

МОТОРНА АКТИВНІСТЬ ШЛУНКУ ЩУРІВ ПІСЛЯ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ ОМЕПРАЗОЛУ ТА ПАНТОПРАЗОЛУ

Макарчук В.В.

Полтавський національний педагогічний університет імені В. Г. Короленка

Науковий керівник – Пилипенко С.В., доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри біології та основ здоров'я людини Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка

Кислотозалежні захворювання часто вимагають тривалого медикаментозного лікування, і пацієнти, постійно приймають інгібітори протонної помпи (ІПП), що в свою чергу пригнічуючи захисну дію гідрохлоридної кислоти призводить до гіпергастринемії та дисбіозу.

Як пролонгована гіпергастринемія, так і дисбіоз можуть перешкоджати моторно-евакуаторній функції травного тракту, що, у свою чергу, посилює розвиток хронічного запального процесу і має визначальну роль у розвитку пухлин.

При рН нижче 4 шлунковий сік справляє сильну бактерицидну дію, убиваючи екзогенні бактерії введені в шлунок, як правило, упродовж 15 хвилин.

Бактерицидний ефект соку зменшується при рН вище 4,0. Зростання внутрішньошлункового рН понад 4 з будь-якої причини призводить до надмірного бактеріального росту в усіх відділах травного тракту.

Інгібітори протонної помпи (ІПП) є найбільш ефективними засобами для пригнічення секреції гідрохлоридної кислоти (НСІ) паріетальними клітинами шлунку. Основною перевагою даного класу препаратів є блокування кінцевого етапу секреції кислоти, а саме блокада ключового ферменту синтезу НСІ H^+/K^+-ATP ази, на відміну від вище вказаних препаратів, які впливають на інші механізми виділення НСІ. Це пояснює ведуче місце інгібіторів протонної помпи в терапії таких захворювань як виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки, хронічний рефлюкс-езофагіт, гострий панкреатит, функціональна та недосліджена диспепсія синдром Золлінгера – Еллісона та інших більш рідкісних кислотозалежних захворювань.

ІПП є обов'язковим компонентом ерадикаційної терапії інфекції *Helicobacter pylori* і застосовуються для профілактики і лікування НПЗП-гастропатій.

На сьогодні великою популярністю у гастроентерологів користується омепразол та лансопразол, які відносяться до інгібіторів протонної помпи (ІПП) 1-го покоління, а також пантопразол та рабепразол (ІПП) 2-го покоління. Порівняно з омепразолом, езомепразолом та рабепразолом, пантопразол має кращу біодоступність, яка не змінюється після першого та повторного прийомів. Пантопразол є препаратом з максимальною рН-селективністю,

володіє тканинною селективністю щодо парієтальних клітин шлунку. рН-селективність визначає прицільність дії ІПП в кислому середовищі шлунку. Пантопразол – повільно активується в діапазоні рН 1,0-3,0 (найбільш рН-селективний ІПП), омепразол, лансопразол – активується в діапазоні рН 1,0-4,0, рабепразол – швидко активується в діапазоні рН 1,0-5,0 (найменш рН-селективний), може пошкоджувати лізосоми неспецифічної імунної системи і протонні помпи інших органів, справляти небажані побочні ефекти.

Таким чином інгібітори протонної помпи, що активуються при кислих значеннях рН (<3) (пантопразол), мають самий високий профіль безпечності. В той же час ІПП, що активуються при більш високих значеннях рН (≥ 3), можуть блокувати протонні помпи, локалізовані поза шлунком (наприклад, фагоцитів, остеокластів) і викликати серйозні побічні ефекти. [62].

