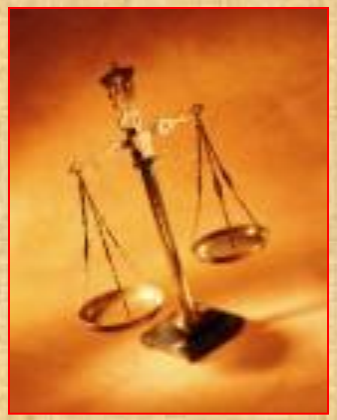
Днепропетровская государственная медицинская академия
Кафедра фармакологии и технологии лекарственных средств

# Оценка безопасности комбинации индометацина и тиотриазолина по влиянию на слизистую желудка

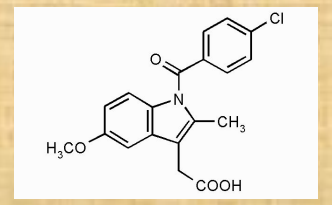


***Докладчики:***
*Домащенко Алена Николаевна*
*Ломейко Татьяна Викторовна*

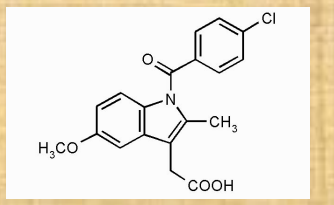
***Соавторы:***
*Залыгина Е.В.*
*Каменская Л.А.*
*Монатко Е.В.*

***Научный руководитель:***
*к.б.н. Подплетняя Е.А.*

Днепропетровск
2008




# Индометацин




| НПВС с выраженной противовоспалительной активностью |
|---|
| **Кислоты** |
| Индометацин |
| Фенилбутазон |
| Диклофенак |
| Пироксикам |
| Лорноксикам |
| Ибупруфен |
| Напроксен |
| Кетопрофен |
| Ацетилсалициловая кислота (аспирин) |
| **Некислотные производные** |
| Нимесулид |
| Целекоксиб |
| **НПВС со слабой противовоспалительной активностью** |
| Мефенамовая кислота |
| Фенацетин |
| Парацетамол |

**Относительный риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений при использовании НПВС**

**(Кукес В.А., 2006)**

| НПВС | Относительный риск |
|---|---|
| Не лечились | 1 |
| Ибупрофен | 2,1 |
| Диклофенак | 2,7 |
| Нимесулид | 4,4 |
| Индометацин | 5,5 |
| Пироксикам | 9,5 |
| Кеторолак | 24,7 |

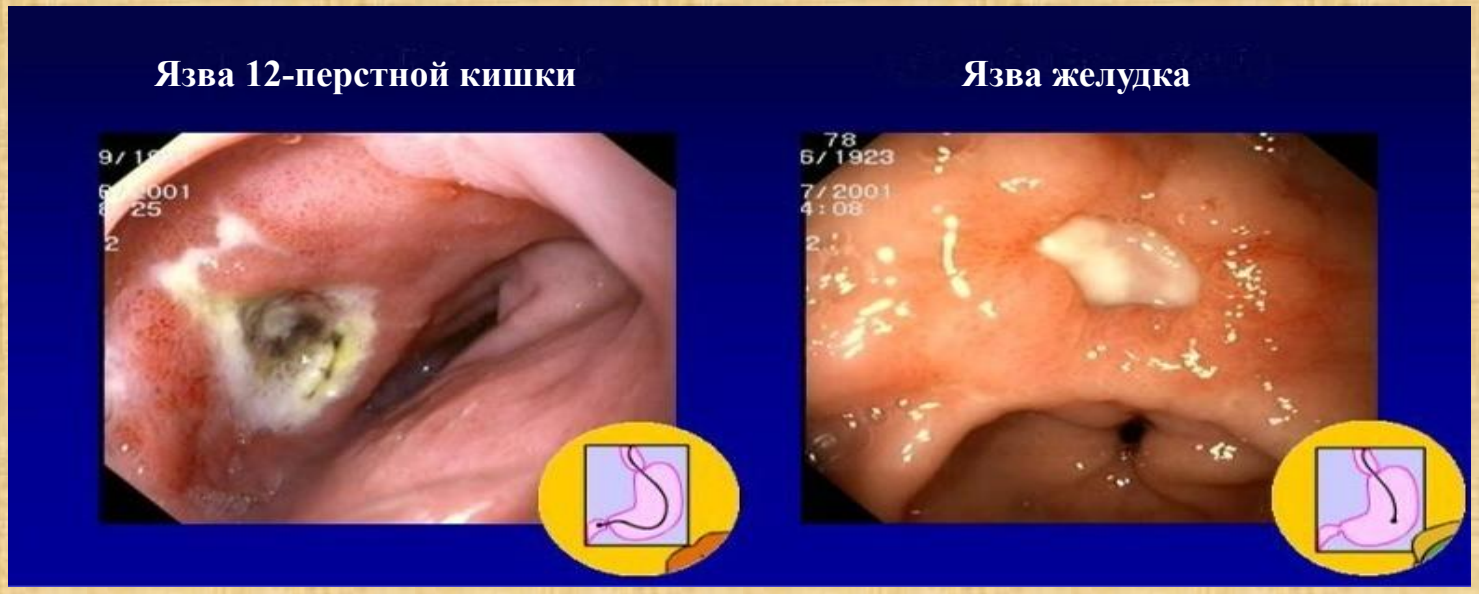
При приеме индометацина побочные реакции развиваются у 35-50% больных.
В 20% случаев из-за нежелательных эффектов препарат отменяют.

