие на ЖКТ как при введении в желудок, так и при нанесении на кожу [4]. Поскольку индометацин применяют для лечения не только внутрь в виде таблеток, но и в виде 10 % мази для втираний при полиартритах, радикулитах и др., затравку животных проводили при нанесении 10 % мази индометацина на кожу животных.

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка эффективности верошпирона, гипотиазида, фуросемида, омепразола и фамотидина для профилактики гастроэнтеропатии у крыс при нанесении индометацина на кожу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проведены на 36 беспородных белых крысах-самках массой 180-

250 г. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента проводили в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003), протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ КППЗ, протокол № 3 от 20.05.2008 г. Животные были разделены на 6 равноценных по массе тела групп. Каждая группа животных находилась в отдельной клетке.

Изучение местного раздражающего действия и резорбции индометацина через неповрежденную кожу проводили в соответствии с методическими указаниями «Оценка действия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи» (№ 2102-79). Животным всех групп наносили на 2/3 длины хвостов 10 % мазь индометацина на вазелиновой основе (150-200 мг) на 4 часа в день в течение 5 дней. Первой группе животных ежедневно добавляли в чашку с кормом верошпирон (25 мг), второй группе – гипотиазид (25 мг), третьей группе – фуросемид (20 мг), четвертой группе – омепразол (10 мг), пятой группе – фамотидин (10 мг). Для равномерного распределения в корме таблетки препаратов предварительно тщательно измельчались в ступке с добавлением крахмала (300 мг). Омепразол вместо крахмала смешивался с пищевой содой (200 мг), поскольку он в кислой среде неэффективен. Все препараты добавляли в корм за 3 дня до затравки, в течение 5 дней затравки и 3 дней после окончания затравки. Шестая группа животных служила контролем (добавка в корм препаратов не проводилась).

В процессе эксперимента вели наблюдения за животными. Токсический эффект оценивали по общему состоянию и поведению животных, выживаемости, срокам гибели и данным патологоанатомического вскрытия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нанесение мази индометацина контрольным животным (шестая группа) не вызывало местного раздражающего действия на кожу. Однако уже после 3х-кратной аппликации индометацина отмечено снижение двигательной активности крыс, урежение дыхания, мышечная атония, суковичные выделения из носа, снижение аппетита, вздутие живота и гибель 30 % животных. После шести аппликаций наблюдалась гибель 100 % животных. При вскрытии погибших животных выявлены признаки перитонита: кишечные петли спаяны между собой и представлены

Сведения об авторах:

МАРТЫНОВА Нина Андреевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория прикладных гигиенических исследований, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Information about authors:

MARTYNOVA Nina Andreevna, MD, PhD, senior researcher, laboratory of applied health studies, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

в виде конгломерата с другими органами брюшной полости (печень, желудок, селезенка). В стенке желудка и кишечника — множественные язвы, отмечена перфорация большей их части. В брюшной полости — наличие гнойного экссудата. Полученные экспериментальные данные согласуются с данными литературы об ulcerогенном эффекте НПВП [5]. Тот факт, что индометацин при нанесении на кожу вызывает развитие язв в ЖКТ, свидетельствует о системном характере его действия на организм, а не связан с местным действием на слизистую ЖКТ, как считали ранее [6].

У животных, которым кроме нанесения индометацина на кожу добавляли в корм гипотиазид, фуросемид, омепразол и фамотидин, клиника отравления и патанатомическая картина были подобны таковым контрольных животных. В таблице приведены сроки и процент гибели животных испытываемых групп.

Из таблицы видно, что гибель животных, которым одновременно с нанесением индометацина на кожу добавляли в корм гипотиазид, фуросемид, омепразол и фамотидин, наблюдалась на 4-7 сутки после начала затравки и происходила даже в более ранние сроки по сравнению с контрольными, гибель которых отмечена на 6-8 сутки. Лишь в четвертой группе (омепразол) отмечена гибель одной крысы в более отдаленные сроки (12 суток).

В отличие от животных указанных групп, поведение и общее состояние крыс, которым в корм добавляли верошпирон в дозе 25 мг/кг, на всем протяжении затравки было обычным. Гибели животных в процессе затравки и двухнедельного восстановительного периода не наблюдалось.

