

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*

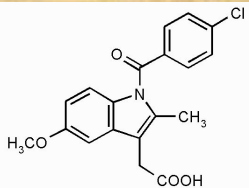
Соавторы:

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

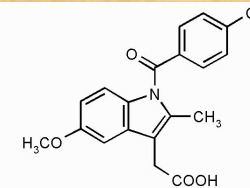
Научный руководитель:

к.б.н. Подплетняя Е.А.

Днепропетровск
2008



Индометацин



Относительный риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений при использовании НПВС

(Кукес В.А., 2006)

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

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.

Язва 12-перстной кишки

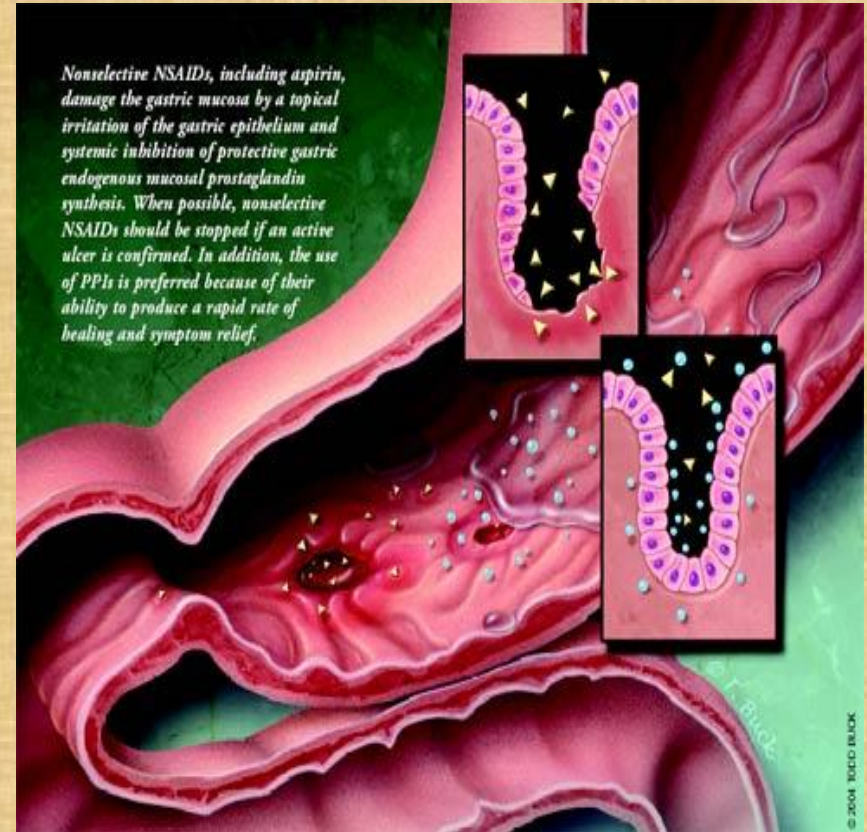


Язва желудка



Стадии НПВС-гастродуоденопатии:

- I. Торможение синтеза P_g в слизистой ЖКТ
- II. Уменьшение опосредованной P_g выработки защитной слизи и бикарбонатов
- III. Появление эрозий и язв, которые могут осложняться кровотечением и перфорацией.



Методы профилактики

I. Применение противоязвенных ЛС:

Группа	Факторы, способствующие регрессии язвенного процесса			
	↓ секреции HCl	↓ секреции пепсина	↑ синтеза Pg	Влияние на <i>Helicobacter pylori</i>
1. Антациды	+	+	++	0
2. H ₂ -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 гастродуоденотоксичности комбинации с тиотриазолином.



Методы исследования:

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



Исследуемые препараты:

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

Животные 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;