***НПВС-гастродуоденопатия выражается:***

- Диспептические расстройства – 30-40%
- **Эрозии и язвы желудка и 12-перстной кишки – 10-20%**
- Кровотечения и перфорации – 2-5%

***Факторы риска гастротоксичности:***

1. **Длительная терапия НПВС**
2. **Большие суточные дозы**
3. **Прием нескольких НПВС одновременно**
4. Возраст старше 60 лет
5. Семейный язвенный анамнез
6. Прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов.

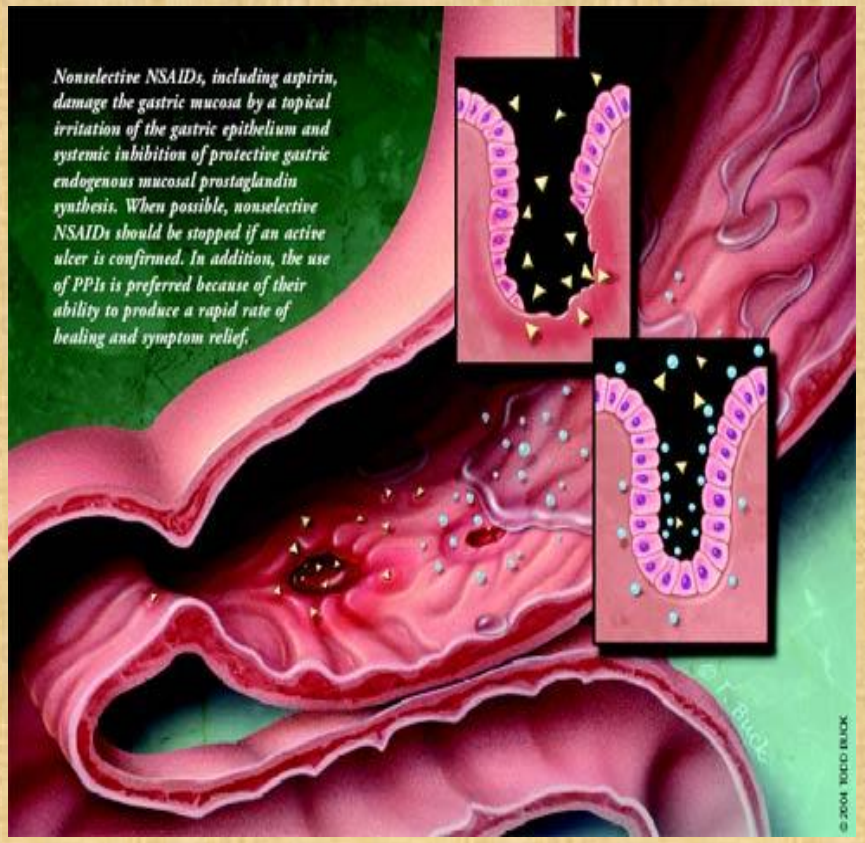


# Стадии НПВС-гастродуоденопатии:

I. Торможение синтеза Pg в слизистой ЖКТ

II. Уменьшение опосредованной Pg выработки защитной слизи и бикарбонатов

III. Появление эрозий и язв, которые могут осложнятся кровотечением и перфорацией.



# Методы профилактики

**I. Применение противоязвенных ЛС:**

| Группа | Факторы, способствующие регрессии язвенного процесса | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ↓*секреции HCl* | ↓ *секреции пепсина* | ↑*синтеза Pg* | *Влияние на Helicobacter pylori* |
| 1. Антациды | + | + | ++ | 0 |
| 2. H2-гистаминоблокаторы | ++ | + | 0 | 0 |
| 3. М-холиноблокаторы | + | 0 | 0 | 0 |
| 4. Ингибиторы протонной помпы | +++ | + | 0 | 0 |
| 5.Синтетические аналоги простагландинов | 0 | + | 0 | 0 |
| 6. Препараты висмута | 0 | + | ++ | ++ |

**II. Изменение тактики приема НПВС:**

1. Использование пролекарств (набуметон, сулиндак)
2. Прием кишечнорастворимых лекарственных форм
3. Снижение дозы
4. Переход на парентеральный и ректальный способы введения
5. Прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиб)

