



С.Ю. Штриголь

Національний фармацевтичний університет, Харків

Експериментальний аналіз впливу адсорбувальних препаратів на гостре отруєння стрихніном

Ключові слова

«Фосфалюгель», «Смекта», активоване вугілля, стрихнін, судоми.

Антацидні препарати, які швидко усувають печію та біль при кислотозалежних захворюваннях, є широкоживаними. Проте спектр їхньої фармакодинаміки не обмежується кислотно-нейтралізаційним ефектом. Деякі з антацидів, зокрема «Фосфалюгель», здатні чинити також адсорбувальний, обволікальний та цитопротективний ефекти [1, 2]. Наявність адсорбувального ефекту робить доцільним застосування таких антацидів при отруєнні, проте інформації щодо їх ефективності при інтоксикаціях бракує.

Мета роботи — порівняти ефективність антацидного препарату «Фосфалюгель» та двох ентеросорбентів («Смекти» та активованого вугілля) при тяжкому гострому отруєнні алкалоїдом стрихніном.

Вибір препаратів зумовлений їх фармакологічними властивостями. Активоване вугілля — це класичний ентеросорбент, показаннями до застосування якого є диспепсія, метеоризм, харчові інтоксикації, отруєння алкалоїдами, солями важких металів тощо [4]. Діосмектит («Смекта») — ентеросорбент, який містить природний діоктаедричний смектит, котрий адсорбує та виводить токсини, віруси, бактерії, а також має обволікальну дію. Показаннями до його застосування є симптоматичне лікування гострої та хронічної діареї, запальні захворювання шлунка та кишечника [5]. «Фосфалюгель» — збалансований гель алюмінію фосфату, сорбітолу, агар-агару та пектину — монокомпонентний антацидний препарат, який, окрім кислотонейтралізаційного, має обволікальні, адсорбувальні та цитопротективні властивості. Застосовується при кислотозалежних захворюваннях шлунково-кишкового тракту

(ШКТ), шлунково-кишкових розладах, спричинених інтоксикаціями, інфекціями [1, 2, 6]. Стрихнін є судомною отрутою, наявність або відсутність ефекту якої добре верифікується при спостереженні за тваринами.

Матеріали та методи

Досліди виконано на 30 білих щурах-самцях з масою тіла 230–280 г, які за добу до експерименту були позбавлені їжі. Гостре отруєння спричиняли стрихніну нітратом, який вводили у вигляді водного розчину у шлунок крізь зонд. На першому етапі дослідження підбирали дозу стрихніну. За даними літератури, його ЛД₅₀ для щурів при оральному введенні варіює у широких межах — від 2,2 до 16,0 мг/кг [8–10]. Як показали результати попереднього дослідження на 6 щурах, у дозі 5 мг/кг стрихнін спричиняв лише здригання у 66,7 % тварини, тому для основного експерименту обрано дозу 15 мг/кг. Її вводили в 1,0–1,5 мл дистильованої води через 10 хв після досліджуваних препаратів. Алюмінію фосфату гель («Фосфалюгель», Astellas, Франція), діосмектит («Смекта», Beaufour Ipsen Pharma, Франція) та активоване вугілля (ТОВ «Славія-2000», Україна) вводили крізь товстий зонд у шлунок у дозі 500 мг/кг у 1–2 мл води. Таблетки активованого вугілля попередньо розтирали до порошкоподібного стану.

Кожного щура після введення стрихніну поміщали в окрему клітку. Безперервно спостерігали за станом тварин, реєструючи такі показники: латентний період судом, кількість пароксизмів тяжкістю 3 бали та більше, загальну тривалість життя щурів. Судомні реакції оцінювали за

Таблиця 1. Вплив активованого вугілля, «Смекти» та «Фосфалогель» при експериментальному отруєнні стрихніном

Показник	Контроль (стрихнін, 15 мг/кг)	Активоване вугілля (500 мг/кг) + стрихнін	«Смекта» (500 мг/кг) + стрихнін	«Фосфалогель» (500 мг/кг) + стрихнін
Кількість тварин	6	6	6	6
Латентний період здригання, хв	10,2 ± 2,3	8,0 ± 1,4	15,0 ± 0,7	16,0 ± 0*
Латентний період клоніко-тонічних судом, хв	11,5 ± 2,8	14,0 ± 11,3	15,0 ± 0	20,0 ± 0*
Кількість клоніко-тонічних судом на 1 щура	1,5 ± 0,3	0,3 ± 0,3*	0,8 ± 0,7	0,5 ± 0,3*
Кількість тварин із судомами, %: клонічними тонічними	100,0 83,3	33,3* 33,3*	16,7* 16,7*	16,7* 16,7*
Кількість тварин без судомної активності, %	0	33,3*	50,0*	83,3*#
Середня тяжкість судом, бали	5,3 ± 0,5	2,3 ± 1,0*	1,3 ± 1,0*	1,0 ± 1,0*
Час загибелі, хв	13,3 ± 3,2	15,0 ± 11,3	125 ± 0*	331 ± 0*#
Летальність, %	83,3	33,3*	16,7*	16,7*

Примітка. * Різниця щодо показників контролю статистично значуща ($p < 0,05$).

