

Efficiency of some hepatoprotectors and their combinations on influence of enzymes of cytolysis and cholestasis in blood of animals with chronic hepatitis

Akbarova D.¹, Aripdjanova S.², Musaeva L.³ (Republic of Uzbekistan)

Эффективность некоторых гепатопротекторов и их комбинаций по влиянию на содержание ферментов цитолиза и холестаза

в крови животных с хроническим гепатитом

Акбарова Д. С.¹, Арипджанова Ш. С.², Мусаева Л. Ж.³ (Республика Узбекистан)

¹Акбарова Дильфуза Суратовна / Akbarova Dilfuza - кандидат медицинских наук, доцент;

²Арипджанова Шахло Сардаровна / Aripdjanova Shakhlo - кандидат медицинских наук, ассистент;

³Мусаева Лола Жураевна / Musaeva Lola - кандидат медицинских наук, ассистент,
кафедра клинической фармакологии,

Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация: в сравнительном аспекте рассмотрено эффективность – хифитола, легалона, гептрала, гепабене и урсосана и комбинации вышеперечисленных гепатопротекторов с урсосаном по влиянию на ферменты цитолиза и холестаза в эксперименте.

Abstract: in a comparative perspective was considered the efficiency of Hofitol, Legalon, Heptral, Hepabene and Ursosan and combinations of the above medications with Ursosan on the effect to enzymes of cytolysis and holestaza by method of experiment.

Ключевые слова: гепатопротекторы, хронический гепатит.

Keywords: hepatoprotectors, chronic hepatitis.

УДК-615.276.015.03

В последнее время основное внимание исследователей и практикующих врачей сконцентрировано на вопросах этиотропной противовирусной терапии. Однако, по данным литературы, во многих случаях противовирусную терапию проводить невозможно из-за наличия противопоказаний, побочных действий и дороговизны. К тому же эффективность противовирусной терапии составляет 30-45 % и чревато рецидивированием вирусной инфекции.

Наряду с этиотропным огромное значение имеет и патогенетическое лечение хронических гепатитов. Немаловажным и актуальным остаются проблемы взаимодействия гепатопротекторов при их комбинированном применении при лечении хронического гепатита.

Целью настоящего исследования явилась оценка фармакодинамического эффекта некоторых гепатопротекторов и их комбинаций на содержание ферментов цитолиза и холестаза в крови при хроническом гепатите.

Материалы и методы. Исследования проводили на 78 половозрелых крысах самцах смешанной популяции. Экспериментальную модель хронического гепатита (ХГ) вызывали путем введения гелиотрина в дозе 70 мг/кг 1 раз в неделю в течение 6 недель [1]. На 60 сутки животные были разделены на группы, которым вводили per os урсосан в дозе 200 мг/кг, хифитол в дозе 200 мг/кг, фосфоглив в дозе 20 мг/кг, гепабене в дозе 10 мг/кг, легалон в дозе 200 мг/кг и гептрал в дозе 10 мг/кг, а также комбинации урсосана с хифитолом, урсосана с фосфогливом, урсосана с гепабене, урсосана с легалон ом и урсосана с гептралом в тех же дозах в течение 10 дней. Контролем служили полученные результаты интактных животных и животных с ХГ без лечения. Каждая группа состояла из 6 животных.

Содержание аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатамино - трансферазы (АсАТ), щелочной фосфотазы (ЩФ), лактатдегид - рогеназы (ЛДГ), глутаминтранспептидазы (ГТП) в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Vitros (Германия).

В настоящее время с учетом принятых консенсусов по вирусным гепатитам, терапия урсосаном может рассматриваться как дополнение к стандартной терапии при остром гепатите, как монотерапия при ХГ при наличии противопоказаний к противовирусной терапии или невозможности ее проведения по другим причинам, а также как адъювант интерферонотерапии при противопоказании к назначению рибаверина [6, 9]. Эти обстоятельства послужили причиной выбора нами урсосана за основу при комбинированной терапии.

Полученные результаты обрабатывали с использованием t - критерия Стьюдента стандартным пакетом программ Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение.

Результаты изучения влияния используемых нами гепатопротекторов на содержание АсАТ, АлАТ и ЩФ в крови у животных с ХГ приведены в таблице 1.

Таблица 1. Влияние некоторых гепатопротекторов на содержание ферментов цитолиза и холестаза в крови при хроническом гепатите у крыс ($M \pm m$, $n=6$)

Группы	Показатели					
	АсАТ, Е/л	Р	АлАТ, Е/л	Р	ЩФ, Е/л	Р
Интактная	21,5 ± 1,34		25,4 ± 1,05		241,9 ± 8,84	
ХГ	46,1 ± 2,04*		62,2 ± 1,81*		464,4 ± 8,66*	
ХФ+Н2G	42,3 ± 2,02*		60,3 ± 2,14*		463,4 ± 8,85*	
хг+у	31,1 ± 1,64*	<0,01	40,2 ± 1,74*	< 0,001	320,2 ± 8,97*	< 0,001
хг+х	41,7 ± 1,92*	> 0,05	55,8 ± 2,67*	>0,05	391,2 ± 10,26*	< 0,002
ХГ+Ф	34,1 ± 2,01*	<0,05	42,9 ± 1,70*	<0,001	381,9 ± 8,95*	< 0,001
ХГ+шб	37,9 ± 2,10*	< 0,05	55,5 ± 2,62*	>0,05	440,7 ± 12,64*	>0,05
ХГ+Л	37,5 ± 1,85*	<0,05	52,1 ± 2,03*	<0,05	450,5 ± 13,46*	>0,05
ХГ+гтр	32,1 ± 1,79*	<0,01	47,1 ± 2,55*	<0,01	346,7 ± 11,77*	<0,001

Примечание: * - достоверно по отношению к интактной группе.

