



УДК 615.212.3:616-009.7

Я. С. Гудивок, В. П. Даниленко\*, М. Г. Голубєва

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ І ПЕРСПЕКТИВИ ВИВЧЕННЯ НОВОГО НЕСТЕРОЇДНОГО ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ АМІЗОНУ ЯК ГЕПАТОПРОТЕКТОРА

Івано-Франківська державна медична академія,

\*Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ

Амізон — новий український нестероїдний протизапальний засіб (НСПЗ) з унікальним поєднанням запальних, жарознижувальних, знеболювальних, інтерферогенних та противірусних властивостей [1; 2].

Вже перше застосування амізону під час великого водяного спалаху гострих вірусних гепатитів А і А+Е засвідчило його високу ефективність, причому у хворих було виявлено не тільки виражений клінічний ефект, збільшення вмісту інтерферону в сироватці крові, а й позитивні зміни показників, які вважаються маркерами запальних уражень печінки [3]. Подальші експериментальні та клінічні дослідження засвідчили високу терапевтичну цінність амізону при ураженні печінки різної етіології. Це дало підстави вважати, що гепатопротекторна активність посідає чільне місце серед його властивостей [4]. Проте всебічні дослідження впливу амізону на функцію та структуру печінки поки що недостатні.

Теоретичними передумовами для застосування амізону при запальних ураженнях печінки дослідники вважають наявність у нього протизапального, антиоксидантного, мембраностабілізуючого, геномо-

протекторного, інтерферогенного ефектів [5–7].

Головною фармакологічною властивістю амізону є протизапальна активність. Але незважаючи на те, що всі ураження печінки вірусного та токсичного генезу супроводжуються процесами запалення, саме ця його властивість зумовлює низку проблем. Традиційно вважається, що НСПЗ здатні спричинювати токсичні ураження печінки [8–12]. Негативний вплив на печінку особливо виражений у препаратів із сильним протизапальним ефектом (індометацин, диклофенак натрію), що корелює зі ступенем пригнічення біосинтезу простагландинів, величиною дози, тривалістю застосування. Механізм гепатотоксичності НСПЗ пов'язують із прооксидантною дією масивних доз препаратів, цитолітичним ефектом, порушенням процесів мітосомального окислення [8; 12]. Під час вивчення дії окремих сучасних ліків даної групи на моделі тетрахлорметанової дистрофії печінки у щурів встановлено, що жоден із сучасних НСПЗ не погіршував функціонального стану печінки, а у мефенамової кислоти виявлено гепатозахисні властивості [13]. На основі цього препарату створено нові

гепатопротектори — антраль і ліолів.

Теоретичні передумови використання та висока клінічна ефективність перших оригінальних гепатопротекторів, синтезованих на основі НСПЗ, відкрили нові можливості у лікуванні хворих із запальними ураженнями печінки. Перспективними є ліки з помірно протизапальною активністю та сильним антиоксидантним ефектом [13]. Таким препаратом можна вважати амізон. За протизапальною активністю він поступається перед диклофенаком натрію, індометацином, проте перевищує ефект бруфену, бутадіону, натрію саліцилату [1; 2]. Амізону також притаманна виражена антиоксидантна, антирадикальна активність, що приблизно дорівнює такій самій у ацетилсаліцилової кислоти і перевищує ефект ортофену [7].

В експериментах Ю. І. Губського [7; 10], проведених *in vitro* та *in vivo* на тваринах з тетрахлорметановим ураженням печінки, було встановлено тропність амізону до компонентів ядерного геному та біомембран клітин печінки, яка супроводжувалась антиоксидантним ефектом, тобто нормалізацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у



біомембранах і хроматині. Вважається, що при токсичному ураженні печінки основною патогенетичною ланкою є активація ПОЛ у мембранах [7; 14–17], що призводить до утворення реактивних форм кисню, які ушкоджують біологічні мембрани та ядерний хроматин гепатоцитів, змінюють процеси поділу і росту клітин, спричиняють ушкодження мітохондрій, порушують обмін речовин, сприяють дистрофічним змінам паренхіми органа. За цих умов застосування препаратів із вираженим антиоксидантним впливом вважається патогенетично обґрунтованим. Нормалізуючий вплив амізону на підвищену активність процесів ПОЛ виявлено при включенні його до комплексу лікування хворих на хронічні токсичні ураження печінки [6; 18] і в експерименті на різних моделях гепатитів [19].

