

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ПРЕПАРАТУ “АПІВЕН” НА МОДЕЛІ ТРОМБОФЛЕБІТУ ПЕРИФЕРИЧНИХ СУДИН

Л.М.Малоштан, О.В.Должикова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: тромбофлебіт; бджолина отрута; таблетки для електрофорезу

Проведено дослідження впливу таблеток для електрофорезу на основі бджолиної отрути препарату “Апівен” на периферичні венозні тромби. Встановлено, що апівен ефективно зменшує розмір і щільність тромбів, площу крововиливів, подовжує час II і III фази зсідання крові у порівнянні з гепариновою маззю. У результаті експерименту було встановлено, що кількість еритроцитів, гемоглобіну та тромбоцитів у всіх дослідних групах суттєво не змінювалась та залишалась у рамках фізіологічних значень. У результаті лікування апівеном і гепариновою маззю вірогідно знижувалася кількість лейкоцитів у порівнянні з контрольною патологією, що свідчить про можливий протизапальний ефект, який підтверджують гістологічні дослідження. Отримані дані свідчать про те, що апівен є перспективним препаратом, який можна рекомендувати для лікування тромбозів і тромбофлебітів периферичних судин.

В останні роки відмічається систематичне збільшення частоти тромботичного ураження вен, пов'язане з загальним старінням населення, збільшенням розповсюдження онкологічних захворювань, більш частим виникненням спадкових та придбаних порушень системи гемостазу, безконтрольним вживанням гормональних засобів, ростом травматизму та ін. [2, 10, 11, 13, 14].

Основним лікувальним заходом при венозному тромбозі служить антикоагулянтна терапія, показана хворим з клінічними та лабораторними ознаками активного тромбоутворення, що відповідає першим трьом тижням захворювання. Це найбільш дійовий спосіб запобігти прогресуванню тромбозу [8, 9]. На теперішній час перелік вітчизняних антикоагулянтних препаратів дуже обмежений [3], тому проблема впровадження нових лікарських засобів із природної сировини є актуальною для розширення їх асортименту.

Відомо, що бджолина отрута є біологічно активною речовиною (БАР) природного походження, яка має досить широкий спектр дії [1, 5, 7, 12] і потрапляючи у кровотік, істотно впливає на функціональний стан системи крові. Проведений літературний пошук дозволив зробити висновки, що бджолина отрута, проявляючи антикоагулянтні властивості, впливає практично на всі фази тромбоутворення, а також активує фібринолітичну систему [5]. В попередніх дослідях, проведених нами на кафедрі фізіології НФаУ, було встановлено, що ця БАР має властивості прямих антикоагулянтів. Це робить можливим ефективно використання цієї БАР при захворюваннях серцево-судинної системи і відкриває перспективи її застосування для лікування і профілактики захворювань, пов'язаних з порушенням процесу гемокоагуляції.

Метою даного дослідження було вивчення впливу таблеток для електрофорезу на основі бджоли-

ної отрути препарату “Апівен” на периферичні венозні тромби.

Матеріали та методи

Для постановки експерименту була використана методика моделювання тромбофлебітів периферичних судин, розроблена нами на кафедрі фізіології НФаУ [6].

Для експерименту були взяті безпородні кролі масою 2-2,5 кг, які утримувались у стандартних умовах віварію Національного фармацевтичного університету. Досліджуваним тваринам у крайову вену після накладення лігатури вводили 0,1 мл розчину Люголя та одержували щільні тромби і крововиливи, які прилягали до вени з тромбом.

Після утворення тромбів тварини були розбиті на 4 групи (по 4 кролі в кожній): I — інтактна група; II — неліковані тварини; III — кролі, яких лікували апівеном, IV — кролі, яких лікували гепариновою маззю.