Р - достоверность по отношению к группе ХГ без лечения.

Как видно из представленных данных при ХГ в крови повышается содержание АсАТ и АлАТ более чем в 2 раза и ЩФ почти в 2 раза.

При лечении урсосаном наблюдали снижение содержания АсАТ на 26,5 %, АлАТ на 33,3 % и ЩФ на 31,0 % от показателей группы без лечения.

В группе с хофитолом некоторое снижение АсАТ и АлАТ было недостоверным, отмечали лишь достоверное снижение ЩФ на 15,6 %.

Достоверное снижение всех ферментов, как в группе с урсосаном, наблюдали в группах с фосфогливом и гептралом, однако уровень снижения в этих группах был менее значительным. При лечении гепабене полученные результаты были недостоверными в сравнении с показателями группы без лечения. В группе с легаленом отмечали лишь достоверное снижение АлАТ на 13,6 %. В таблице 2 представлены результаты изучения влияния изучаемых нами гепатопротекторов на содержание ЛДГ и ГТП в крови. Как видно из представленных данных, при ХГ более чем в 1,5 раз увеличивается содержание ЛДГ и более чем в 2 раза ГТП.

Таблица 2. Влияние некоторых гепатопротекторов на содержание ферментов цитолиза в крови при хроническом гепатите у крыс ($M \pm m$, $n=6$)

Группы	Показатели			
	ЛДГ, Е/л	Р	ГТП, Е/л	Р
Интактная	229,6 ± 8,74		31,4 ± 3,33	
ХГ	401,9 ± 11,04		71,9 ± 4,20*	
ХГ±Н2O	390,6 ± 10,70*		66,7 ± 4,89*	
ХГ±У	303,9 ± 6,37*	< 0,001	42,5 ± 3,47	<0,01
ХГ±Х	395,1 ± 9,30*	>0,05	72,1 ± 3,28*	>0,05
ХГ±Ф	330,9 ± 5,83*	<0,01	44,8 ± 3,24*	<0,01
ХГ±гпб	380,5 ± 10,70*	>0,05	64,7 ± 3,17*	>0,05
ХГ+Л	379,5 ± 12,09*	>0,05	66,9 ± 3,09*	>0,05
ХГ+гтр	351,3 ± 8,16*	<0,05	49,3 ± 2,84*	<0,05

Примечание: * - достоверно по отношению к интактной группе.

Р - достоверно по отношению к группе ХГ без лечения.

Наилучшие результаты получены в группах с урсосаном, фосфогливом, гептралом. В результате проведенной терапии урсосаном содержание ЛДГ снижалось на 22,2 %, а в группах с фосфогливом и гептралом на 15,3 % и на 10,1 % соответственно. Содержание ГТП при лечении урсосаном снижалось на 36,3 %, а в группах с фосфогливом и гептралом 32,9 % и 26,1 % соответственно.

Полученные результаты изучения содержания этих ферментов при лечении хофитолом, гепабене и легаленом оказались статистически незначимыми от показателей группы без лечения.

Результаты изучения влияния комбинированного применения урсосана с другими

гепатопротекторами на содержание ферментов цитолиза и холестаза в крови у крыс приведены в таблицах 3 и 4.

Как видно из представленных данных в таблице 3 наиболее эффективными является комбинированное применение урсосана с хофитолом, фосфогливом и гептралом.

При комбинированном применении урсосана с хофитолом наблюдали адитивный синергизм по влиянию на содержание щелочной фосфотазы. В этой группе содержание фермента достоверно снижалось на 9,3 % от показателей в группе с урсосаном. Наиболее эффективными явились комбинации урсосана с фосфогливом и гептралом. В этих группах наблюдали достоверное снижение АсАТ, АлАТ и ЩФ от показателей группы с урсосаном.

У животных, леченных урсосан с гепабене и урсосан с легалонем, содержание ферментов практически не отличалось от результатов полученных в группе с урсосаном.