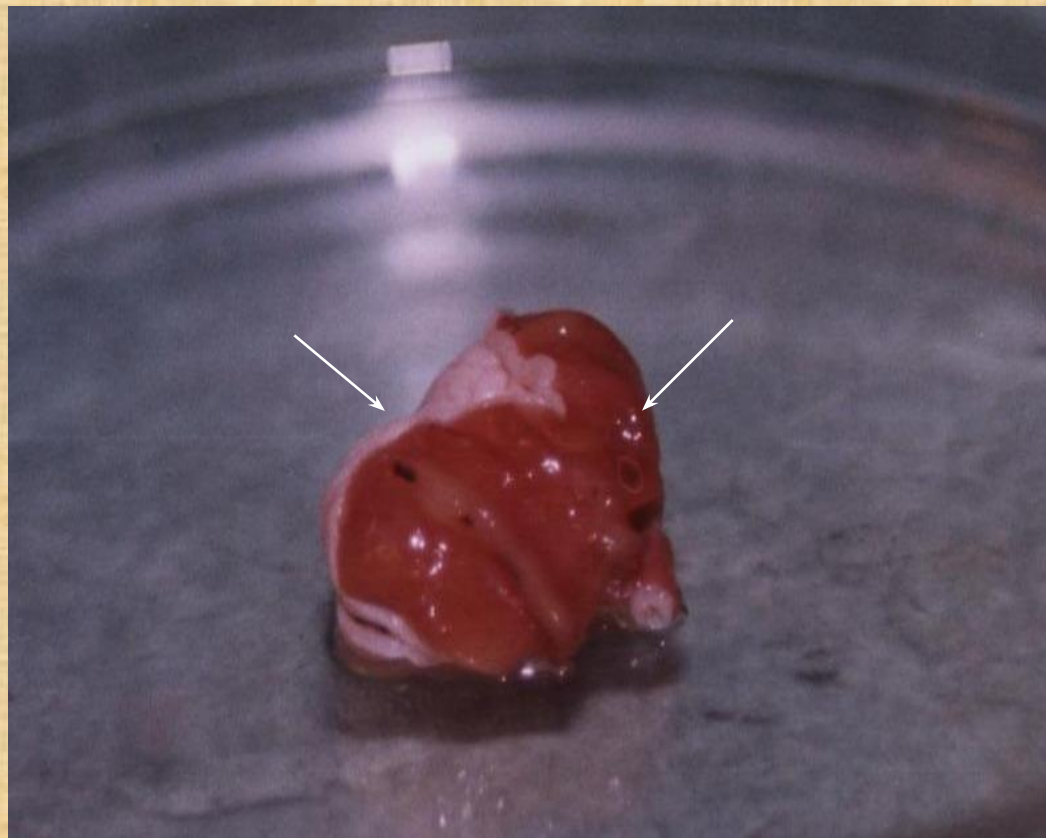
4 группа - индометацин 10 мг/кг на фоне голодания;

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

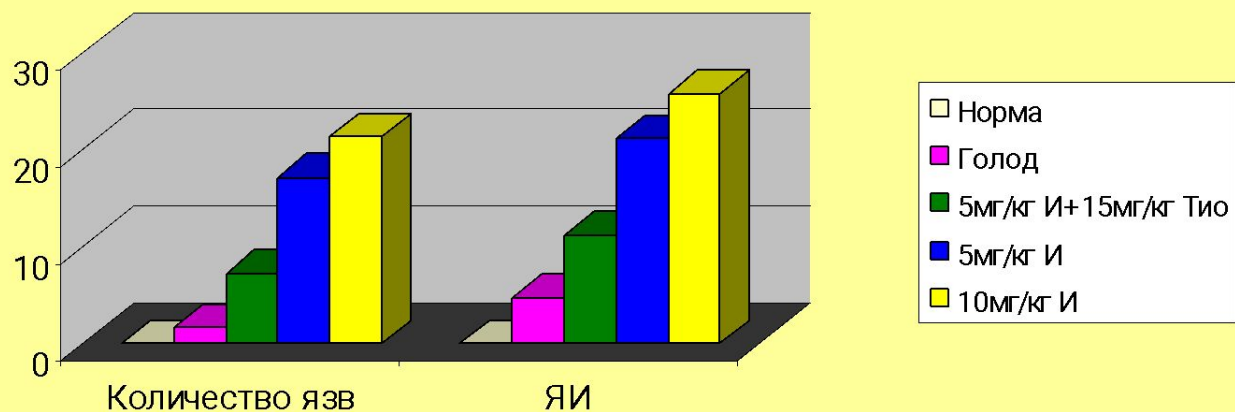
Шкала оценки ульцерогенного эффекта:

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



$$ЯИ = \frac{\sum \text{баллов в группе} + \text{кол-во крыс с язвами} + \sum \text{кол-во язв в группе}}{\text{кол-во животных в группе}} \quad (\text{по Виноградову В.А., 1982})$$