**III. Влияние на патогенез НПВС-индуцированных повреждений:**

1. Флавоноиды (кверцетин)
2. **Антиоксиданты (мелатонин, тиотриазолин)**
3. Нитромодификация НПВС (нитрофенак)
4. Цитопротекторы (сукральфат)

**IV. Врачебный контроль:**

1. Анализ кала на скрытую кровь
2. Фиброгастродуоденоскопия

# Тиотриазолин

- **Антиоксидантное**
- Мембраностабилизирующее
- Органопротекторное
- Противовоспалительное
- Противоишемическое
- Иммуномоделирующее

**Цель:** изучить возможность повышения безопасности индометацина антиоксиданта тиотриазолина.

**Задача:** исследование и сравнение гастородуоденотоксичности комбинации с тиотриазолином.

## Методы исследования:

- визуальное определения количества язвенных дефектов, вычисление язвенного индекса (ЯИ)
- микроскопический анализ слизистой желудка

## ...едуемые препараты:

1. Индометацин 5 мг/кг
2. Индометацин 10 мг/кг
3. Индометацин 5 мг/кг + тиотриазолин 15 мг/кг

**Х**... ...с линии Вистар массой 160-200 гр.

Группы животных, получавших препараты в разных дозах (в каждой группе 6 крыс-самцов):

1 группа – полноценное питание, препарат не вводится;

2 группа – растворитель в адекватном объеме на фоне голодания;

3 группа – индометацин 5 мг/кг на фоне голодания;

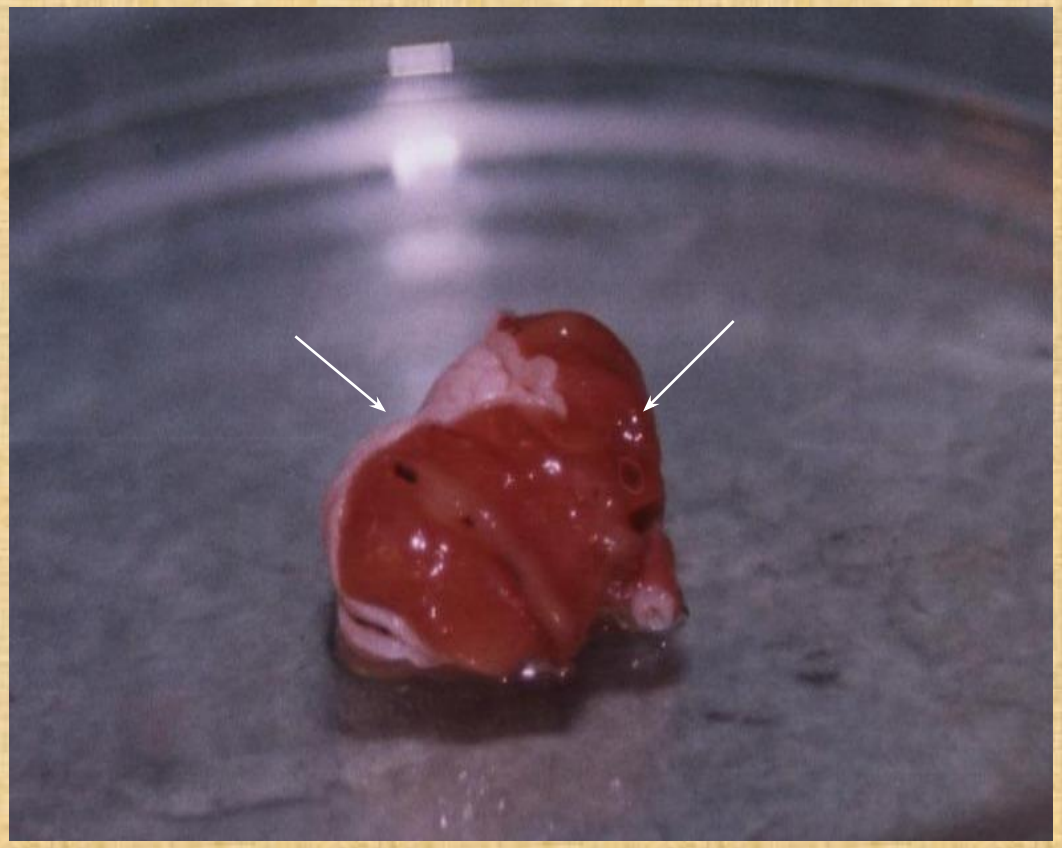
4 группа - индометацин 10 мг/кг на фоне голодания;

5 группа - индометацин 5 мг/кг + тиотриазолин 15 мг/кг на фоне голодания.

