

УДК 615.45:615.074

В.О.Шаповалова

Вплив таблеток для дітей «Валькофен» на функціональний стан шлунково-кишкового тракту та печінку в експерименті

Для решения проблемы расширения ассортимента педиатрических лекарственных средств разработана новая детская лекарственная форма — таблетки «Валькофен». Изучено влияние этих таблеток на состояние слизистой оболочки желудка и секрецию желудочного сока на крысах в эксперименте. Результаты исследований свидетельствуют об отсутствии в новом препарате ulcerогенного действия, что важно в фармакотерапии детей. Проведены всесторонние испытания токсического действия «Валькофена» на печень в хроническом эксперименте на крысах с учетом половых различий. Показано, что введение «Валькофена» крысам обоего пола не оказывает необратимых изменений со стороны функционального состояния печени.

Вступ

За сучасних умов проблема забезпечення населення і практичної медицини лікарськими засобами (ЛЗ) першої необхідності є досить гострою. Це пов'язано з економічною кризою в Україні, яка торкається також і фармацевтичної промисловості [2]. Недостатність арсеналу дитячих лікарських форм (ДЛФ), що застосовуються для лікування хвороб, які супроводжуються гарячкою, біллю та запаленням, стимулює створення нових ЛЗ для дітей відомих фармакологічних субстанцій з груп ненаркотичних анальгетиків, нестероїдних протизапальних засобів, снотворних та інших груп [17, 23, 25, 26, 31]. Для вирішення цієї актуальної проблеми нами розроблено ДЛФ — таблетки «Валькофен», до складу яких входили ацетилсаліцилова кислота, фенобарбітал, кофеїн [24, 27].

Літературні дані свідчать про можливі токсикологічні властивості ацетилсаліцилової кислоти на функціональний стан шлунково-кишкового тракту [12, 16, 28—30, 32]. Також відомо, що можливим протипоказанням для лікування фенобарбіталом у педіатрії є ураження печінки [11, 19].

У зв'язку з тим, що нова ДЛФ — таблетки «Валькофен» — призначається для внутрішнього застосування, метою нашої роботи було вивчення впливу «Валькофену» на стан слизової оболонки шлунка (СОШ), секрецію шлункового соку, а також на ферментосинтетичну і екскреторну функції печінки в хронічному експерименті у щуренят.

Методика

Дослідження впливу «Валькофену» на стан СОШ проводили за методом Андрєєвої та Шарової [1]. Білих щуренят масою 50—60 г витримували 48 год на голодній дієті без обмеження прийому води. Далі дослідним тваринам перорально вводили «Валькофен» у дозі 135 мг/кг, контрольним — еквівалентну кількість води. Через 3 год тварин виводили з експерименту, видаляли шлунок і досліджували стан СОШ за допомогою лупи.

Вивчення впливу «Валькофену» на секрецію шлункового соку у пацієнтів проводили також за методом Андреевої та Шарової [1]. Білих щуренят готували до досліду, витримуючи на голодній дієті аналогічно вивченню ульцерогенної дії. Через 1 год після перорального введення «Валькофену» (135 мг/кг), дослідним і контрольним тваринам вводили 1 %-й розчин барбамілу з розрахунку 0,6 мл/100 г. Далі щуренят розрізали черевну порожнину та накладали лігатуру на пилоричний сфінктер шлунка, через 4 год — на другий сфінктер шлунка. Тварин деканітували, відсмоктували шлунковий сік і вимірювали його загальний об'єм. Інтенсивність секреції шлункового соку перераховували на 100 г маси тіла тварини.

Загальну кислотність визначали титруваннями шлункового соку 0,1 моль/л розчином натрію гідроксиду (індикатор — фенолфталеїн) до рожевого забарвлення. Загальну кислотність виражали кількістю мілілітрів 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду, який необхідно затратити для нейтралізації шлункового соку.

Вплив нової ДЛФ на стан печінки вивчали на щуренятах у віці 1 міс. Таблетки «Валькофен» вводили перорально, цілодобово у дозі 156 мг/кг протягом 6 тиж. [4, 14]. Для оцінки функціонального стану печінки застосовували комплекс білкових проб, який включає визначення загального білка сироватки біуретовим методом та білкових фракцій (альбуміни, глобуліни, альбумін-глобуліновий (А/Г) коефіцієнт) методом електрофоретичного розподілу на плівках із ацетат целюлози. Загальний білок та білкові фракції характеризують стан білково-синтетичної функції печінки і є важливими для діагностики запального синдрому в печінці [13].

Оскільки, синтез факторів, які забезпечують згортання крові, здійснюється в печінці [9], з метою поглибленого вивчення активності синтетичних процесів у ній, враховано час згортання крові як інтегральний показник гемокоагуляції [20], концентрацію фібриногену [3] і протромбіновий час [10, 18]. Ферментосинтетичну функцію печінки визначали за активністю аланіноміотрансфероз (АлАТ) і аспартаміотрансфераз (АсАТ), церулоплазміну [8].

