

Zakład Histologii i Embriologii. Instytut Biologiczno-Morfologiczny. Akademia Medyczna
w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Józef Staszyc

Barbara CISZEWSKA-POPIOŁEK

Wpływ niektórych leków przeciwbólowych na odczyny histochemiczne w błonie śluzowej żołądka

Влияние некоторых болеутоляющих лекарств на гистохимические реакции
слизистой оболочки желудка

The Effect of some Analgesic Drugs on Histochemical Reactions in the Gastric
Mucosa of the Rat

Zwalczanie bólu w wielu chorobach jest sprawą istotną w przebiegu dalszego leczenia. Kwas mefenaminowy jest jednym ze skuteczniej działających przeciwbólowo niesterydowych leków przeciwzapalnych (4). Polskim odpowiednikiem preparatu CI-473, stosowanego po raz pierwszy przez Winderę (9), jest Mefacit. Jest to pochodna kwasu antranilinowego. Tabletkę leku zawiera 0,25 g *acidum N (2,3-xylilo)-antranilicum*. Jego działanie występuje w czasie 1—2 godz. po doustnym podaniu i utrzymuje się w ciągu 6 godz. Dzięki równoczesnemu działaniu przeciwzapalnemu i przeciwgorączkowemu chętnie stosowany jest w chorobach zapalnych i zwyrodnieniowych narządu ruchu, jak też w zwalczaniu odczynów bólowych towarzyszących chorobom wewnętrznym (3, 6). Ponieważ jedyną drogą podawania leku jest stosowanie doustne, a przy dużych dawkach mogą występować zaburzenia żołądkowo-jelitowe i krwawienia, postanowiono w naszej pracy przebadać wpływ leku na układ enzymatyczny błony śluzowej żołądka.

MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Badania przeprowadzono na 20 samicach szczurów białych ciężaru ok. 200 g z hodowli własnej Zakładu. Zwierzęta przebywały na standardowej diecie. Podzielono je na grupy: kontrolną oraz 3 doświadczalne. Szczurom doświadczalnym podawano codziennie na czczo przy pomocy sondy żołądkowej kwas mefenaminowy produkcji Pabianickich Zakładów Farmaceutycznych „Polfa” pod nazwą Mefacit.

Grupie I doświadczalnej w dawce 30 mg/kg c.c. w ciągu 3 tygodni.

Grupie II doświadczalnej w dawce 150 mg/kg c.c. w czasie 1 tygodnia.

Grupie III doświadczalnej w dawce 150 mg/kg c.c. przez 13 tygodni.

Do badań pobierano wycinki błony śluzowej z dna żołądka. Pobrany materiał utrwalano w zimnym płynie Bakera, krojono na mikrotomie mrożeniowym na skrawki grubości 10 μm . Metodami histochemicznymi wykrywano w skrawkach obecność enzymów hydrolitycznych: adenozynotrójfosfatazy, 5-nukleotydazy, pirofosfatazy tiaminowej, fosfatazy zasadowej i fosfatazy kwaśnej. Preparaty przeglądowe barwiono hematoksyliną i eozyną.

BADANIA WŁASNE

Grupa kontrolna

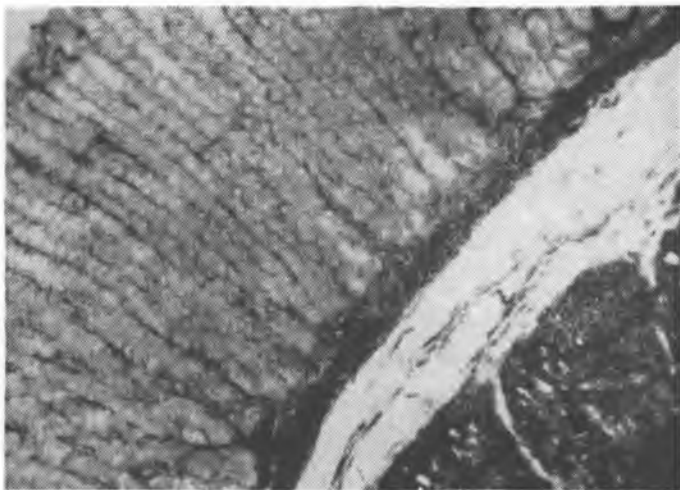
Dodatni odczyn na adenozynotrójfosfatazę obserwowano w naczyniach włosowatych, błonach komórkowych oraz słaby drobnoziarnisty w cytoplazmie (ryc. 1). Drobnoziarnisty odczyn na 5-nukleotydazę rozmieszczony był równomiernie we wszystkich komórkach gruczołowych. Większą intensywność reakcji na ten enzym obserwowano w nabłonku wyścielejającym dołki żołądkowe. Aktywność pirofosfatazy tiaminowej była duża w naczyniach krwionośnych, w komórkach obserwowano odczyn drobnoziarnisty (ryc. 2). Odczyn na fosfatazę zasadową stwierdzono tylko w śródbłonkach naczyń włosowatych oplatających gruczoły żołądkowe. Reakcja na fosfatazę kwaśną występowała w postaci ziarnistej w cytoplazmie komórek okładzinowych szyjki, trzonu i dna, a także w komórkach wyścielejających dołki żołądkowe. W pozostałych komórkach odczyn był słabszy.