Апівен застосовували в дозі 0,3 мг/мл. Препарат порівняння — гепаринову мазь застосовували у дозі 100 ЕД у 1 г (ФФ “Нижфарм”, Росія). Як контроль вико-

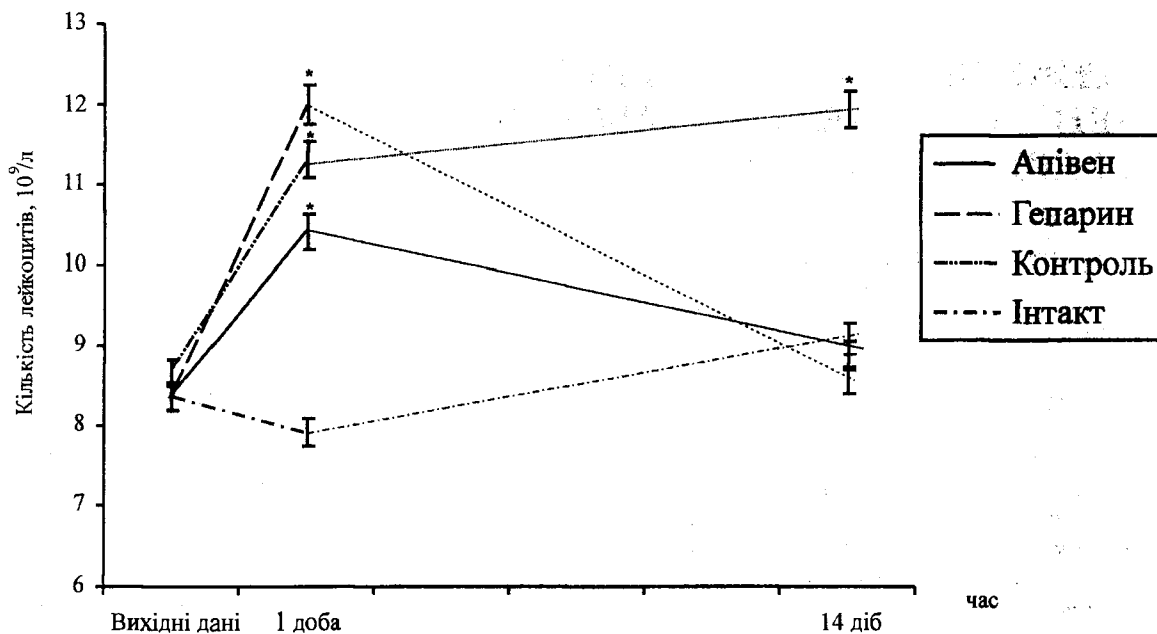


Рис. 1. Кількість лейкоцитів у периферичній крові кролів (n=4)

* — відхилення достовірні відносно інтакту (P<0,05)

ристовували нелікованих та інтактних тварин.

Спостереження за тваринами проводили протягом 14 днів. Одночасно з візуальними спостереженнями проводили оцінку деяких показників системи зсідання і клінічної картини крові. Показники реєстрували до початку експерименту, на піку тромбоутворення і після закінчення лікування.

До досліджуваних клінічних показників відносили: кількість еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну. Реєстрацію і розрахунки про-

водили загальноприйнятими методами [4].

До показників системи зсідання крові відносили: кількість тромбоцитів, час рекальцифікації плазми, протромбіновий час і вміст фібриногену у крові [4].

Після проведення експерименту морфогістологічно досліджували тромбовану вену та прилягаючі до неї тканини. Матеріал фіксували в 10% формаліні, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали целоїдином. Виготовлені зрізи фарбували гема-

токсиліном та еозином. Аналіз та фотографування матеріалу проводили під світловим мікроскопом "Біолам-ЛОМО" та "Rathenow".

Результати та їх обговорення

Результати візуального контролю, вимірювання довжини тромбів і площі крововиливу показали, що вже на 4-ту добу тромби у тварин, лікованих апівеном і гепариною маззю, стали менш щільними у порівнянні з контрольною патологією, на 7-му добу тромби у тварин, лікованих апівеном, зменшилися в 2 рази, а до 14-ої доби зникали, у той час як у групі тварин, лікованих гепариною маззю, довжина тромбів зменшилася в 2 рази лише на 10 добу в порівнянні з контролем і до кінця експерименту тромби не зникали. Крововиливи у групах тварин, лікованих гепариною маззю та апівеном, зникали на 9-ту і 7-му добу відповідно.

Експериментальні дані свідчать про те, що кількість еритроцитів, тромбоцитів, гемоглобіну в дослідних групах вірогідно не відрізнялася від інтактної групи і не виходила за рамки фізіологічних значень.