Ферменти цитолізу — аланін- і аспартатаміотрансферази — дозволяють оцінити вплив ксенобіотику на мембрани гепатоцитів і міокарда. Можливу ушкоджуючу дію препарату на мембрани гепатоцитів внаслідок посилення перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) виявлено за допомогою тесту, який дозволяє кількісно визначити рівень кінцевих продуктів ПОЛ — малонового діальдегіду (МДА), а стан антиоксидантної системи — за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) у гомогенаті печінки [15]. Екскреторну функцію печінки оцінювали за допомогою бромсульфалеїнової (БСФ) проби [6]. Цей метод високочутливий, в основі його лежить здатність гепатоцитів захоплювати бромсульфалеїн, зв'язувати його з глутатіоном й екскретувати в жовч [21]. Цей тест дозволяє чітко реєструвати прогресуючу гепатодепресію та попереджувати печінко-кліткову недостатність [22].

Весь фактичний матеріал обробляли методами варіаційної статистики із застосуванням параметричних і непараметричних критеріїв [5, 7].

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень (табл. 1) свідчать про відсутність у нового препарату для дітей ульцерогенної дії. Встановлено, що таблетки «Валькофен» не справляють значного впливу на секреторну функцію шлунка.

Таблиця 1. Стан слизової оболонки та секреторна функція шлунка у щуренят при введенні «Валькофену» (135 мкг/кг), $M \pm m$, $n=6$

Показник	Контроль	Введення препарату
Кількість виразок	$1,58 \pm 0,30$	0
Кількість точкових виразок	$10,13 \pm 0,50$	$4,92 \pm 0,21$
Секреція шлункового соку	$1,16 \pm 0,05$	$1,21 \pm 0,06$
Загальна кислотність, мг	$85,64 \pm 4,03$	$91,37 \pm 5,64$

Як видно із табл. 2 показники, які характеризують функціональний стан печінки, патологічних відхилень від норми не виявляли. Проте, спостерігається вірогідне зниження рівня β -глобулінів у сироватці крові щурів-самців відносно контролю, але воно не перевищує початкових значень. Також, спостерігається достовірне збільшення концентрації фібриногену у сироватці крові самців, порівняно з початковим рівнем, але обидва показники знаходяться в межах фізіологічної норми. Відсутність патології у даному разі підтверджує нормальна величина часу згортання крові.

Таблиця 2. Вплив «Валькофену» на функціональний стан печінки щуренят ($M \pm m$)

Показник	Строки дослідження, через	Самці		Самки	
		Контроль	Введення препарату	Контроль	Введення препарату
Загальний білок, г/л	1 год	$50,4 \pm 5,9$ (7)		$51,7 \pm 2,6$ (3)	
	6 тиж	$49,5 \pm 7,4$ (7)	$52,9 \pm 9,4$ (7)	$52,9 \pm 9,4$ (7)	$49,2 \pm 12,4$ (7)
Білкові фракції, %:					
альбуміни	1 год	$49,6 \pm 1,2$ (7)		$44,97 \pm 1,9$ (3)	
	6 тиж	$37,85 \pm 2,8$ (7)	$43,18 \pm 4,03$ (5)	$44,82 \pm 1,57$ (5)	$41,5 \pm 2,39$ (6)
глобуліни					
$\alpha_1 + \alpha_2$	1 год	$15,7 \pm 3,0$ (7)		$14,3 \pm 0,9$ (3)	
	6 тиж	$12,15 \pm 1,13$ (7)	$14,92 \pm 1,82$ (5)	$17,5 \pm 1,7$ (5)	$14,57 \pm 1,02$ (6)
β	1 год	$27,2 \pm 0,8$ (7)		$30,4 \pm 1,8$ (3)	
	6 тиж	$39,38 \pm 2,13$ (7)	$28,82 \pm 3,42^*$ (5)	$22,46 \pm 2,53$ (5)	$29,77 \pm 1,64$ (6)
γ	1 год	$6,1 \pm 1,3$ (7)		$10,3 \pm 0,8$ (3)	
	6 тиж	$10,5 \pm 1,42$ (7)	$12,98 \pm 1,21$	$14,7 \pm 2,34$ (5)	$12,1 \pm 1,55$ (6)
Альбумін-глобуліновий коефіцієнт	1 год	$1,02 \pm 0,13$ (7)		$0,89 \pm 0,07$ (3)	
	6 тиж	$0,62 \pm 0,07$ (7)	$0,82 \pm 0,13$ (7)	$0,83 \pm 0,06$ (7)	$0,74 \pm 0,05$ (7)
Бромсульфалеїнова проба, мг %	6 тиж	$5,43 \pm 3,39$ (7)	$11,57 \pm 5,03$	$8,28 \pm 3,98$ (4)	$9,98 \pm 2,62$ (6)

Таблиця 2 (продовження).