Grupa I doświadczalna

Podawano 30 mg/kg c.c. przez 3 tygodnie. Aktywność i rozmieszczenie wszystkich badanych enzymów były podobne jak w materiale kontrolnym.

Grupa II doświadczalna

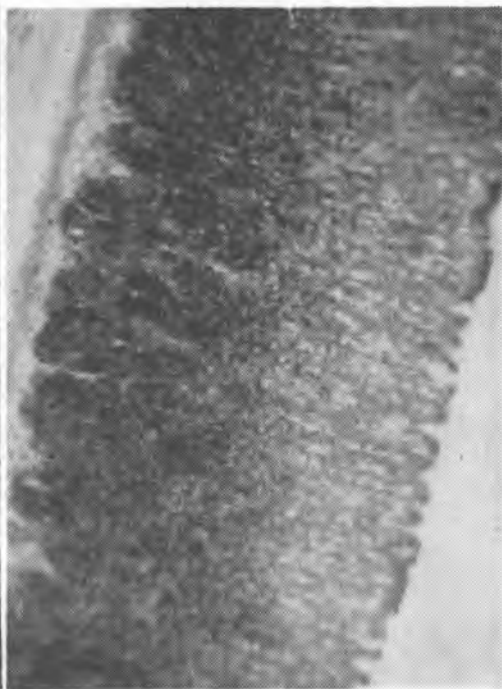
Podawano 150 mg/kg c.c. przez 1 tydzień. Zwiększyła się nieznacznie aktywność adenozynotrójfosfatazy w cytoplazmie komórek tworzących trzon i dno gruczołów. Nie zmieniła się intensywność odczynu na pirofosfatazę tiaminową, fosfatazę zasadową i 5-nukleotydazę. Zaobserwowano natomiast przesunięcie reakcji na fosfatazę kwaśną w kierunku dolnej połowy gruczołów (ryc. 3).