Суттєвим при застосуванні НСПЗ як гепатопротекторів є підбір лікувальної дози, оскільки відомо, що антиоксиданти, введені в організм у надмірній кількості, можуть спричинювати прооксидантний вплив [15; 20]. При визначенні ефективної дози ампульного розчину амізону виявлено, що при гострому токсичному ураженні печінки дозою 3–5 мг/кг амізон сприяв нормалізації вмісту малонового діальдегіду (МДА) в паренхімі печінки. Збільшення дози до 50–100 мг/кг викликало зростання величин цього показника, погіршення стану тварин [21]. Аналогічні дані отримані при визначенні вмісту МДА та супероксиддисмутази в структурах головного мозку щурів при больовому подразненні. Оптимальний антиоксидантний вплив амізону виявлено в дозі 8,6 мг/кг. Збільшення дози спричинювало прооксидантний ефект [22].

Експериментальне вивчення впливу амізону, проведене нами на щурах із гострим і хронічним токсичними та медика-

ментозним гепатитами показало його лікувальний вплив, порівнюваний із дією класичних сучасних гепатопротекторів — силібору, токоферолу ацетату, тіотріазоліну. Виявлено позитивний вплив препарату на деякі показники ПОЛ й антиоксидантного захисту організму, параметрів цитолізу, холестази, секреторну та детоксикуючу функції, морфологічні показники [19].

Особливістю, що виділяє амізон з-поміж інших НСПЗ, є виражений інтерферогенний вплив, який можна порівняти із «золотим стандартом» полі І/полі Ц, та виражений імуномодулюючий ефект, що раніше вважався несумісним з протизапальною активністю. На різних моделях показано, що за ступенем активності як індуктора вироблення ендogenous інтерферону він не поступається перед аміксином і тилороном і переважає ефекти мифенамової кислоти та ібупрофену [1; 2].

Оскільки основним проявом дії інтерферонів є противірусний ефект широкого спектра, зрозуміло, що вони використовуються як етіотропні препарати при вірусній патології, в тому числі при гострих та хронічних вірусних гепатитах [23; 24]. Амізон як інтерфероген розглядається як перспективний препарат для лікування вірусних уражень печінки.

Індуктори інтерферону — нове покоління імуномодуляторів. Це група високо- та низькомолекулярних природних і синтетичних сполук, об'єднаних здатністю викликати утворення ендogenous інтерферону, тому їм притаманні усі властивості цієї групи сполук. Переваги низькомолекулярних індукторів інтерферону — можливість ентерального способу введення, більш тривалий ефект, відсутність алергічних і неалергічних ускладнень, властивих інтерферонам, проста технологія виготовлення.

Саме інтерферогенний і противірусний вплив амізону став підставою для використання його при лікуванні уражень печінки. Вперше з цією метою препарат було використано під час спалаху вірусних гепатитів А і Е [3]. Раннє, в перші 1–2 дні жовтяниці, а краще у дожовтяничний період, призначення амізону сприяло скороченню її тривалості, полегшувало клінічний перебіг, зменшувало частоту розвитку затяжних форм захворювання. Спостерігався позитивний вплив препарату на імунний статус, біохімічні показники, рівень простагландинів, циклічних нуклеотидів. Позитивні результати лікування гострих вірусних гепатитів амізоном вчені пов'язують з інтерфероноіндукуючим впливом, оскільки відомо, що ендogenous інтерферони беруть безпосередню участь у регенерації хромосом при впливі різних мутагенів, у тому числі вірусних [3]. Це підтверджується тим фактом, що у дітей, які отримували амізон у період ранньої реконвалесценції, титри сироваткового інтерферону були суттєво вищими, ніж у групі лікованих без його застосування [3; 25]. Противірусна дія амізону зумовлена активацією механізмів провірусного захисту внаслідок утворення ендogenous інтерферону, що затримує репродукцію збудника, а також усуває гальмівну роль імуноглобуліну на його синтез [2]. Лікування амізоном гострих вірусних інфекцій, у тому числі вірусних гепатитів А, А+Е сприяло збільшенню вмісту ендogenous інтерферону в 3–4 рази [2; 3; 25].