На висоті розвитку тромбофлебіту у тварин спостерігалось достовірне збільшення кількості лей-

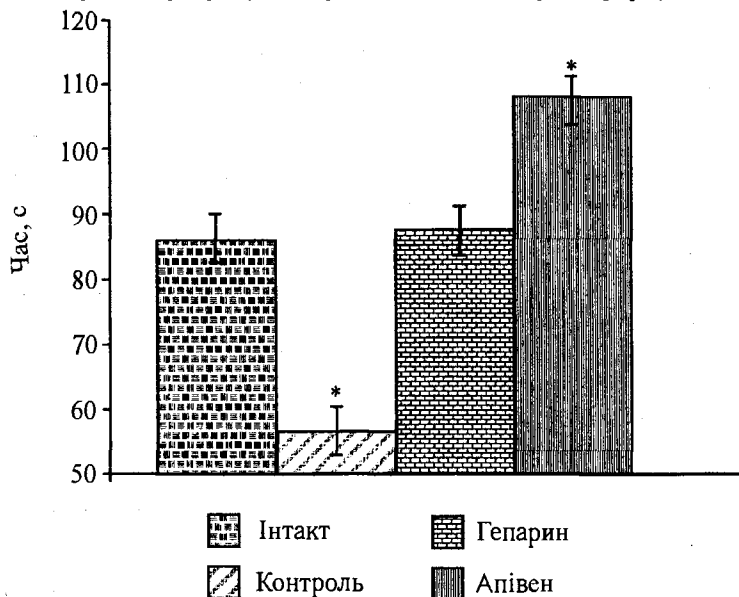


Рис. 2. Показники часу рекальцифікації крові кролів (n=4) після лікування

* — відхилення достовірні відносно інтакту (P<0,05)

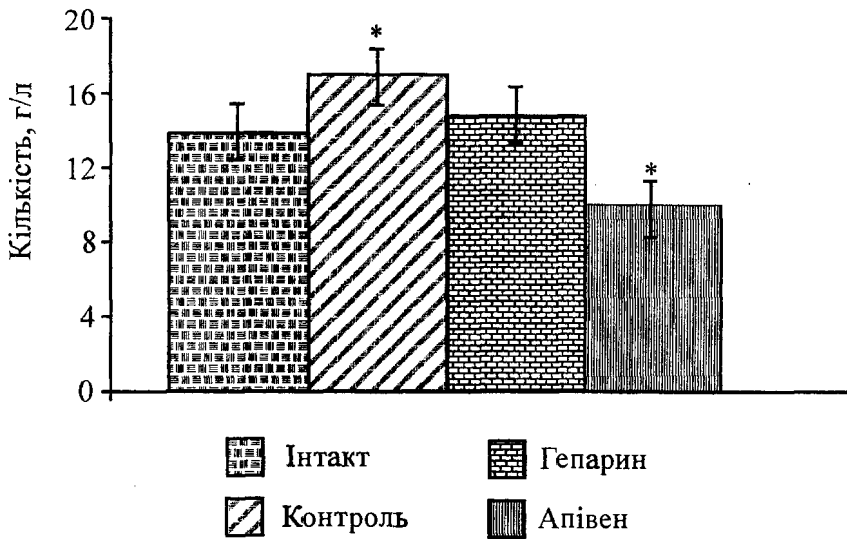


Рис. 3. Показники кількості фібриногену крові кролів (n=4) після лікування
* — відхилення достовірні відносно інтакуту ($P < 0,05$)