# Оценка влияния индометацина и исследуемой комбинации на развитие повреждений слизистой оболочки желудка

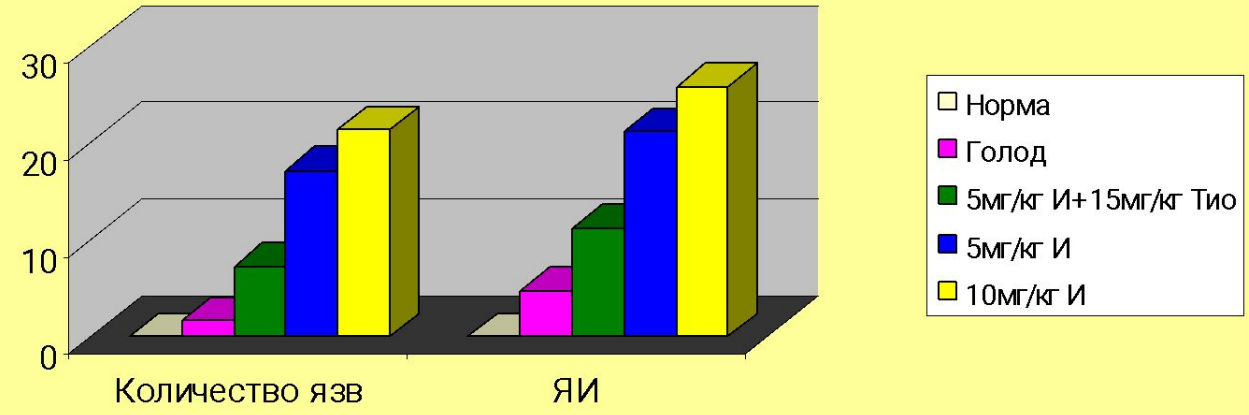
**Шкала оценки ульцерогенного эффекта:**

0 – отсутствие изменений
1 – эрозия
2 – единичные язвы
3 – множественные язвы
4 – прободные язвы



***ЯИ= Σ баллов в группе+кол-во крыс с язвами+Σ кол-во язв в группе / кол-во животных в группе*** (по Виноградову В.А., 1982)

## Влияние НПВС на развитие повреждений слизистой оболочки желудка



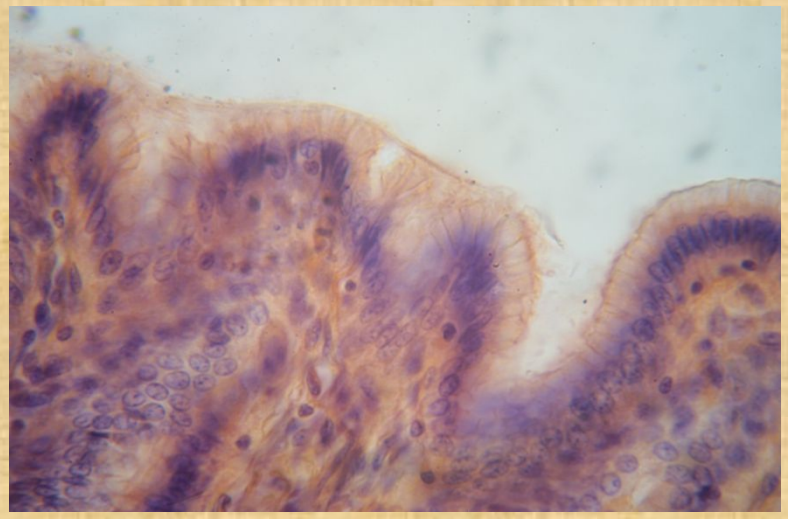
| | Группы животных | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Норма** | **Голод** | **5мг/кг Индометацин** | **10мг/кг Индометацин** | **5мг/кг Индометацин + 15мг/кг Тиотриазолин** |
| **Количество язв** | 0 | 1,66±1,21 | 17,17±1,47 | 21,38±2,32 | 7,33±2,73 |
| **Язвенный индекс** | 0 | 4,8 | 21,2 | 25,8 | 11,2 |

# Результаты микроскопического анализа слизистой желудка

I. *Контрольная группа животных*

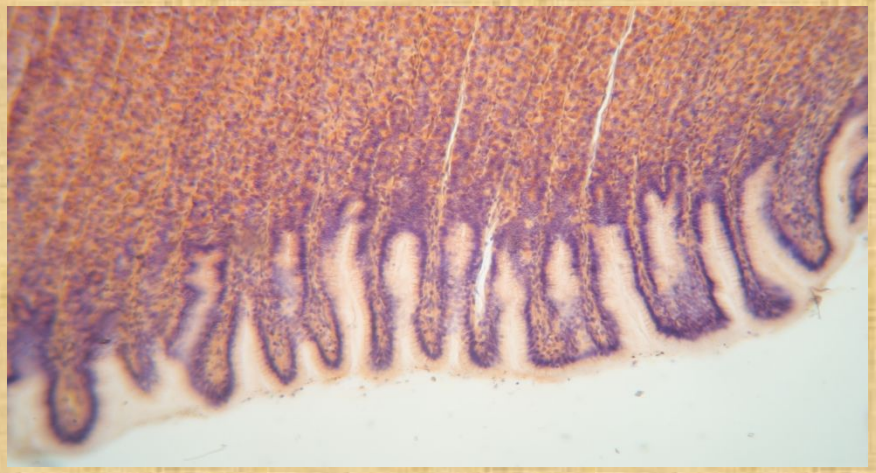
Состояние эпителиального слоя фундальной части желудка крысы.
Окраска гематоксилином Майєра. Ув. ок. 10, об. 40.