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

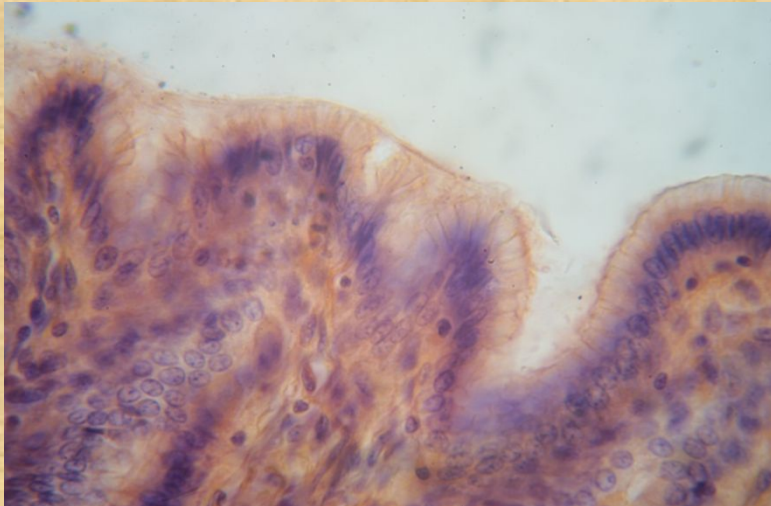
I. Контрольная группа животных



Состояние эпителиального слоя фундальной части желудка крысы.

Окраска гематоксилином Майера. Ув. ок. 10, об. 40.

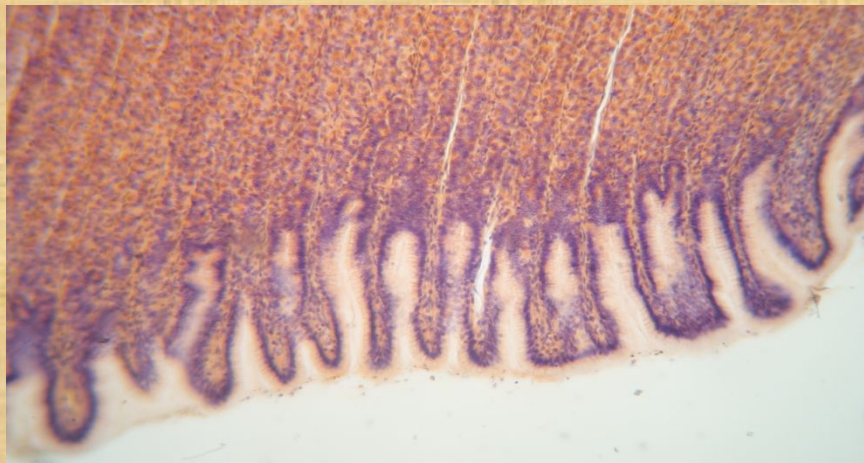
II. Голодание



Состояние эпителиальной выстилки фундальной части желудка крысы.

Окраска гематоксилином Майера. Ув. ок. 10, об. 40.

III. Индометацин 5 мг/кг+ голодание



Состояние эпителиального слоя фундальной части желудка крысы.