Різниця щодо показників тварин, яким вводили активоване вугілля, статистично значуща ($p < 0,05$).

6-бальною шкалою: 1 — здригання голови чи окремих м'язів, 2 — маневний «дикий» біг, 3 — клонічні судоми, 4 — клоніко-тонічні судоми з падінням тварини набік, 5 — тонічна екстензія, 6 — тонічна екстензія та смерть тварини [7].

Для статистичного оброблення отриманих даних використовували t-критерій Стьюдента у разі обліку результатів у вигляді «середнє ± стандартна похибка середньої» та кутове перетворення Фішера при обліку в альтернативній формі.

Результати та обговорення

У всіх щурів контрольної групи стрихнін (15 мг/кг) протягом 6,5–20,0 хв спричиняв здригання, яке швидко переростало в тяжкі клонічні або клоніко-тонічні судоми (табл. 1).

У 5 із 6 контрольних щурів (83,3 %) швидко виникла тонічна екстензія, яка призвела до загибелі через 11–20 хв після введення алкалоїду. Вижила лише одна тварина, в якій не було тонічних судом.

Усі досліджувані препарати суттєво зменшили інтенсивність судом та летальність (див. табл. 1). Активоване вугілля виявилось найменш ефективним: клоніко-тонічні судоми виникли у 2 щурів із 6, що спричинило загибель. Кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 тварину зменшилась у 5 разів. У 2 (33,3 %) щурів не було жодних виявів судомної активності, навіть здригань.

Діоктаедричний смектит та особливо алюмінію фосфату гель сприяли більшому зменшенню виявів отруєння (див. табл. 1). Тяжкі клоніко-тонічні судоми виникли лише в 1 тварини з кожної групи, що завершилося загибеллю. На відміну від групи, де використовували активоване

вугілля, в якій вже перший судомний напад стрімко розвивався від здригання до смертельної тонічної екстензії (6 балів), щур з групи, де використовували діоктаедричний смектит, пережив 3 клонічних напади тяжкістю 3 бали, а щур з групи, де використовували алюмінію фосфату гель, — 1 тонічний пароксизм (5 балів) та 1 клоніко-тонічний із боковим положенням (4 бали). Смертельний судомний напад у одного щура у кожній групі розвинувся через значний інтервал часу після припинення попередніх пароксизмів. Зросла кількість тварин без жодних виявів судомної активності (на тлі алюмінію фосфату гелю — до 83,3 % ($p < 0,05$ відносно контролю), у групі з використанням діоктаедричного смектиту здригання спостерігали у 50 % щурів).

Запобігання судомам та летальності зумовлено фармакокінетичною взаємодією стрихніну з кожним з досліджуваних препаратів, які не всмоктуються у ШКТ. Порівняння отриманих нами результатів з даними літератури (табл. 2) виявило, що протисудомні властивості корелюють з адсорбувальною здатністю цих засобів.

Алюмінію фосфату гель при смертельному отруєнні стрихніном має максимальний захисний

Таблиця 2. Питома поверхня часточок різних препаратів з адсорбувальними властивостями

Препарат	Питома поверхня, м ² /г
«Фосфалогель» [2]	1000
«Смекта» [3]	100
Активоване вугілля [3]	1,5–2,0

ефект. Це добре узгоджується з даними про найбільшу питому поверхню міцел гелю (див. табл. 2), який містить фосфат алюмінію, гель агару та пектин (1 г — 1000 м²). Це, ймовірно, забезпечує велику сорбційну ємність та інтенсивну адсорбцію алкалоїду. Незначна частина алюмінію фосфату гель преципітується в кишечнику у вигляді оксидів та нерозчинних карбонатів, що посилює його адсорбувальну дію [2]. Часточки діоктаедричного смектиту, який за ефективністю дещо поступається алюмінію фосфату гелю, мають меншу питому поверхню. Найменший захисний ефект активованого вугілля при отруєнні стрихніном відповідає найменшій питомій поверхні часточок (див. табл. 2).