Порівняння результатів лікування амізоном і реафероном хворих на антигенпозитивні форми хронічних вірусних гепатитів В і С показало тотожність результатів за клінічною ефективністю, вмістом метаболітів ПОЛ, імунологічними параметрами, хоча за титром РНК HBV і особливо



ДНК HCV реферон дещо переважав ефект амізону. Тим же часом амізон виявляв більш виражений позитивний вплив на показники антиоксидантного захисту, мав кращу переносимість, менше побічних ефектів [26].

Виходячи зі значення печінки як фактора імунної системи, важливим є імуномодулюючий вплив амізону. Він проявляється стимулювальним впливом на фактори природної протиінфекційної резистентності і низку імунних показників: відбувається стимуляція функціональної активності Т-лімфоцитів, макрофагів, природних клітин-кілерів. Встановлено позитивний вплив амізону на більшість показників клітинного імунітету у хворих на вірусні, та на токсичні гепатити [3; 5; 25; 27]. Препарат виявився високоефективним при патології гепатобілярної системи вірусного і токсичного генезу на фоні пригнічення функціонування адаптаційних систем у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС [27]. У більшості хворих, лікованих амізоном, покращилися імунологічні показники: ліквідовано Т-лімфопенію, збільшилась кількість Т-хелперів порівняно з вихідним низьким їх рівнем, знизився вміст циркулюючих імунних комплексів, нормалізувався їх молекулярний склад. Одночасно з цим зменшувалася сенсibiliзація моноцитів периферичної крові до тканинних автоантигенів, що свідчило про зниження активності автоімунних реакцій.

Отримано підтвердження гепатопротекторної дії амізону в клінічних умовах при таких формах ураження печінки: гострі вірусні гепатити А і Е [3; 25]; антигенпозитивна форма хронічного гепатиту В і С [26; 29]; загострення хронічного токсичного гепатиту, спричиненого постійним контактом із шкідливими хімічними речовинами на виробництві та в побуті [5; 6]; хронічний токсичний

гепатит у вагітних жінок [18; 27]; загострення хронічного вірусного гепатиту у поєднанні з токсичним ураженням [30]; патологія гепатобілярної системи у хворих зі зниженням адаптаційних процесів [28].

При всіх формах печінкової патології встановлені чіткий клінічний ефект, позитивна динаміка показників ПОЛ та антиоксидантного захисту, цитолізу гепатоцитів і холестази, клітинного та гуморального імунітетів, параметрів пігментного, білкового і жирового обмінів, вмісту простаноїдів і циклічних нуклеотидів, фагоцитарної активності нейтрофілів.

Проведені експериментальні та клінічні дослідження гепатопротекторного впливу амізону, поки що нечисленні, дозволяють вважати цей препарат перспективним у терапії запальних уражень печінки. Гепатопротекторна дія амізону потребує подальшого вивчення з метою розробки нових схем лікування і дослідження механізмів його впливів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бухтіарова Т. А. Амізон — новий неопіоїдний анальгетик з протизапальними, жарознижуючими та інтерферогенними властивостями // Ліки. — 1997. — № 3. — С. 69-71.
2. Сучасний нестероїдний протизапальний засіб та індуктор інтерферону амізон: перспективи застосування / Т. А. Бухтіарова, В. П. Даниленко, В. С. Хоменко та ін. // Укр. мед. часопис. — 2003. — Т. 1 (33). — С. 72-74.
3. Вирусные гепатиты А и Е у детей / А. Ф. Фролов, И. С. Гайдаш, В. М. Фролов, И. В. Лоскутова. — К.; Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1996. — 219 с.
4. Левицький Є. З чим прийшли у нове століття? // Вісник фармакол. і фармації. — 2001. — № 9. — С. 10-15.
5. Ефективність амізону в лікуванні хворих на хронічний токсичний гепатит та його імунокоригуюча дія / В. М. Фролов, А. М. Віннікова, В. О. Терьошин, Д. Е. Кислюк // Врач. дело. — 2001. — № 3. — С. 135-138.
6. Ефективність нового українського препарату «Амізон» при хронічному токсичному гепатиті та