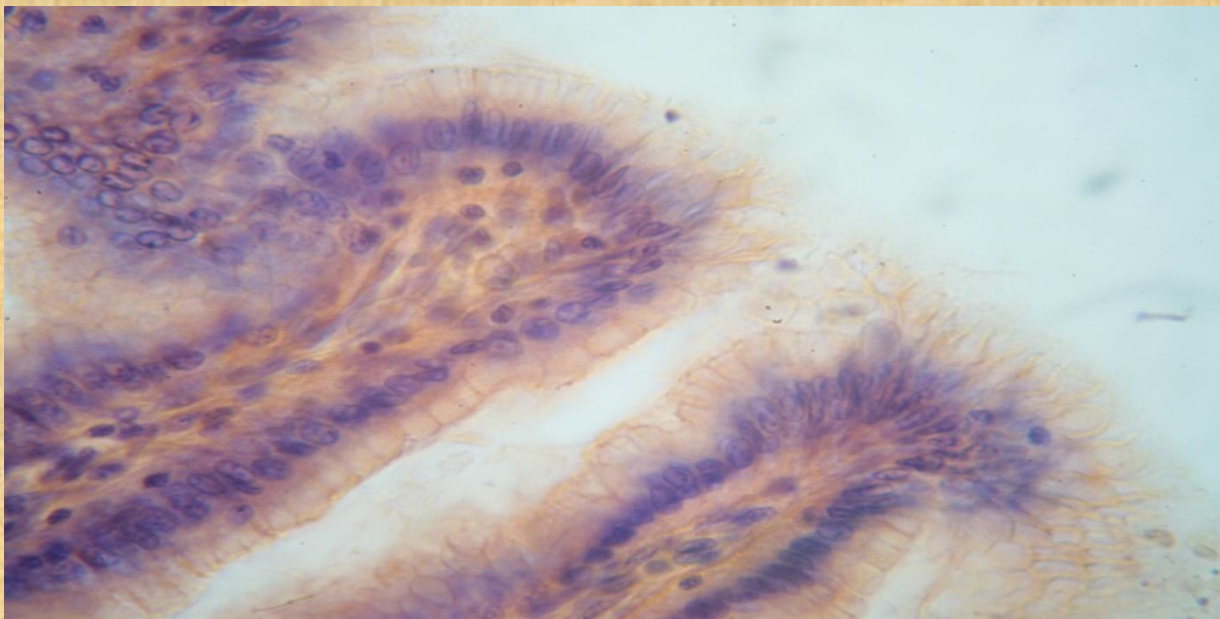
Окраска гематоксилином Майера. Ув. 10, об. 10.

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

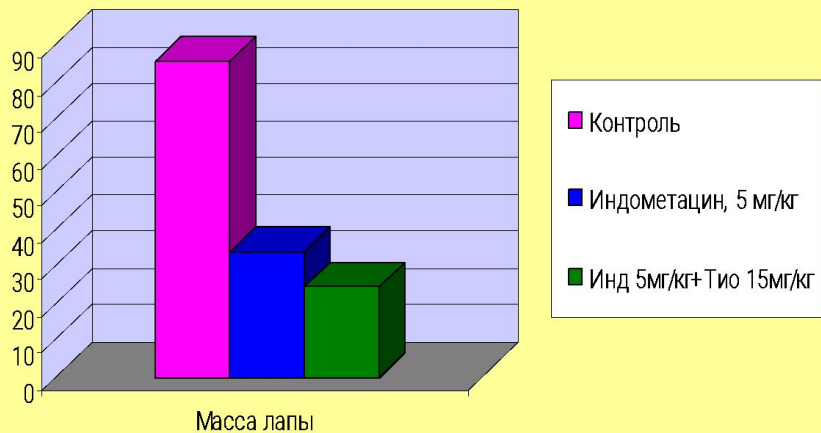


Состояние слизистой оболочки фундальной части желудка крысы.
Окраска гематоксилином Майера. Ув. ок. 10, об. 40.