II. *Голодание*



Состояние эпителиальной выстилки фундальной части желудка крысы.
Окраска гематоксилином Майєра. Ув. ок. 10, об. 40.

## III. *Индометацин 5 мг/кг+ голодание*

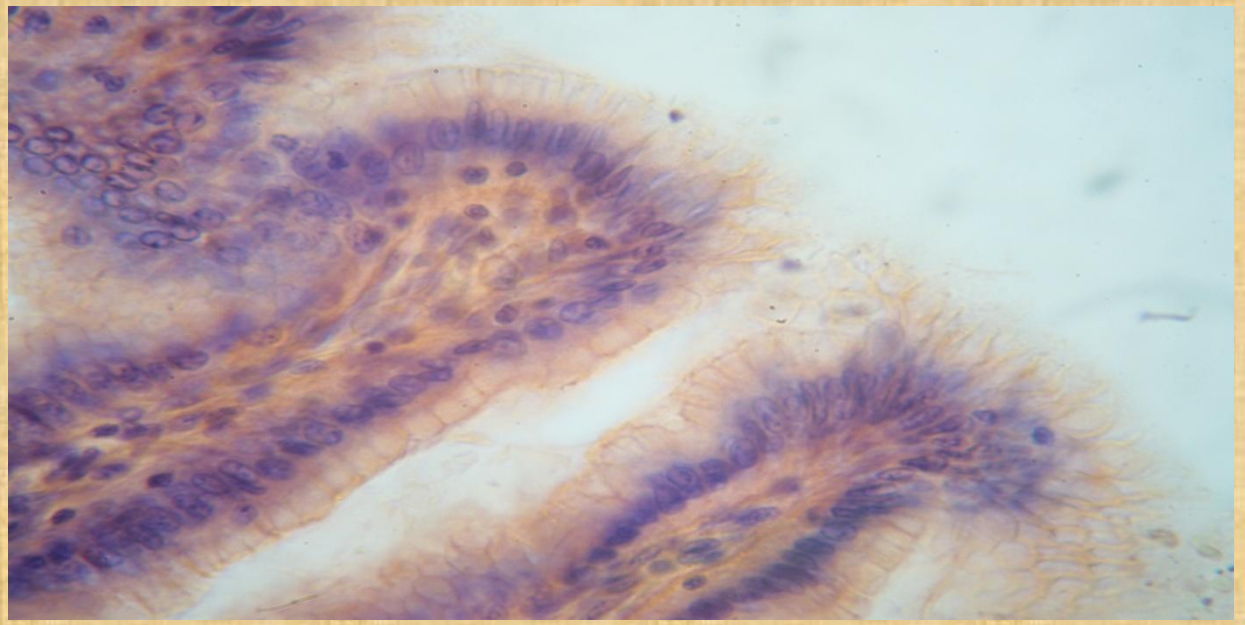


Состояние эпителиального слоя фундальной части желудка крысы.
Окраска гематоксилином Майєра. Ув. 10, об. 10.

## IV. *Индометацин 10 мг/кг + голодание*

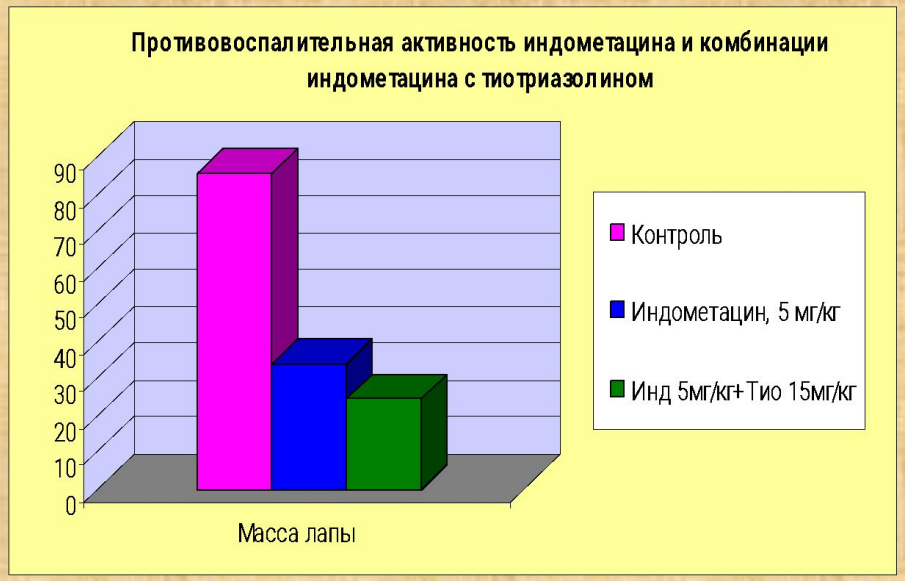
Локальные повреждения эпителия слизистой оболочки фундального отдела желудка крысы.
Окраска гематоксилин и эозин. Ув. ок. 10, об. 40.