Таблица 3. Влияние урсосана и его комбинаций с другими гепатопротекторами на содержание некоторых ферментов в крови при хроническом гепатите у крыс ($M \pm m$, $n=6$)

Группы	Показатели					
	АсАТ, Е/л	Р	АлАТ, Е/л	Р	ЩФ, Е/л	Р
ХГ+Н20	42,3 + 2,02		60,3 + 2,14		463,4+8,85	
ХГ+У	31,1+1,64		40,2+1,74		320,2 ± 8,97	
ХГ+У+Х	30,5+1,86	>0,05	40,1+2,15	>0,05	290,5 ± 5,00	<0,05
ХГ+У+Ф	23,1+1,79	< 0,02	30,9+1,99	<0,02	251,2 + 8,54	< 0,002
ХГ+У+гпб	30,7 ±2,34	>0,05	42,1 + 1,53	>0,05	313,3 + 10,22	> 0,05
ХГ+У+Л	31,3 ±2,23	>0,05	39,6+1,98	>0,05	332,4+ 10,01	>0,05
ХГ+У+гтр	22,0+2,20	<0,02	31,5 + 2,08	<0,02	258,6 + 7,93	<0,01

Примечание: Р - достоверность от показателя группы с урсосаном

В таблице 4 приведены результаты изучения влияния комбинированного применения урсосана с другими гепатопротекторами на содержание ЛДГ и ГТП. Как видно из представленных данных, по влиянию на содержание этих ферментов, комбинированное применение урсосана с хофитолом, гепабене и легалонем не целесообразно, так как полученные изменения в этих группах недостоверно отличаются от результатов леченных урсосаном.

Таблица 4. Влияние урсосана и его комбинаций с другими гепатопротекторами на содержание некоторых ферментов в крови при хроническом гепатите у крыс ($M \pm m$, $n=6$)

Группы	Показатели			
	ЛДГ, Е/л	Р	ГТП, Е/л	Р
ХГ+Н20	390,6+ 10,70		66,7 + 4,89	
ХГ+У	303,9 + 6,73		42,5 + 3,47	
ХГ+У+Х	310,2 + 6,74	>0,05	34,3 + 1,56	>0,05
ХГ+У+Ф	280,7 ± 4,47	<0,05	31,5+1,19	<0,05
ХГ+У+гпб	306,7+ 11,69	>0,05	47,0 ± 2,03	>0,05
ХГ+У+Л	309,8+6,81	>0,05	45,8 + 3,42	>0,05
ХГ+У+гтр	270,4 ± 8,44	<0,05	32,1+1,15	<0,05

Примечание: Р – достоверность от показателя группы с урсосаном.

В группе урсосан с фосфогливом наблюдали снижение содержания ЛДГ на 7,7 % и ГТП на 25,9 % от показателей группы с урсосаном. Более значимые результаты получены в группе урсосан с гептралом, где содержание ЛДГ снизилось на 11,1 %, а ГТП на 24,5 %.

Выводы:

1. По фармакодинамическому эффекту влияния на процессы цитолиза, эффективными являются урсосан, фосфоглив, гептрал и легалон. По выраженности такого действия их можно расположить в следующем порядке: урсосан > фосоглив > гептрал > легалон. На содержание ферментов цитолиза практически не влияет хофитол и гепабене.

По влиянию на показатели холестаза эффективными являются урсосан, хофитол, фосфоглив, гептрал. По выраженности вызываемого эффекта они располагаются в следующем порядке: урсосан > фосфоглив > гептрал > хофитол. Гепабене и легалон практически не влияли на синдром холестаза.

2. При комбинированном применении урсосана с хофитолом, фосфогливом, гептралом фармакодинамическое взаимодействие препаратов проявляется в виде аддитивного синергизма. При лечении хронического гепатита с синдромом цитолиза целесообразно использовать комбинации урсосана с фосфогливом и гептралом, а при наличии синдрома холестаза наиболее эффективным являются комбинации урсосана с хофитолом, фосфогливом и гептралом, не целесообразными являются комбинации урсосана с гепабене и легалоном, так как при этом фарма - кодинамический эффект урсосана не меняется.

Литература

1. *Абдуллаев Н. Х., Каримов Х. Я.* Печень при интоксикациях гепатотропными ядами. // Медицина - 1989 стр-98.
2. *Дроговоз С. М., Щекина Е. Г.* и соавт. Современные подходы к терапии заболеваний гепатобилиарной системы. // Провизор-2008-№ 8.
3. *Колганова К. А.* Применение гепатопротекторов в клинической практике. / Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. 2008 том 40 № 1.стр. 12-17.
4. *Полунина Т. Е., Маев И. В.* // Алгоритм диагностики тактика ведения гепатитов. Гастроэнтерология № 2 2009. стр. 43-45.
5. *Ткач С. М.* Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. // Здоровье Украины. 6 / 2009. стр. 7-10.
6. *Топорков А. С.* Применение урсодеооксиголевой кислоты при хронических вирусных гепатитах. // Гастроэнтерология. Том 06-№ 3 - 2004. стр. 57-59.
7. *Cullen S. N, Chapmen R. W.* Semin Liver Dis. 2006 Feb, 26 (1) P.52-61 (Review).
8. *Kuntz E., Kuntz H.-D.* Principles and practice. // Hepatology. Springer Medicine. Verlag Heidelberg 2006. P. 29.
9. *Moseley R. H.* Liver and biliary tract. // Curr Opin Gastroenterology. 2003 19-181-4.