його вплив на показники пероксидації ліпідів і системи антиоксидантного захисту / В. М. Фролов, В. О. Терьошин, Т. А. Бухтіарова та ін. // Ліки. — 2000. — № 5. — С. 3-6.

7. Антиокислювальна та антирадикальна активність амізону, ацетилсаліцилової кислоти та ортофену / Ю. І. Губський, Г. Г. Горюшко, Т. М. Курапова та ін. // Там же. — 1999. — № 3-4. — С. 55-58.

8. Вікторов О. П., Порохняк Л. А. Побічний вплив ліків на печінку // Там же. — 1996. — № 1. — С. 3-11.

9. Скакун Н. П., Шманько В. В., Охримович Л. М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. — Тернополь: Збруч, 1995. — 189 с.

10. Dierkes-Glolsch A., Schafer R., Mohr H. Asymptomatic diclofenac induced acute hepatitis // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2000. — N 125. — P. 798-800.

11. Barbare J. C., Imbert A., Benkirane A. Hepatotoxicity of medications // Presse Med. — 2001. — N 30 (14). — P. 673-676.

12. Bareille M. P., Montastruc J. L., Lapeyre-Mestre M. Liver damage and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: case non-case study in the French Pharmacovigilance Database // Therapie. — 2001. — N 56 (1). — P. 51-55.

13. Дрогозов С. М., Яковлева Л. В., Зупанец І. А. О гепатотропных свойствах нестероидных противовоспалительных средств // Фармакол. и токсикология. — 1989. — Т. 52, № 6. — С. 76-79.

14. Взаємодія нових похідних піридинкарбонових кислот із ізольованими фракціями ядерного хроматину клітин печінки інтактних та отруєних тетрахлорметаном щурів / Ю. І. Губський, Є. Л. Левицький, Г. Г. Горюшко та ін. // Совр. проблемы токсикологии. — 2002. — № 2. — С. 26-33.

15. Губський Ю. І. Коррекция химического поражения печени. — К.: Здоров'я, 1989. — 168 с.

16. Fecher J., Lengyel G., Blazovic S. Oxidative stress in the liver and biliary tract diseases // Scand. J. of Gastroenter. — 1998. — N 33 (228). — P. 38-46.

17. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury // J. Hepatol. — 2000. — N 32 (1). — P. 39-47.

18. Терьошин В. О. Вплив амізону на рівень простаноїдів та динаміку деяких біохімічних показників у жінок, хворих на хронічний токсичний гепатит // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: 36. наук. праць. — К.; Луганськ; Харків, 1998. — Вип. 6 (20). — С. 156-172.



19. Голубєва М. Г. Особливості впливу амізону на перебіг гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів // *Матеріали наук.-практ. конференції «Ліки — людині»*. — Т. XVII, № 3. — Харків, 2002. — С. 138-140.

20. Сейфулла Р. Д., Борисова И. Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов // *Фармакол. и токсикология*. — 1990. — Т. 53, № 6. — С. 3-10.

21. Голубєва М. Г., Гудивок Я. С. Дозозалежний вплив амізону на деякі біохімічні показники у тварин з гострим експериментальним гепатитом // *Матеріали наук.-практ. конференції «Ліки — людині»*. — Т. XVII, № 3. — Харків, 2002. — С. 9-10.

22. Подплетня О. А. Дозозалежний вплив ненаркотичного анальгетика амізону на процеси переокиснення ліпідів в утвореннях головного мозку щурів // *Ліки*. — 1999. — № 5-6. — С. 105-108.

23. Возианова Ж. И. Вирусные гепатиты // *Лікування та діагностика*. — 1997. — № 2. — С. 39-43.