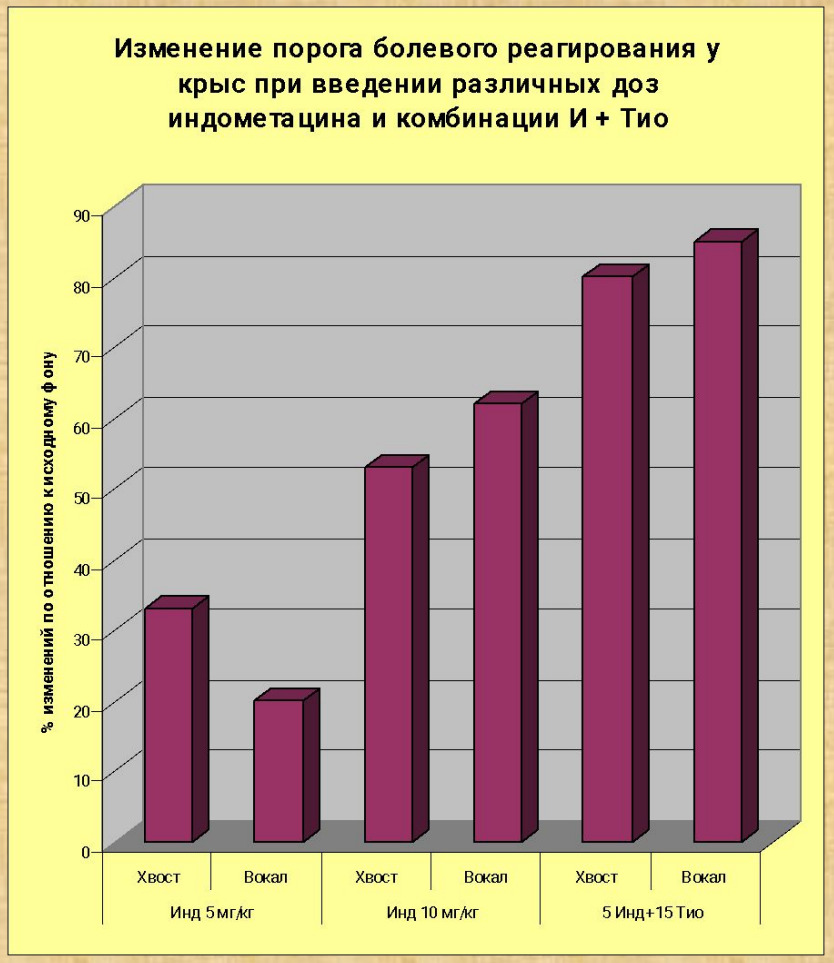
## V. *Индометацин (5 мг/кг) + тиотриазолин (15 мг/кг)+ голодание*



Состояние слизистой оболочки фундальной части желудка крысы.
Окраска гематоксилином Майера. Ув. ок. 10, об. 40.