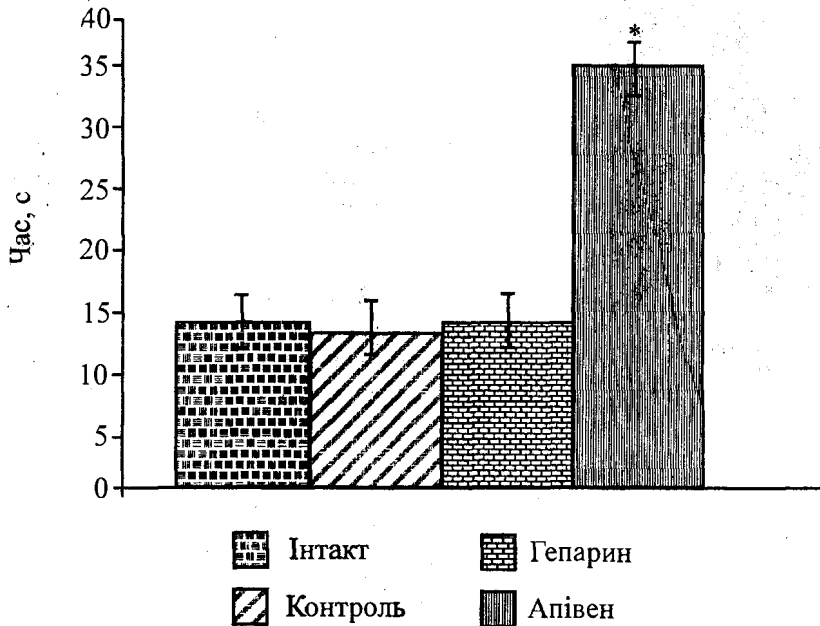


Рис. 4. Показники протромбінового часу крові кролів (n=4) після лікування
* — відхилення достовірні відносно інтакуту ($P < 0,05$)



Рис. 5. Тромб у венул. Запальні інфільтрати лімфоїдно-макрофагального типу. Гематоксилін та еозин. 36. 60.

коцитів у порівнянні з вихідними даними та інтактною групою, що свідчить про наявність запального процесу (рис. 1). Після лікування гепариною маззю та апівеном кількість лейкоцитів знижувалась до рівня вихідних даних, тоді як у контрольних тварин показник залишався на тому ж високому рівні. Це може свідчити про наявність протизапальних властивостей у апівену і гепаринової мазі.

Вірогідно збільшувався час рекальцифікації в групі тварин, що одержували апівен до кінця лікування в порівнянні з інтактною групою, у той час як у контрольній групі цей показник зменшувався. При дослідженні протромбінового часу відзначалося його збільшення у тварин, лікованих апівеном, у порівнянні з контрольною групою, що свідчить про вплив апівену на II стадію зсідання крові (тромбіноутворення). Кількість фібриногену зменшувалась в групі тварин, лікованих апівеном у порівнянні з інтактною групою, це характеризує вплив апівену на III стадію (фібриноутворення). У контрольній групі, навпроти, кількість фібриногену збільшувалась, це можна пояснити тривалістю процесу запалення (рис. 2-4).

Дослідження гістологічних зрізів показали, що на препаратах з контрольною патологією розширені та повнокровні артеріальні судини та венули оточені нещільною сполучною тканиною. Спостерігалось утворення тромбів у венулах, що супроводжувалося їх закупоркою. Стінка судин мала також нещільну будову. Поблизу судин та на відстані від них знайдений вихід плазми та формених елементів крові в оточуючу нещільну сполучну тканину, що супроводжувалося формуванням запальних інфільтратів лімфоїдно-макрофагального типу (рис. 5).

На гістологічних препаратах після лікування гепариною маззю просвіт венул був чистим. В окремих судинах артеріального типу у просвіті судини знайдені еритроцити, що свідчить про тривале затримання току крові. У



Рис. 6. Судина артеріального типу з еритроцитами у просвіті. Веноли з чистими просвітами. Скупчення еритроцитів та макрофагів у нещільній сполучній тканині. Гематоксилін та еозин. 36. 60.



Рис. 7. Одиничні еритроцити у просвіті веноли. Запальні інфільтрати не знайдені. Гематоксилін та еозин. 36. 60.

нещільній сполучній тканині поблизу судин знайдені скупчення еритроцитів, ознаки набряку та невеликі, одиничні лімфоїдно-макрофагальні інфільтрати (рис. 6).

Після лікування тварин апівеном просвіти судин були чистими. В одиничних випадках виявлялись еритроцити (рис. 7). Проникність судин не була порушена, про що свідчить відсутність еритроцитів поблизу судин. Запальні інфільтрати не знайдені.

ВИСНОВКИ

1. Досліджуваний препарат для електрофорезу на основі бджолиної отрути препарат "Апівен" більш ефективно зменшує розмір і щільність тромбів, площу крововиливів, а також подовжує час II і III фази зсідання крові у порівнянні з гепариновою маззю.

2. У результаті лікування апівеном і гепариновою маззю вірогідно знижувалася кількість лейкоцитів, що свідчить про можливий протизапальний ефект, який підтверджують гістологічні дослідження.