Результати дослідження свідчать, що антацидний препарат «Фосфалюгель» володіє потужни-

ми адсорбувальними властивостями, за якими не лише не поступається, а й дещо переважає класичні препарати ентеросорбентів — діоктаедричний смектит та особливо активоване вугілля.

Висновки

У дослідах на щурах алюмінію фосфату гель («Фосфалюгель», 500 мг/кг) ефективно запобігає резорбтивній дії стрихніну (15 мг/кг), про що свідчить зменшення судом та летальності тварин. За ефективністю препарат не лише не поступається, а й дещо переважає ентеросорбенти — діоктаедричний смектит («Смекту») та активоване вугілля.

Механізм захисного ефекту пов'язаний з адсорбувальними властивостями досліджуваних препаратів.

Список літератури

1. Васильев Ю.В. Антацидные препараты в современной терапии заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта // *Consilium medicum*.— 2003.— Т. 5, № 7.— Режим доступу: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/03_07c/3.shtml.
2. Васильев Ю.В. Современные антацидные препараты в гастроэнтерологической практике // *Лечащий врач*.— 2004.— № 4.— Режим доступу: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/1718>.
3. Гаев П.А. Энтеросорбент «Полисорб МП» — свойства, области применения (информационное сообщение).— Режим доступу: <http://www.publicat.ru/read.php?pid=354>.
4. Компендиум 2007 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова: В 2 т.— К.: Морион, 2007.— Т. 2.— С. 236—237.
5. Компендиум 2007 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова: В 2 т.— К.: Морион, 2007.— Т. 2.— С. 1313—1314.
6. Компендиум 2007 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова: В 2 т.— К.: Морион, 2007.— Т. 2.— С. 1577—1578.
7. Штрыголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах.— Х.: Авеста-ВЛТ, 2007.— 360 с.
8. Bennett S.M. Rodenticides. Strychnine.— 2012.— Режим доступу: [http://www.the-piedpiper.co.uk/th15\(f\).htm](http://www.the-piedpiper.co.uk/th15(f).htm).
9. Spector W.S. Handbook of Toxicology.— Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1956.— Vol. 1.— P. 286.
10. Ward J.C., Crabtree D.G. Strychnine X. Comparative accuracies of stomach tube and intraperitoneal injection methods of bioassay // *J. Am. Pharm. Assoc.*— 2006.— Vol. 31, N 4.— P. 113—115.

С.Ю. Штрыголь

Экспериментальный анализ влияния адсорбирующих препаратов на острое отравление стрихнином

Исследовано влияние активированного угля, «Смекты» и «Фосфалюгеля» на течение экспериментально-го острого отравления стрихнином.

Материалы и методы. Опыты выполнены на белых крысах. Острое отравление вызывали конвульсантом стрихнина нитратом, который вводили в желудок в дозе 15 мг/кг. Препараты «Фосфалюгель», «Смекта» и измельченный активированный уголь вводили в желудок в дозе 500 мг/кг в 1—2 мл воды. Критериями эффективности адсорбирующих препаратов служили тяжесть судорог и летальность.

Результаты и обсуждение. Установлено, что наибольший защитный эффект оказывает «Фосфалюгель», которому несколько уступают «Смекта» и в большей степени — активированный уголь. Предупреждение судорожного эффекта стрихнина обусловлено фармакокинетическим взаимодействием с исследуемыми препаратами за счет адсорбирующих свойств последних.

Выводы. Адсорбирующие препараты, особенно «Фосфалюгель», являются эффективными антидотами при отравлении алкалоидом стрихнином.

S.Yu. Shtrygol

Experimental analysis of the effects of the adsorptive medicinal products on the acute strychnine poisoning

The study has been held to detect the effects of the activated charcoal, Smecta and Fosfalyugel on the course of experimental acute strychnine poisoning.

Materials and methods. The experiments were performed on white rats. Acute poisoning was caused by convulsant strychnine nitrate, which is administered into the stomach in a dose of 15 mg/kg. 10 min before strychnine preparations Fosfalyugel, Smecta and shredded activated charcoal were administered into the stomach in a dose of 500 mg/kg in 1–2 ml of water. Criteria of efficiency of absorbent medicines were the severity of seizures and lethality.

Results and discussion. It has been established that Fosfalyugel had the maximal protective effect, and the effect of activated charcoal was minimal. Prevention of strychnine convulsive effects has been stipulated by pharmacokinetic interaction of the investigated products due to their adsorptive properties.

Conclusions. Absorbent medicines, especially Fosfalyugel are the effective antidotes in poisoning with strychnine alkaloid. □

Контактна інформація

Штриголь Сергій Юрійович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, НФУ, кафедра фармакології
Тел. (57) 706-30-69 E-mail: shtrygol@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 17 січня 2013 р.