

УДК 615.454.1:616.155.291

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОФЛЕБІТУ

Л.В. Яковлева, Н.М. Беркало, Г.В. Загорій

Національна фармацевтична академія України,
Центральна науково-дослідна лабораторія, м. Харків

Своєю розповсюдженістю та небезпечністю для здоров'я і життєдіяльності людей вражають захворювання системи кровообігу. Венозні захворювання ніг залишаються однією з найголовніших причин втрати працездатності та інвалідизації. Саме тому важливими питаннями є розробка нових та вдосконалення існуючих методів лікування, а також забезпечення необхідного асортименту ефективних лікарських препаратів.

Тромбофлебіт — гостре запалення вен, що супроводжується утворенням в них згустків крові (тромбів) та нерідко запаленням м'яких тканин, які оточують вену. Розрізняють тромбофлебіт підшкірних (поверхневих) вен і тромбофлебіт глибоких вен кінцівок. Можливі тяжкі ускладнення поверхневого тромбофлебіту: поширення на глибокі вени, перехід в гнійне запалення з утворенням абсцесів і флегмон, поширення процесу на вени таза, відрив тромба і тромбоемболія легеневих артерій (закупорка їх тромбом, перенесенням з глибоких вен нижніх кінцівок і таза).

При лікуванні поверхневих тромбофлебітів велику увагу слід звертати на місцеву терапію, яку здійснюють звичайно різноманітними лікарськими засобами у вигляді гелю або мазі. Діючі речовини мазі повинні максимально зменшувати патогенетичні прояви хвороби, легко проникати через шкіру та мати мінімум побічних реакцій [4].

Вченими НФАУ розроблено декілька прописів мазі для лікування поверхневих тромбофлебітів. До складу мазі запропоновано ввести п'ять компонентів, які впливають на різні ланки патогенезу захворювання: гепарин, троксерутин, мефенамову кислоту, мірамістин та димексид.

Гепарин — антикоагулянт прямої дії, який перешкоджає утворенню тромбів, покращує місцевий кровообіг, виявляє протизапальну дію, сприяє зменшенню набряків [1, 4, 3, 6].

Троксерутин є універсальним протектором венозної стінки, підвищує стійкість та зменшує проникливість капілярів, має протизапальну дію [3, 4].

Мефенамова кислота має протизапальну та знеболюючу дію [7].

Мірамістин має виражені антибактеріальні властивості [5]. Крім того імуностимулюючі властивості міра-

містину дозволяють зменшити негативні явища, зумовлені порушенням периферичного кровообігу [8].

Для кращого та більш глибокого проникнення гепарину та інших компонентів у тканини до складу мазі введено димексид (місцевознеболюючий, антимікробний, протизапальний препарат), який швидко проникає через біологічні мембрани, в т. ч. через непошкоджену шкіру, оболонку мікробних клітин [5, 8].

Мета. Метою нашого дослідження є скринінгове вивчення впливу різних композицій мазі на трансудативний набряк при венозному застої у хвості щурів, вивчення протизапальних властивостей та вибір найбільш ефективного складу мазі, призначеної для лікування поверхневого тромбофлебіту.

Матеріали та методи. Для скринінгових досліджень запропоновані мазі, що містять гепарин, троксерутин, мефенамову кислоту, мірамістин, димексид та які відрізняються

- а) концентрацією гепарину; б) мазевою основою: мазь №1 містить гепарину 5000 ОД, основа — проксанол;
- мазь №2 — гепарину 10000 ОД, основа — проксанол;
- мазь №3 — гепарину 5000 ОД, основа — ПЕО;
- мазь №4 — гепарину 10000 ОД, основа — ПЕО.

Основними патофізіологічними проявами тромбофлебіту є запалення, набряк та тромбоутворення — ось чому скринінгові дослідження фармакологічної активності мазі було проведено на моделях термічного запалення лапи у мишей, венозного набряку, а також вивчено вплив на реологічні властивості крові.

У даній роботі представлені результати скринінгових досліджень проти набрякової та протизапальної активності різного складу мазі для лікування тромбофлебітів.

Дослідження проти набрякової активності проведено на моделі *трансудативного набряку*.

Досліди проведено на білих щурах масою 180–220 г. Щурам, що голодували протягом 6 годин, вимірювали за допомогою онкометра Захаревського об'єм хвоста біля його основи. Потім (біля мітки) на основу хвоста накладали оклюзійну лігатуру з навантаженням 200 г. За таких умов зберігається прохідність артеріальних су-

Таблиця 1

Вплив мазей на розвиток трансудативного набряку хвоста щурів

Години спостереження	Умови експерименту				
	Контрольна патологія	Мазь № 1	Мазь № 2	Мазь № 3	Мазь № 4
	Фаза розвитку гострого венозного застою				
1	6,50±0,56	4,17± 0,60	4,00±0,73*	5,00±0,58	5,33±0,67
2	7,67±0,49	6,00±0,58*	5,50±0,43*	7,17±0,65	7,00±0,58
3	9,00±0,58	7,00±0,97	6,17±0,60*	7,33±0,67	7,67±0,61
4	10,50±0,76	8,50±0,76	7,33±0,67*	9,17±0,60	9,00±0,89
6	12,20±1,08	9,33±0,76*	8,33±0,88*	11,33±1,65	10,67±1,17
	Фаза інволюції				
1	9,33±1,09	8,17±0,83	7,00±0,58*	8,83±0,60	8,17±0,95
2	8,00±0,97	5,83±0,60	4,83±0,60*	7,33±0,67	6,33±0,76
17	5,00±0,93	3,83±0,31	2,83±0,60	4,50±0,43	4,17±0,60
24	3,33±0,49	1,67±0,49*	1,00±0,37*	2,50±0,43	2,17±0,48