Пантопразол найменше пригнічує функцію CYP2C19, особливо порівняно з лансопразолом, а також з омепразолом, езомепразолом та рабепразолом. Як наслідок найменшого пригнічення пантопразолом функції CYP2C19, він має найменший потенціал взаємодії з іншими препаратами (діазепам, варфарин, еуфілін та ін.), детоксикація яких здійснюється за участю CYP2C19, що досить важливо під час лікування людей похилого віку і хворих з супутніми захворюваннями, яким протягом цього часу можуть знадобитися також інші лікарські препарати. Омепразол порівняно з пантопразолом значно інгібує ізоферменти CYP3A4 та CYP2C19, які характеризуються широкою індивідуальною генетично зумовленою варіабельністю активності. Пантопразол на відміну від омепразолу та езомепразолу майже не взаємодіє із системою цитохрому P450.

Метою роботи було порівняти вплив тривалого прийому блокаторів протонної помпи омепразолу та пантопразолу на моторну активність шлунку у щурів.

Дослідження проведені на 60 білих нелінійних щурах-самцях вагою 160-180 г, які рандомізовано були розділені на три групи по 10 тварин в кожній. Контролем (перша група) слугували щурі, яким упродовж 28 днів внутрішньочеревинно (в/о) вводили 0,2 мл води для ін'єкцій. Другій групі щурів один раз на добу протягом 28 днів вводили омепразол (ОМ) в дозі 14 мг/кг (виробництва «Sigma-Aldrich», США), який був розчинений в 0,2 мл води для ін'єкцій. Щурам третьої групи один раз на добу протягом 28 днів вводили пантопразол (П) в дозі 0,57 мг/кг («Улсепан» виробництва «World Medicine», Великобританія), розчинений в 0,2 мл води для ін'єкцій. Гастрин визначали радіоімуннологічним методом із використанням аналітичного набору фірми «MP Biomedicals, LLC» (США).

Аналіз видового та кількісного складу мікрофлори слизової оболонки шлунку проводили шляхом висіву 1 мл з 10-кратного розведення кожного зразку слизової оболонки шлунку на диференційно-діагностичні середовища: Ендо, Плоскірева, ВСА для виявлення патогенних ентеробактерій, жовтково-сольовий агар, середовище Сабуро для визначення стафілококів та грибів,

середовище Ендо і цитрат Симонса для визначення кишкової палички та умовно-патогенних ентеробактерій; 5% кров'яний агар та середовище Ендо для визначення ентерококів; середовище Блаурока для біфідобактерій та середовище MRS для лактобацил.

Через день після останнього введення препаратів у щурів реєстрували моторну активність шлунку. Тварин брали в дослід натще через 12 годин після останнього прийому їжі. Щурів наркотизували уретаном (1,1 г/кг, в/о).

Моторну активність шлунку досліджували баланографічним методом. Виділення актоміозину гладеньких м'язів шлунку проводили за модифікованою методикою [Sobieszek A.], за якою використання детергенту мембран, 1% розчину тритону X-100, усуває домішки мітохондріальних, сарколемальних і ретикуло-сарколемальних мембран.

Встановлено, що через 28 днів введення омепразолу концентрація гастрину в сироватці крові зростала в 3,1 рази ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Через добу після останньої ін'єкції щурам пантопразолу концентрація гастрину в сироватці крові збільшувалася в 1,6 рази ($p < 0,01$) порівняно з контролем. Ефект пантопразолу на збільшення гастрину був слабшим у 2 рази ($p < 0,01$) в порівнянні з омепразолом.

Після 28 днів пригнічення секреції HCl в шлунку щурів якісний і кількісний склад мікрофлори шлунку зазнавав змін як у першій так і в другій піддослідних групах.

Блокада протонної помпи омепразолом більш виражено усувала дію бактерицидного фактору – гідрохлоридної кислоти на мікроорганізми в порівнянні з пантопразолом і створювала оптимальний рН для росту і розмноження умовно-патогенної мікрофлори та суттєво знижувала резистентність слизової оболонки шлунку до колонізації мікроорганізмами.