# Преимущества применения комбинации индометацина и тиотриазолина

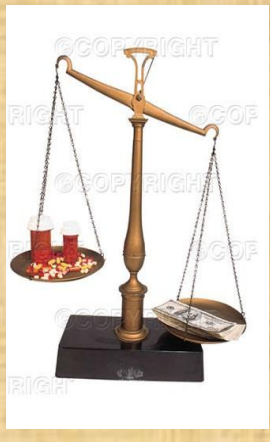


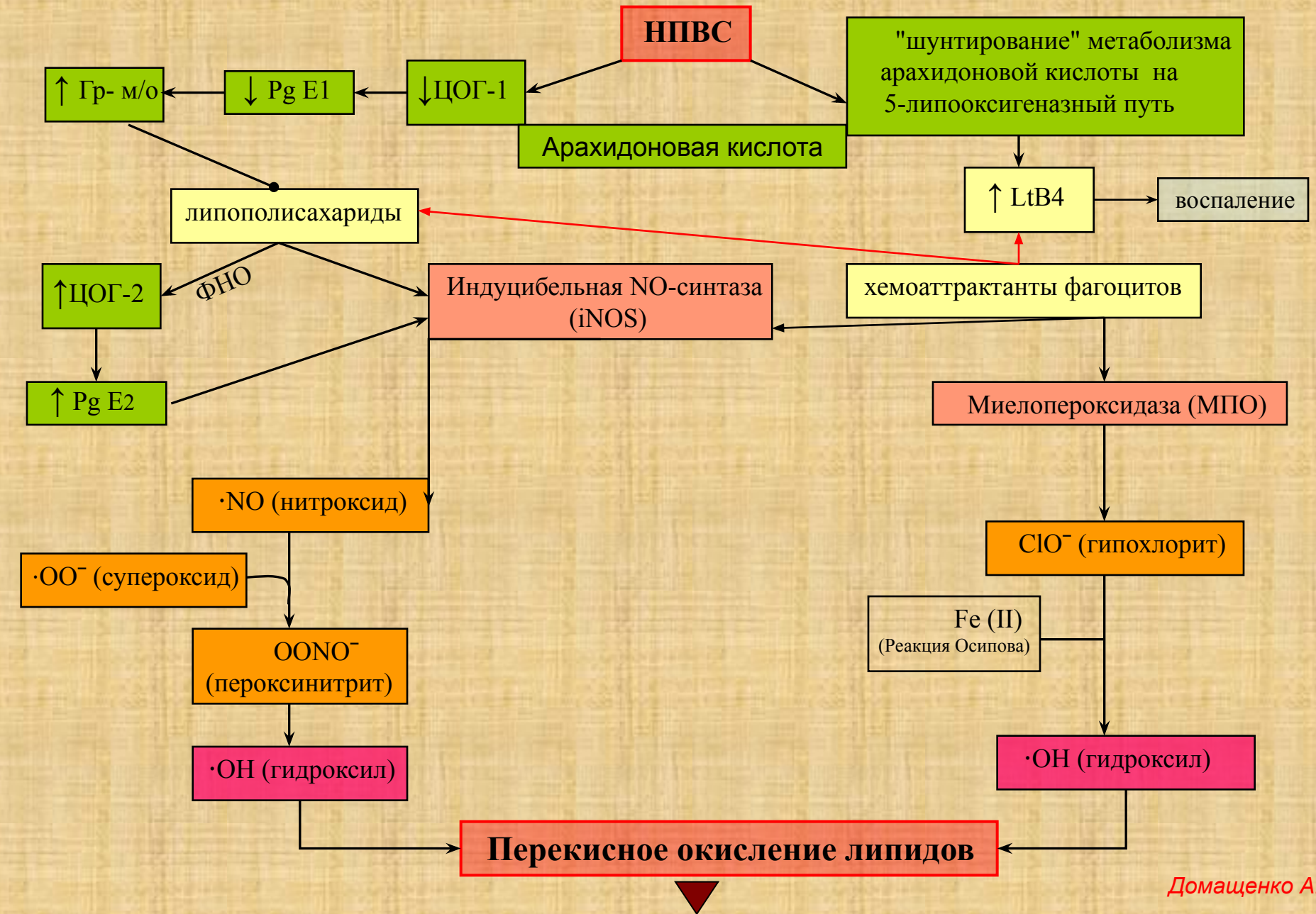
# Заключение

↑ терапевтическое действие индометацина

↓ риск развития побочных реакций



# Механизм развития НПВС-гастродуоденопатии:




Домащенко А.Н.