24. Hoofnagle J. H. Therapy of Hepatitis // *Digestion*. — Vol. 59, N 5. — P. 563-578.

25. Фролов А. Ф., Фролов В. М., Терьошин В. О. Порівняльна оцінка ефективності антралю та амізону у хворих на вірусні гепатити // *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*: Зб. наук. праць. — К.; Луганськ; Харків, 2000. — Вип. 5 (31). — С. 250-260.

26. Комінко Л. В. Порівняльні результати лікування амізоном і рефероном хворих на хронічний вірусний гепатит В і С з ураженням нирок // *Лікар. справа*. — 2003. — № 2. — С. 81-84.

27. Терьошин В. О. Ефективність амізону в комплексній терапії хронічних гепатитів у жінок та його

вплив на імунологічні показники // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*: Зб. наук. праць. — К.; Луганськ; Харків, 1998. — Вип. 4 (18). — С. 217-227.

28. Иванова Л. Н. Эффективность использования амизона и антраля у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с гепатобилиарной патологией и их влияние на метаболические показатели // *Там же*. — К.; Луганськ; Харків, 2000. — Вип. 2 (28). — С. 184-191.

29. Родіонов В. Хронічний гепатит у дітей // *Вісн. фармакол. та фармації*. — 2001. — № 3-4. — С. 40-43.

30. *Ефективність нових українських препаратів антралю та амізону в лікуванні хронічних гепатитів* / В. М. Фролов, В. О. Терьошин, Ю. Г. Пустовий, А. М. Віннікова // *Інфекц. хвороби*. — 2002. — № 1. — С. 28-33.

УДК 618.3-06-08;612.014.46

В. Ф. Нагорна, М. З. Мухтожова

## КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ГЕСТОЗІ

Одеський державний медичний університет

Незважаючи на високий рівень медичних технологій, пізній гестоз досі залишається однією з провідних причин материнської смертності і становить в її структурі 20–25 %, а перинатальна смертність при гестозі в 3–4 рази вища, ніж у здорових жінок [1].

Нез'ясованість етіології, відсутність єдиної точки зору на патогенез, непередбачуваність клінічного перебігу — головні причини того, що пізній гестоз був і залишається найбільш тяжким ускладненням вагітності.

Для з'ясування причин розвитку пізнього гестозу запропоновано значну кількість різноманітних теорій, частіше суперечливих. Після численних досліджень актуальними сьогодні залишилися чотири теорії: плацентарної ішемії; токсичного впливу ліпопротеїнів дуже низької щільності; імунної

дизадаптації і теорія генетичної схильності. Найбільш доведеною вважається теорія плацентарної ішемії. Згідно з основним її положенням, важливу роль у виникненні гестозу відіграє порушення плацентарного кровотоку, що призводить до формування плацентарної недостатності [2].

До порушень плацентарного кровотоку належать: 1) порушення маткового кровотоку, що проявляється зменшенням припливу крові до плаценти внаслідок гіпотонії у матері (гіпотонія вагітних, синдром стиснення нижньої порожнистої вени), або спазм маткових судин (гіпертензія), або утруднення венозного відтоку (тривале скорочення матки, набряковий синдром); 2) такі плацентарні фактори, як інфаркти, відшарування частини плаценти, її набряк; 3) порушення капілярного кровотоку у ворсинах хо-

ріона (порушення дозрівання ворсин, внутрішньоутробне інфікування, дія тератогенних факторів); 4) зміна реологічних і коагуляційних властивостей крові матері та плода [3].

Причинами патології плаценти можуть бути ендогенні та екзогенні фактори. До перших належать порушення формування плаценти, при цьому первинно може розвинути судинна або ферментативна недостатність.

Екзогенними факторами, як правило, є порушення матково-плацентарного кровообігу [4].

За клініко-морфологічними ознаками розрізняють первинну та вторинну плацентарну недостатність. Первинна виникає при формуванні плаценти у період імплантації, раннього ембріогенезу і плаценталізації під впливом різноманітних факторів (генетичні, ендокринні,