Показник	Строки дослідження, через	Самці		Самки	
		Контроль	Введення препарату	Контроль	Введення препарату
Час згортання крові, с	1 год	165,0± ±23,6(7)		142,7± ±4,8 (3)	
	1,6 міс	117,0± ±10,15(7)	149,38± ±13,09 (7)	168,5± ±15,87 (5)	158,29± ±18,22 (6)
Фібриноген, г/л	1 год	10,11± ±2,12(7)		9,18± ±0,19 (3)	
	6 тиж	9,67± ±0,88(7)	15,0± ±0,97 (6)	8,67± ±0,67 (6)	6,83± ±1,67 (6)
Церулоплазмін, ум.од.	1 год	25,4± ±1,42(7)		15,9± ±7,4 (7)	
	6 тиж	40,2± ±0,0(7)	36,01±5,78 (7)	11,4± ±1,56 (6)	13,4± ±0,0 (1)
Холестерин, ммоль/л	1 год	0,54± ±0,22(7)		0,68± ±0,19 (7)	
	6 тиж	0,73± ±0,22(7)	0,59± ±0,04 (6)	1,17± ±0,12 (4)	1,12± ±0,12 (2)
Аланінамінотрансфераза, ммоль/л	1 год	0,19± ±0,66(7)		0,18± ±0,66 (3)	
	6 тиж	0,281± ±0,054(7)	0,256± ±0,039 (7)	0,284± ±0,02 (6)	0,306± ±0,05 (6)
Аспаратанінотрансфераза, ммоль/л	1 год	0,70± ±0,23 (7)		0,70± ±0,34 (3)	
	6 тиж	0,687± ±0,104 (7)	0,780± ±0,101 (7)	0,559± ±0,04 (6)	0,468± ±0,08 (6)
Глюкоза, ммоль/л	1 год	5,51± ±0,29 (7)		5,89± ±0,42 (7)	
	1,5 міс	18,09± ±3,03 (7)	13,55± ±0,75 (7)	17,73± ±0,5 (7)	19,55± ±0,87 (6)
Глікоген печінки, мг/г	1 год	15,98± ±1,85 (7)		12,90± ±1,66 (7)	
	1,5 міс	12,17± ±3,59(7)	16,08± ±4,97 (7)	44,4± ±14,49 (7)	26,4± ±11,03 (7)
Малоновий діальдегід, мл	1 год	31,1± ±3,27 (7)		54,7± ±15,96 (3)	
	6 тиж	40,6± ±2,09(7)	45,05± ±5,06 (7)	48,5± ±3,06 (6)	50,4± ±4,3 (6)
Відновлений глутатіон ум. од.	1 год	0,614± ±0,05 (7)		0,551± ±0,02 (3)	
	6 тиж	0,323± ±0,02 (7)	0,252± ±0,14 (7)	0,098± ±0,005 (6)	0,102± ±0,01 (6)

Примітка. У дужках — кількість тварин, * P < 0,05 відносно контролю.

Таким чином, нова ДЛФ — таблетки «Валькофен» не мають ульцерогенної дії та не викликають структурних змін і порушень з боку функціонального стану печінки.

Висновки

1. Досліджено вплив нової дитячої лікарської форми — таблеток «Валькофен» на стан слизової оболонки шлунка та секрецію шлункового соку на щуренятах в експерименті. Показано, що «Валькофен» не має ульцерогенної дії.

2. Проведено всебічне вивчення шкідливості «Валькофену» на печінку в хронічному експерименті на щуренятах з врахуванням статевих відмінностей.

3. Встановлено, що введення «Валькофену» щуренятам обох статей протягом 6 тиж не викликає необоротних порушень з боку функціонального стану печінки.

V.A.Shapovalova

STUDING INFLUENCE OF TABLETS «VALCOPHENUM» FOR CHILDREN
ON THE FUNCTIONAL STATE OF ALIMENTARY CANAL AND LIVER IN EXPERIMENT

It was prepared new child's medicinal form, the tablets «Valcophene», for making a wider variety of pediatric preparation's. It is studied the influence of «Valcophene» on the functional state of alimentary canal in experiment on rat's. Results investigation's are testified to absence of ulceric action in new child's preparations. Studing influence in liver functional state is provided for new childrens' preparation «Valcophene» too. The chronocal experiment is showed that «Valcophene» didn't influence on liver in experimental animals.