Ryc. 1



Ryc. 2



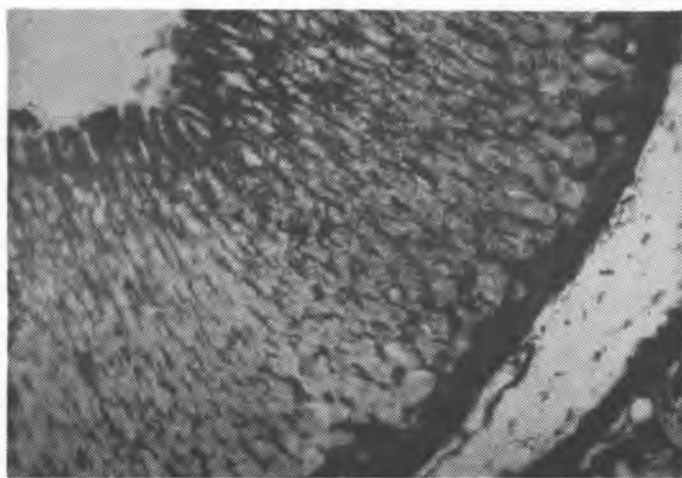
Ryc. 3



Ryc. 4



Ryc. 5



Ryc. 6

Grupa III doświadczalna

Podawano 150 mg/kg c.c. przez 13 tygodni. Zaobserwowano wzrost intensywności reakcji na adenozynotrójfosfatazę w komórkach głównych i komórkach szyjki. Największą aktywność tego enzymu wykazywały komórki nabłonka wyściełającego dołki żołądkowe (ryc. 4). Wzrosła znacznie aktywność 5-nukleotydyazy w komórkach tworzących trzon i dno gruczołów właściwych, najbardziej w komórkach głównych (ryc. 5). Odczyn na pirofosfatazę tiaminową zwiększył się najbardziej w naczyniach włosowatych oplatających gruczoły. W komórkach gruczolowych obserwowano odczyn gruboziarnisty rozmieszczony równomiernie w cytoplazmie komórek, intensywny w dnie i trzonie gruczołów. Największą aktywność tego enzymu stwierdzono w komórkach wyściełających dołki żołądkowe (ryc. 6). Odczyn na fosfatazę zasadową w zasadzie nie zmienił się, chociaż obserwowano nieliczne fosfatazododatnie komórki w dnie gruczołów. Zaobserwowano zmianę rozmieszczenia aktywności fosfatazy kwaśnej w komórkach gruczolowych. Zmniejszyła się aktywność enzymu w komórkach tworzących szyjkę oraz wyściełających dołki żołądkowe, zwiększyła się natomiast w trzonie i dnie gruczołów. Większe fosfatazododatnie ziarna nadal występowały w komórkach okładzinowych.

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Doustne stosowanie leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych stwarza duże zagrożenie ulcerogenne dla nabłonka wyściełającego żołądek (2). Dłuższe stosowanie tych leków wymaga doboru środka, który przy skutecznym działaniu szybko wchłaniałby się z przewodu pokarmowego i szybko był wydalany z ustroju. Warunki te spełnia pochodna kwasu antranilinoowego — kwas mefenaminowy. Skuteczność jego działania jest podobna do Aspiryny i Phenylbutazonu (1), przy szybkiej absorpcji z przewodu pokarmowego (połowiczny okres absorpcji średnio 0,64 godz.) i biologicznym okresie półtrwania — 1,73 godz. (8).

Nasze badania nie wykazały zmian morfologicznych w błonie śluzowej żołądka w żadnej z badanych grup. Nie obserwowano także zmian enzymatycznych przy podawaniu leku w dawce 30 mg/kg c.c. przez 3 tygodnie. Po podaniu leku w dawce 150 mg/kg c.c. w ciągu tygodnia zmiany enzymatyczne były minimalne i dotyczyły tylko adenozynotrójfosfatazy i fosfatazy kwaśnej. Natomiast podawanie leku przez 13 tygodni w dawce 150 mg/kg c.c. spowodowało duże zmiany w układzie enzymatycznym gruczołów żołądkowych. Wzrosła aktywność adenozynotrójfosfatazy, 5-nukleotydyazy i pirofosfatazy tiaminowej oraz zmieniła się lokalizacja odczynu na aktywność fosfatazy kwaśnej. Opisane zmiany enzymatyczne mogą

przemawiać za pewnymi zakłóceniami w procesach aktywnego transportu przez błony, w procesach wydzielniczych jak też w wewnątrzkomórkowych procesach trawienia. Wiemy, że istnieje ścisła korelacja między strukturą i czynnością wydzielniczą błony śluzowej żołądka (5). Dużą rolę odgrywa stan aktywności wydzielniczej poszczególnych komórek (7) oraz stała równowaga między czynnością obronną błony śluzowej a aktywnością trawienną soku żołądkowego. Równowaga ta może ulec zaburzeniu pod wpływem różnych czynników, wśród których leki odgrywają znaczną rolę (2). Biorąc pod uwagę wyniki naszych badań, wydaje się, że stosowanie kwasu mefenaminowego przez dłuższy okres w dużych dawkach powinno być ostrożne ze względu na możliwość zaburzeń w metabolizmie komórek wyścielających błonę śluzową żołądka i tworzących gruczoły, co może doprowadzić do obniżenia odporności błony śluzowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Barnardo D. E. i wsp.: Mefenamic Acid and Flufenamic Acid Compared with Aspirin and Phenylbutazone in Rheumatoid Arthritis. *Brit. Med. J.* **2**, 342, 1966.
2. Batko B., Tarnawski A.: W sprawie wrzodotwórczego działania niektórych leków. *Pol. Tyg. Lek.* **22**, 766, 1967.
3. Chojnowski R. i wsp.: Kliniczna ocena przeciwbólowego, przeciwzapalnego i przeciwgorączkowego działania preparatu Mefacit. *Terapia i Leki* **4/26**, 8, 1976.
4. Giełdanowski J.: Współczesne poglądy na patomechanizm zapaleń i działanie niesterydowych leków przeciwzapalnych. *Post. Hig. i Med. Dośw.* **27**, 255, 1973.
5. Konturek S., Urban A.: Wydzielanie błony śluzowej żołądka a jej morfologia. *Pol. Tyg. Lek.* **24**, 1239, 1969.
6. Mackiewicz S.: Farmakologiczne leczenie chorób reumatycznych. *Terapia i Leki* **6/28**, 193, 1978.
7. Oleksy J., Taborska M.: Badania nad zależnością wydzielania i morfologii błony śluzowej żołądka. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **48**, 65, 1972.
8. Tkaczewski i wsp.: Dostępność biologiczna kwasu mefenaminowego. *Terapia i Leki* **7/29**, 192, 1979.
9. Winder C. V. i wsp.: Anti-Inflammatory, Antipyretic and Antinociceptive Properties of N-(2,3-xylyl) Anthranilic Acid (Mefenamic Acid). *J. Pharmacol. exp. Therap.* **138**, 405, 1962.