**Перекисное окисление липидов**

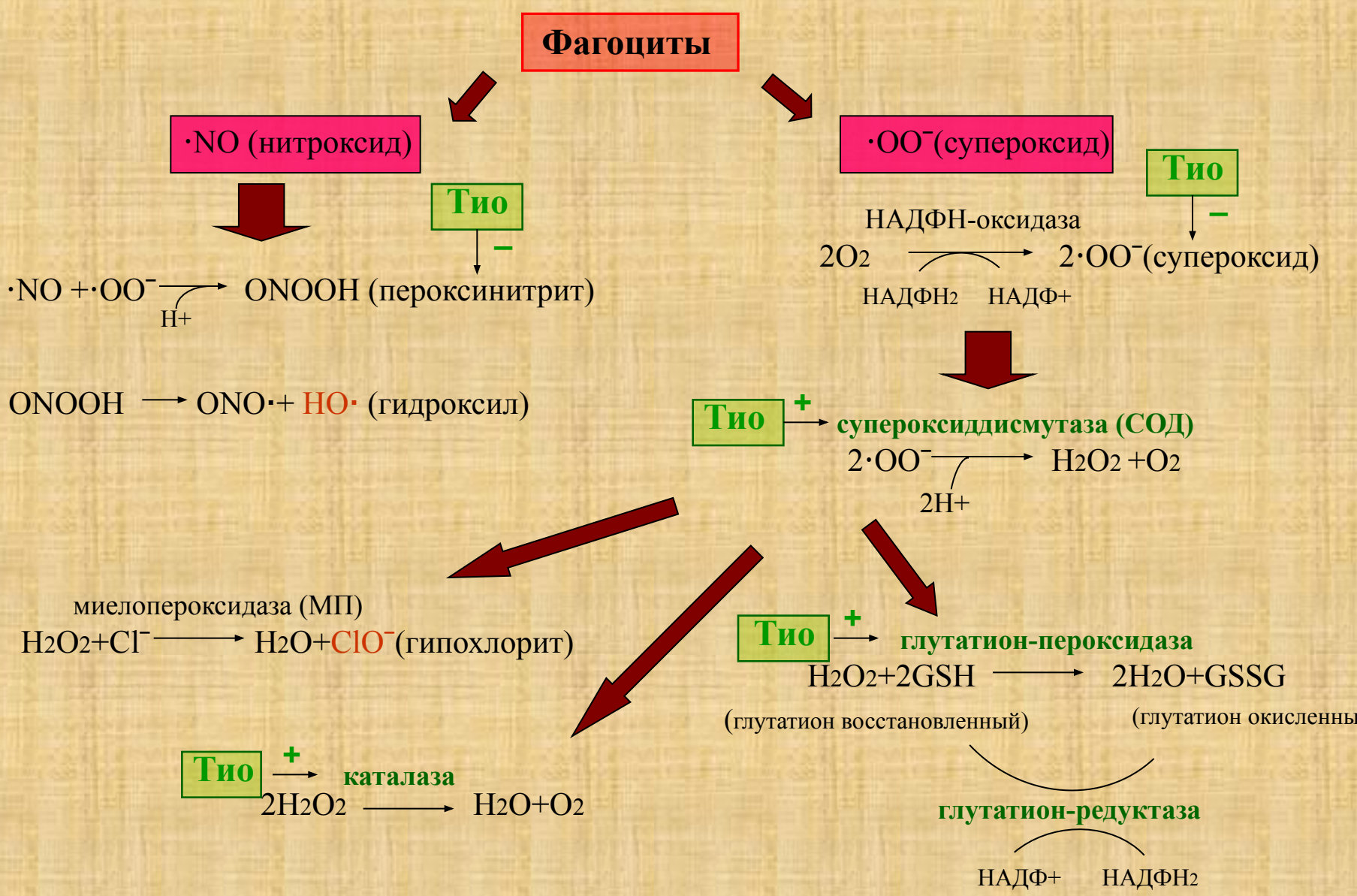
| Действие перекисного окисления на мембранные белки | Действие перекисного окисления на липидный слой мембран |
|---|---|
| Окисление тиоловых соединений | Увеличение микровязкости мембран |
| Повреждение переносчиков | Изменение поверхностного заряда мембран и липопротеинов |
| Появление проницаемости для ионов | Уменьшение гидрофобного объема |
| Повреждение транспортных АТФаз | Увеличение полярности липидной фазы |
| | Увеличение проницаемости для ионов водорода |
| | Увеличение проницаемости для ионов кальция |

**Цитолиз**

**Гастроинтестинальная токсичность**

Домащенко А.Н.

# Механизм антиоксидантного действия тиотриазолина



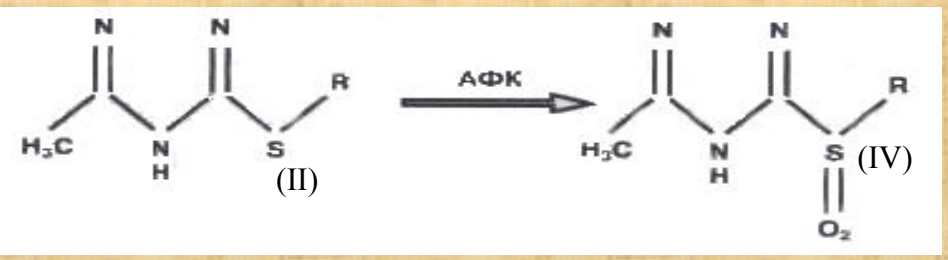

**АФК:** ·OO⁻, $H_2O_2$, HO·, ClO⁻, ONOO⁻

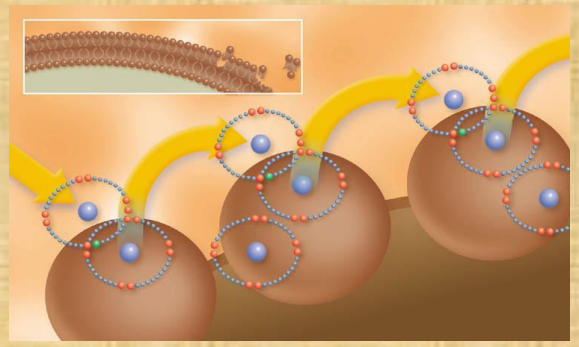
*Домащенко А.Н.*

# Вывод:

1. Тио активирует антиоксидантные ферменты:
   - глутатион-пероксидаза
   - супероксиддисмутаза
   - каталаза

2. Тио «улавливает» АФК:
   - $\cdot OO^-$ (супероксид)
   - $ONOO^-$ (пероксинитрит)



↓ ПОЛ

↓ риск развития гастродуоденопатии

Домащенко А.Н.

Благодарю за внимание!