Поскольку «тиазидный» диуретик гипотиазид и «петлевой» фуросемид не предупреждали развитие гастроэнтеропатии при нанесении индометацина на

Таблица
Смертность и сроки гибели крыс
при нанесении индометацина на кожу
Table

Mortality and death terms of the rats
during the application of indomethacin to the skin

Группы и число животных в группах	Сроки гибели (сутки)						Всего погибло	Процент гибели
	4	5	6	7	8	12		
1 (верошпирон, 6)	-	-	-	-	-	-	-	-
2 (гипотиазид, 6)	1	2	3	-	-	-	6	100
3 (фуросемид, 6)	-	3	3	-	-	-	6	100
4 (омепразол, 6)	2	1	1	1	-	1	6	100
5 (фамотидин, 6)	1	3	1	1	-	-	6	100
6 (контроль, 6)	-	-	2	2	2	-	6	100

кожу, по-видимому, защитное действие верошпирона, являющегося конкурентным антагонистом альдостерона, обусловлено связыванием его со специфическими цитоплазматическими минералокортикоидными рецепторами, препятствуя реализации эффекта альдостерона. Кроме того, верошпирон обладает и способностью тормозить синтез альдостерона в надпочечниках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментально показана высокая эффективность верошпирона как средства профилактики гастроэнтеропатии при нанесении индометацина на кожу. Указанное открывает перспективу использования данного препарата в клинике для профилактики гастроэнтеропатии при лечении НПВП. Однако, для окончательного решения задачи по поиску эффективного гастроэнтеропротектора необходимы дополнительные экспериментальные исследования верошпирона и клинические наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Karateev AE. NSAID in the XXI century: the place of nimesulide. *Russian medical journal. Special issue «Pain syndrome»*. 2011; 20-27. Russian (Каратеев А.Е. НПВП в XXI веке: место нимесулида //Русский медицинский журнал. Спецвыпуск «Болевой синдром». 2011. С. 20-27.)
- Chichasova NV. Place of specific forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of the diseases of joints and spine. *Clinical pharmacology and therapy*. 2014; (4): 79-84. Russian (Чичасова Н.В. Место локальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении заболеваний суставов и позвоночника //Клиническая фармакология и терапия. 2014. № 4. С. 79-84.)
- Shurapova EV, Kashevarova NG, Anikin SP, Korotkova TA, Zaytseva EM, Alekseeva LI. The use of aceclofenac in osteoarthritis. *Clinical pharmacology and therapy*. 2014; (2): 78-82. Russian (Шурапова Е.В., Кашеварова Н.Г., Аникин С.П., Короткова Т.А., Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Применение ацеклофенака при остеоартрозе //Клиническая фармакология и терапия. 2014. № 2. С. 78-82.)
- Martynova NA, Leshcheva LA, Baeva VN, Gorokhova LG. Indomethacin: new data on toxicity and hazard. *Toxicological Bulletin*. 2004; (2): 38. Russian (Мартьянова Н.А., Лещёва Л.А., Баева В.Н., Горохова Л.Г. Индометацин: новые сведения о токсичности и опасности //Токсикологический вестник. 2004. № 2. С. 38.)
- Karateev AE. Criteria for evaluating the safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical pharmacology and therapy*. 2011; (1): 74-80. Russian (Каратеев А.Е. Критерии оценки безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов //Клиническая фармакология и терапия. 2011. № 1. С. 74-80.)
- Martynova NA, Gorokhova LG. Specific features of the skin-resorptive effect of indomethacin in the experiment. *Bulletin of the Kuzbass Scientific Centre. Issue 19 «Advances in Medical Sciences of Kuzbass to Practical Health»*. Kemerovo, 2014: 81-82. Russian (Мартьянова Н.А., Горохова Л.Г. Видовые особенности кожно-резорбтивного эффекта индометацина в эксперименте //Вестник Кузбасского научного центра. Выпуск № 19 «Достижения медицинской науки Кузбасса – практическому здравоохранению». Кемерово, 2014. С. 81-82.)