3. Апівен — перспективний препарат, який можна рекомендувати для лікування тромбозів і тромбофлебітів периферичних судин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Даниленко В.С., Могирьова Л.А., Бондаренко Б.М. // Ліки. — 1996. — №2. — С. 107-117.
2. Кучерский В.М. // Урология и нефрология. — 1983. — №2. — С. 69-74.
3. Листопад А. // Провізор. — 1999. — №18. — С. 47-52.
4. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справ. — М.: Медицина, 1987. — С. 106-125.
5. Орлов Б.Н. Пчелиный яд — ценное терапевтическое средство. — Бухарест: Апимондия, 1983. — С. 14-20.
6. Спосіб моделювання тромбофлебітів периферичних судин: Інформаційний лист, протокол №25 від 20.11.2002 р. Національний фармацевтичний університет / Укладачі Л.М.Малоштан, О.В.Должикова, І.О.Батура. — К.: Укрмедпатентпром, 2002. — 2 с.
7. Barr S.E. // Ann. Allergy. — 1971. — Vol. 29. — P. 49-66.
8. Haas S. // Haemostaseologie. — 1998. — №18. — P. 18-26.
9. Hyers T.M., Angelli G., Hull R.D. et al. // Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. — Chest, 1998. — №114. — P. 561-578.
10. Kakkar V.V. Reviewing the pathogenesis of thromboembolic diseases. Focus on DVT in Surgery: 2nd Eur. Congr. of Surgery. — Brussels, 1992. — P. 8-14.
11. Nordstrom M., Lindblad B., Bergqvist D., Kjellstrom T. // J. Intern. Med. — 1992. — Vol. 232. — P. 155-160.

12. Piek T. *Venom of the Hymenoptera*. — Academic Press, 1986. — 548 p.

13. Verstraete M. // *Drugs*. — 1990. — Vol. 40. — P. 489-530.

14. Wermarcher W.H. // *Seminars in Tromb. Haemostas*. — 1984. — Vol. 10. — P. 215-218.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-73.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 20.10.2004 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату **“Метотрексат “Ебебе”** (табл. по 5 мг) виробництва фірми “Ebewe”, Австрія

Хворій (56 років) із діагнозом ревматоїдний поліартрит, активність II-III ст., серопозитивний варіант, Rg II-III ст., ФСН II був призначений метотрексат “Ебебе” (перорально по 5 мг 2 рази на добу). Через 2 дні після початку прийому у неї з’явилися виразки на слизовій оболонці ротової порожнини. Одночасно отримувала фолієву кислоту, преднізолон, далагил, диклофенак. Метотрексат був відмінений. Додатково призначили алопуринол та обробку виразок місцево. Зазначене явище зникло без наслідків. Відомо, що раніше хвора вже отримувала цей препарат, і у неї спостерігалась подібна реакція.

Інформація надійшла від регіонального відділення ДФЦ МОЗ України в м. Києві.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Дурацеф”** (капс. по 500 мг) виробництва “Bristol-Myers Squibb”, Італія

Хворій (43 років) на гострий бронхіт із підозрою на пневмонію (частий сухий кашель, який супроводжувався сильною слабкістю, пітливістю, підвищенням температури тіла до 38,5°C) був призначений дурацеф (перорально по 500 мг 2 рази на добу). Через 2 доби після початку лікування у хворої виникли багаторазовий пронос з ріжучими болями у животі, багаторазова блювота, нудота, відраза до їжі, загальна різка слабкість. Одночасно приймала амброксол, полівітаміни. Дурацеф та всі супутні ЛЗ були відмінені. Після вжитих заходів зазначені явища зникли без наслідків.

Інформація надійшла від Вінницького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Мотіліум®”** (табл. в/о по 15 мг) виробництва “Janssen”, Бельгія

Хворій (30 років) з діагнозом гастроєзофагальна рефлюксна хвороба був призначений мотіліум® (перорально по 15 мг 3 рази на добу). Через 12 днів після початку лікування у неї виникла галакторея. Одночасно хвора одержувала мезим форте, мілдронат, вітаміни групи В. Мотіліум був відмінений. Зазначене явище зникло без наслідків. Відомо, що хвора страждає на хронічний бронхіт.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Львівського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.