Примітка: *— відхилення достовірно відносно контролю ($p < 0.05$)

дин, але гальмується венозний відтік, внаслідок чого кровотік у хвості знижується на 2/3. Після накладання лігатури реєстрували динаміку приросту об'єму хвоста протягом 6 годин. Після цього лігатуру знімали та реєстрували динаміку інволюції набряку через 1, 2, 17, 24 год. Мазі наносили на хвіст одразу після накладання лігатури та одразу після її зняття.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень представлено в таблиці 1. Ефект препарату оцінювали за його здатністю зменшувати розвиток набряку або прискорювати процес його інволюції в порівнянні з контрольними тваринами.

Мазь № 1 та мазь № 2 мають проксанолову основу, мазь № 3 та № 4 – ПЕО-основу. Як бачимо, зміна мазевої основи значно впливає на вивільнення гепарину з мазей: проксанолова основа сприяє кращому вивільненню діючих речовин. Результати експерименту дозволяють прослідкувати наступну тенденцію: збільшення концентрації гепарину впливає на протинабрякові властивості мазей, оскільки мазь № 2 ефективніша за мазь № 1.

Таблиця 2

Результати дослідження протизапальної дії мазей для лікування тромбофлебітів

№ п/п	Група	$M_{\text{лапи з набряком}} - M_{\text{лапи без набряку}}, \text{ МГ}$
1	Контрольна патологія	64,33 ± 2,47
2	Патологія + мазь № 1	46,17 ± 2,98*
3	Патологія + мазь № 2	42,67 ± 1,38 *
4	Патологія + мазь № 3	45,17 ± 3,27*
5	Патологія + мазь № 4	41,67 ± 3,26*

Примітка: *— відхилення достовірно відносно контролю ($p < 0.05$)

На підставі проведених скринінгових досліджень можна стверджувати, що мазь № 2 виявляє достовірну протинабрякову дію порівняно з контролем.

Оскільки одним із провідних симптомів тромбофлебіту є запалення, скринінгові дослідження фармакологічної активності мазей було проведено на моделі термічного запалення лапи у мишей.

Досліди проводили на білих безпорідних мишах масою 18–24 г. У тварин викликали опік правої задньої лапи шляхом занурювання у воду з температурою 66,5°C на 4 сек, після чого лапу обробляли маззю. У групі контрольної патології лапу не лікували.

Результати та їх обговорення

Протизапальна активність мазей для лікування тромбофлебітів представлена в таблиці 2.

На підставі проведених скринінгових досліджень встановлено, що всі мазі достовірно зменшують об'єм набряклої лапи, що свідчить про їх виражені протизапальні властивості. При вивченні протизапальної активності, на відміну від попереднього дослідження, можна зробити висновок, що збільшення концентрації гепарину практично не впливає на протизапальні властивості мазей, оскільки рівень їх ефективності достовірно не відрізняється між собою. Даний експеримент не дозволяє встановити пріоритетну мазеву основу.

ВИСНОВКИ

Таким чином, скринінгові дослідження дозволили встановити протинабрякову та протизапальну активність мазей.

Результати цих досліджень є підставою для більш поглибленого фармакологічного вивчення запропонованих мазей з метою вибору оптимального складу мазі, призначеної для лікування тромбофлебіту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баешко А.А., Сысов А.В., Ролевич А.И. Профилактика и лечение послеоперационного тромбоза глубоких вен нижних конечностей: Ч. II. Лечение // Вестник хирургии.— 1997.— № 2.— С. 132–136.
2. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова.— М.: Медицина, 1995.— С.39–67.
3. Кириенко А.И., Золотухин И.А. Острый варикотромбофлебит: диагностика, основные принципы лечения и профилактики // РМЖ.— 2000.— Т.7.— № 13.— С. 600–604.
4. Кириенко А.И., Кошкин В.М. Консервативное лечение тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей // Терапевт. Арх.— 1995.— Т.67.— № 4.— С. 53–55.
5. Компендиум 2000/2001 — лекарственные препараты / Под. ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова.— К.: Морион, 2000.— 1456 с.
6. Листопад А. Современные антитромботические препараты на фармацевтическом рынке Украины // Провизор.— 1999.— №18.— С. 47–52.
7. Сигидин Я.А., Швар Г.Я. и др. Лекарственная терапия воспалительного процесса.— М.: Медицина, 1988.— 240 с.
8. Фесенко В.П., Кривошеин Ю.С., Могилястый А.А. Изучение иммуномодулирующих свойств мирамистина при местном лечении экспериментальных гнойных ран // Вестник научных исследований.— 1995.— № 2.— С. 32–40.
9. Nordman S., Dumont J., Bulati O. Wirkunder von Venosen Stanung and der Ratte // Swiss Med.— 1984.— Vol.6, № 40.— P. 63–66.