У щурів контрольної групи частота спонтанних скорочень в шлунку складала 3 скорочення в хвилину, середня амплітуда цих скорочень була $4,62 \pm 0,03$ см вод. ст. а індекс моторної активності дорівнював $676,8 \pm 10,2$ ум. од.

Введення карбахоліну щурам контрольної групи стимулювало виражену скорочувальну реакцію шлунку, яка на фоні незміненої частоти скорочень характеризувалась зростанням амплітуди скорочень та індексу моторної активності до $14,09 \pm 0,15$ см вод. ст. і $1284,6 \pm 13,0$ ум. од./хв., відповідно.

Після 28-денного введення омепразолу і пантопразолу частота спонтанних скорочень у шлунку не змінилася. У той же час амплітуда спонтанних скорочень зменшилася відповідно на 79,7% ($p < 0,01$) і 70,3% ($p < 0,01$), порівняно з контролем. Хоча різниця між ефектами омепразолу та пантопразолу після 28 днів введення була незначною (9,4%), вона була статистично достовірною ($p < 0,05$). Індекс спонтанної рухової активності шлунку після 28 днів прийому омепразолу був на 10,3% ($p < 0,05$) нижче контрольного. Через 28 днів введення пантопразолу індекс спонтанної рухової активності статистично достовірно відрізнявся від показника контролю.

Більш вираженим виявився ефект блокаторів протонної помпи на рухову активність шлунку після стимуляції карбахоліном. Амплітуда стимульованих карбахоліном скорочень в шлунку після 28 днів застосування омепразолу зменшилася на 64,5% ($p < 0,01$), а після 28 днів введення пантопразолу - на 36,9% ($p > 0,05$). Таким чином, вплив пантопразолу на амплітуду стимульованих скорочень у шлунку в 1,75 рази ($p < 0,05$) слабший, ніж омепразолу. Під впливом омепразолу та пантопразолу показник спонтанної рухової активності шлунку, стимульованого карбахоліном, знизився на 36,8% ($p < 0,05$) і 19,8% ($p < 0,05$) відповідно.

Негативний вплив пантопразолу на індекс стимульованої моторики шлунку був в 1,9 рази ($p < 0,05$) слабшим, ніж ефект омепразолу.

Тривале введення омепразолу суттєво вплинуло на активність АТФази актоміозину гладких м'язів шлунку: активність Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФази та K^+ (EGTA) -АТФази актоміозину гладеньких м'язів шлунку знизилася на 61% ($p < 0,05$) та 23% ($p < 0,05$) відповідно у порівнянні з контролем. Через 28 днів введення пантопразолу Mg^{2+} , Ca^{2+} - АТФази і K^+ (EGTA) -АТФазної активності актоміозину гладеньких м'язів шлунку зменшилося на 33% ($p < 0,05$) і 11% ($p > 0,05$). у порівнянні з контролем.

Висновки:

1. Після 28 днів введення омепразолу і пантопразолу концентрація гастрину в сироватці крові зростала в 3,1 ($p < 0,01$) і 1,6 разів ($p < 0,01$), відповідно, порівняно з контролем.

2. Пригнічення шлункової секреції гідрохлоридної кислоти у щурів омепразолом упродовж 28-ми днів приводило до розвитку дисбактеріозу в шлунку.

3. Пригнічення шлункової секреції гідрохлоридної кислоти у щурів пантопразолом упродовж 28-ми днів в меншій мірі призводило до мікробіологічних зрушень в шлунку в порівнянні з групою якій вводили омепразол.

4. Тривале інгібування секреції шлункової кислоти блокаторами протонної помпи призводить до зниження спонтанної і стимульованої моторики шлунку, що проявляється в зміні функціонального стану гладенької мускулатури шлунку. У той же час негативний ефект пантопразолу був слабшим, ніж ефект омепразолу. Тому для тривалого введення блокаторів протонної помпи, наприклад, при хронічному рефлюкс-езофагіті, доцільно призначати пантопразол.