Ukrainian Pharmaceutical Academy,
Ministry of Public Health of Ukraine, Kharkov

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева А.И., Шарова С.Д. Определение влияния веществ на секрецию соляной кислоты в желудке // Фармакология и токсикология. — 1978. — № 4. — С. 428—432.
2. Георгиевский В.П. Перспективы создания жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств в Украине // Фармаком. — 1992. — № 3. — С. 3—11.
3. Енак Л.М., Виноградова Г.Н., Свейальская Л.А. и др. Определение содержания фибриногена в плазме крови // Лаб. дело. — 1986. — № 8. — С. 31—34.
4. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные, использование в эксперименте. — К.: Высш. шк., 1983. — 878 с.
5. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программе. — М.: Медицина, 1990. — 224 с.
6. Израйлет Л.И., Соминский В.Н., Шибяев Т.Н. Модификация бромсульфалеиновой пробы для изучения функционального состояния печени у крыс. // Гигиена и санитария. — 1978. — С. 59—61.
7. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов // Укр. біохім. журн. — 1975. — 47, № 6. — С. 776—790.
8. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. — Минск: Беларусь, 1982. — 336 с.
9. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывание. — М.: Медицина, 1979. — 488 с.
10. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В.Мельников, Л.Н.Делекторская, Р.П.Золотницкая и др. — М.: Медицина, 1987. — С. 106—125.
11. Маркова И.В., Калинин В.И. Педиатрическая фармакология. — Л.: Медицина, 1980. — 495 с.
12. Нетаката Н.И. Язвенная болезнь у детей и подростков. — К.: Здоров'я, 1974. — 136 с.
13. Подымова С.Д. Современная лабораторная диагностика заболеваний печени // Клин. медицина. — 1981. — 59, № 4. — С. 104—109.
14. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Докл. АН СССР. — 1979. — 247, № 6. — С. 1513—1516.
15. Стальная И.Д., Гаршвиц Т.Г. Методы определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / В кн.: Современные м
16. Тараховский М.Л. Детская гастроэнтерология. — К.: Здоров'я, 1978. — С. 363—406.

17. Тараховский М.Л. Актуальные проблемы фармакотерапии в педиатрии // Педиатрия. — 1986. — № 6. — С. 57—61.
18. Тихонов В.Н. К оценке изменений массы внутренних органов животных в токсиколого-гигиенических исследованиях // Гигиена и санитария. — 1981. — № 7. — С. 58—59.
19. Фармакотерапия в педиатрии / Под ред. Е.М.Лукьяновой, М.Л.Тараховского. — К.: Здоров'я, 1993. — 352 с.
20. Филатов А.Н., Котовицкова М.К. Свертывающая система крови в клинической практике. — М.: Медгиз, 1963. — 196 с.
21. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. — М.: Медицина, 1988. — 304 с.
22. Хазанов А.И. Клинические аспекты лабораторной диагностики острых повреждений печени // Лаб. дело. — 1987. — № 10. — С. 736—738.
23. Шаповалова В.А., Конев В.Ф., Василенко Л.Е. Перспективы создания ГЛС для детей // Фармаком. — 1993. — № 11. — С. 63—65.
24. Шаповалова В.А., Кутько И.И. Систематизация экстенпоральной рецептуры и поиск новых препаратов психоневрологического профиля // Там же. — 1995. — № 4. — С. 25—27.
25. Шаповалова В.А., Оболенцева Г.В., Зыбина Н.И. и др. Анализ заболеваемости органов пищеварения и поиск новых препаратов для детей // Там же. — 1994. — № 12. — С. 29—31.
26. Шаповалова В.А., Тараховский М.Л. Создание новых детских лекарственных форм на основе известных фармакологических субстанций // Там же. — 1994. — № 10—11. — С. 37—40.
27. Шаповалова В.А., Черных В.П., Заболотный В.А. и др. Изучение аллергических свойств нового препарата для детей «Валькофен» // Там же. — 1995. — № 3. — С. 9—11.
28. Aylward G.P. Understanding and treatment of children depression // J.Pediatr. — 1985. — 107, № 1. — P. 1—9.
29. Besunder J. Principles of drug biodisposition in children // Clin. Pharmacokinet. — 1988. — № 14. — P. 189—216.
30. Oates J.A., Wood A.J., Douglas R. Principles and prophylaxis in treatment of influenza // N.Engl. J.Med. — 1991. — № 322. — P. 443.
31. Stanwick R. Pediatric Drug Dosage Handbook. — Pharmacists, Health Sciences Centre. — National Library of Canada. — Ottawa, Ontario, 1992. — 250 p.
32. Walson P.D., Martenson M.E. Pharmacokinetics of common analgesics, antiinflammatories and antipyretics in children // Clin. Pharmacokinet. — 1989. — № 17. — P. 116—137.

Укр. фармацевт. академія
М-ва охорони здоров'я України, Харків

Матеріал надійшов
до редакції 12.07.95