Otrzymano 12 IX 1980.

OBJAŚNIENIA RYCIN

Ryc. 1. Reakcja na aktywność adenozynotrójfosfatazy w błonie śluzowej żołądka szczura kontrolnego. Pow. ok. 150×.

Ryc. 2. Reakcja na aktywność pirofosfatazy tiaminowej w błonie śluzowej żołądka szczura kontrolnego. Pow. ok. 150×.

Ryc. 3. Reakcja na aktywność fosfatazy kwaśnej w błonie śluzowej żołądka szczura z grupy II doświadczalnej. Pow. ok. 150X.

Ryc. 4. Reakcja na aktywność adenosynotrójfosfatazy w błonie śluzowej żołądka szczura z grupy III doświadczalnej. Pow. ok. 150X.

Ryc. 5. Reakcja na aktywność 5-nukleotydazy w błonie śluzowej żołądka szczura z grupy III doświadczalnej. Pow. ok. 150X.

Ryc. 6. Reakcja na aktywność pirofosfatazy tiaminowej w błonie śluzowej żołądka szczura z grupy III doświadczalnej. Pow. ok. 150X.

РЕЗЮМЕ

Гистохимическими методами исследовано слизистую оболочку желудка белых крыс, которые получали мекфенаминовую кислоту в дозе 30 мг/кг в.т. в течение 3 недель, 150 мг/кг в.т. в течение 1 недели и 150 мг/кг в.т. в течение 13 недель. Определено активность аденозинотрифосфатазы, 5-нуклеотидазы, тиаминовой пиропфосфатазы, щелочной фосфатазы и кислой фосфатазы. Не замечено энзиматических изменений при применении небольших доз лекарства. Большие дозы лекарства (150 мг/кг) применяемые в течении длинного периода, вызывали повышение активности аденозинотрифосфатазы, 5-нуклеотидазы и тиаминовой пиропфосфатазы, а также изменение локализации реакции на кислую фосфатазу.

SUMMARY

An effect of mefenamic acid on the gastric rat mucosa was examined by histochemical methods. The rats were given the acid for 3 weeks (30 mg/kg of body weight), 1 week (150 mg/kg of b.w.) and 13 weeks (150 mg/kg of b.w.). The activities of adenosino-3-phosphatase, 5-nucleotidase and thiamine pyrophosphatase were estimated. No enzymatic changes were observed in the gastric rat mucosa following the administration of small doses of mefenamic acid. Large doses of mefenamic acid (150 mg/kg of b.w.), given for a long period, caused an increase in the activities of adenosino-3-phosphatase, 5-nucleotidase and thiamine pyrophosphatase and changes in the localisation of acid phosphatase reaction.

EXPLANATION TO FIGURES

Fig. 1. Reaction to adenosino-3-phosphatase in the gastric mucosa of a control rat. Magn. ca. 150X.

Fig. 2. Reaction to thiamine pyrophosphatase in the gastric mucosa of a control rat. Magn. ca. 150X.

Fig. 3. Reaction to acid phosphatase in the gastric rat mucosa (experimental group II). Magn. ca. 150X.

Fig. 4. Reaction to adenosino-3-phosphatase in the gastric rat mucosa (experimental group III). Magn. ca. 150X.

Fig. 5. Reaction to 5-nucleotidase in the gastric rat mucosa (experimental group III). Magn. ca. 150X.

Fig. 6. Reaction to thiamine pyrophosphatase in the gastric rat mucosa (experimental group III). Magn. ca. 150X.