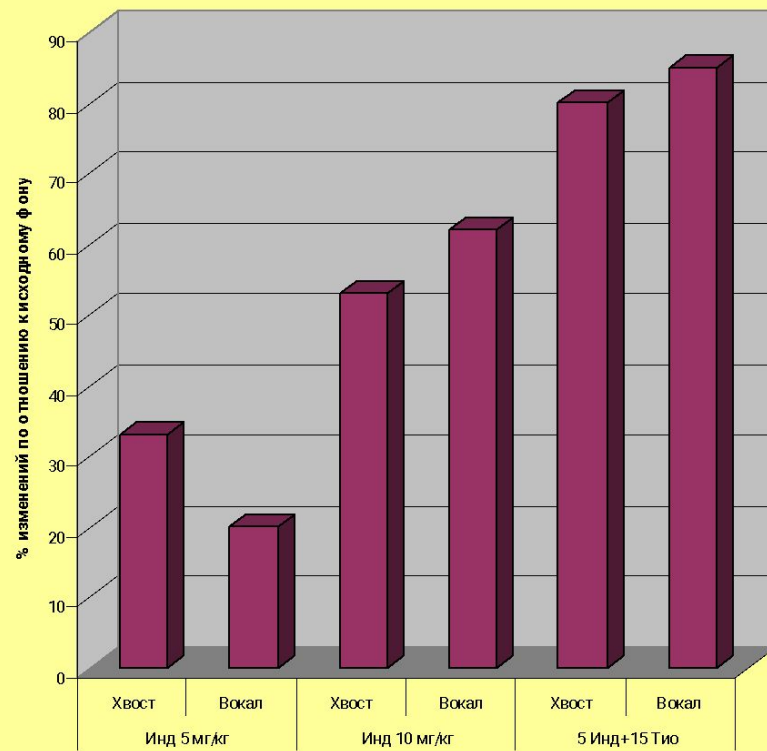


Преимущества применения комбинации индометацина и тиотриазолина

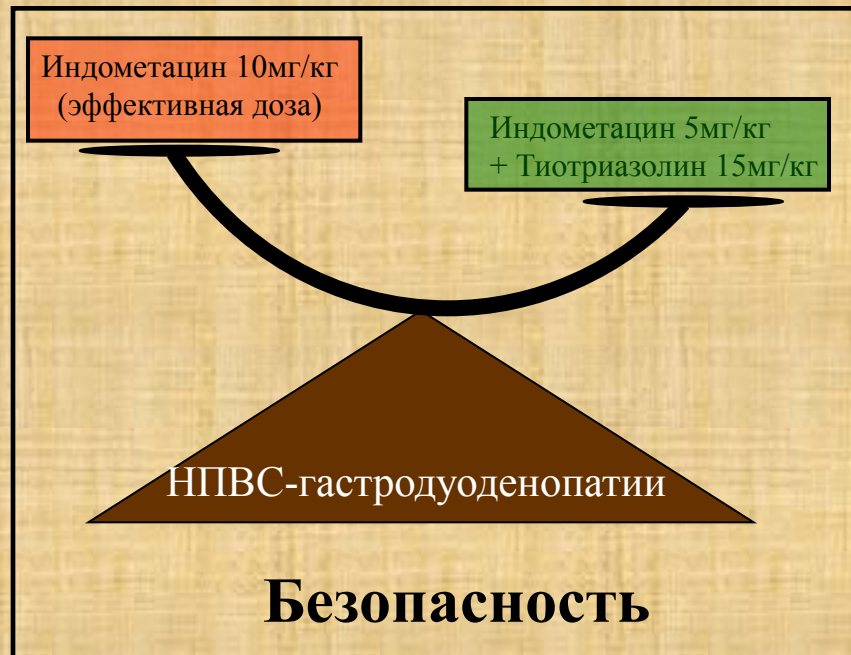
Противовоспалительная активность индометацина и комбинации
индометацина с тиотриазолином



Изменение порога болевого реагирования у
крыс при введении различных доз
индометацина и комбинации И + Тео



Заключение



↑ терапевтическое действие индометацина

↓ риск развития побочных реакций



Механизм развития НПВС-гастродуоденопатии:



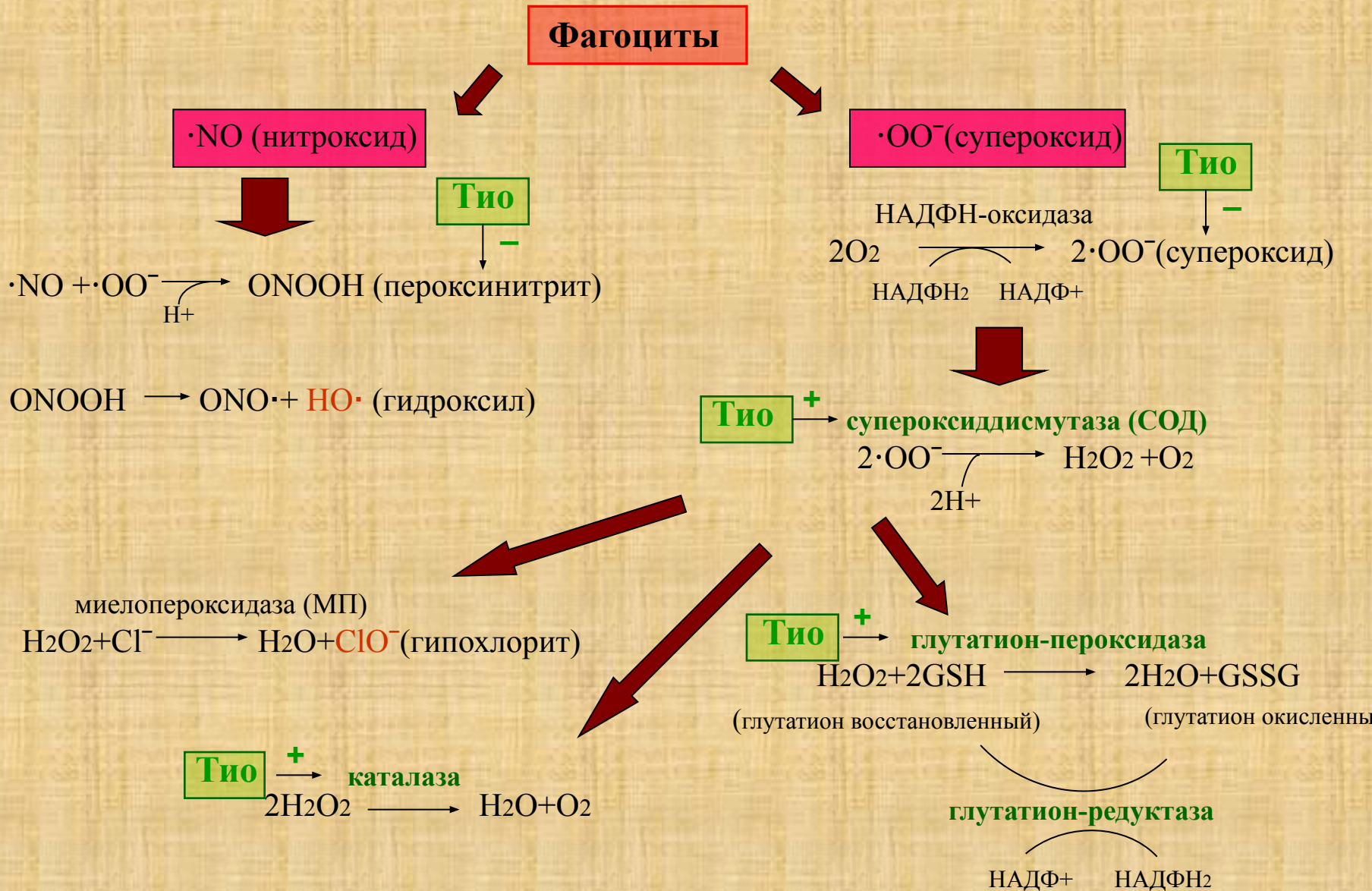
Перекисное окисление липидов

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

Механизм антиоксидантного действия тиотриазолина



АФК: $\cdot\text{OO}^-$, H_2O_2 , $\text{HO}\cdot$, ClO^- , ONOO^-

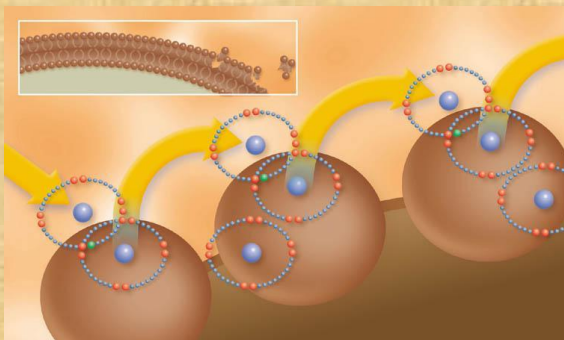
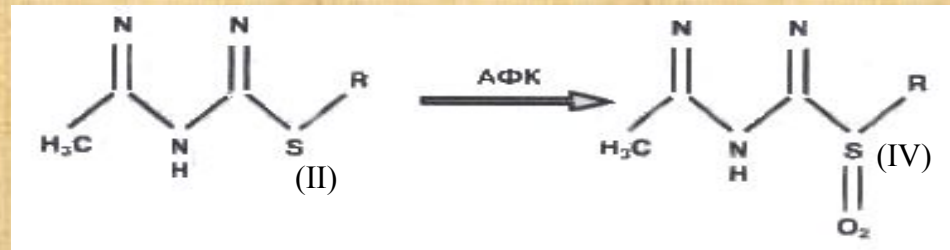
Вывод:

1. Тио активирует антиоксидантные ферменты:

- глутатион-пероксидаза
- супероксиддисмутаза
- каталаза

2. Тио «улавливает» АФК:

- $\cdot\text{OO}^-$ (супероксид)
- ONOO^- (пероксинитрит)



↓ ПОЛ

↓ риск развития гастродуоденопатии



Благодарю за внимание!