

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МАЗІ “ВЕНОГЕПАР” НА ДИНАМІКУ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТРОМБОЗУ У КРОЛІВ

Л.В.Яковлева, Н.М.Беркало

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: тромбоз; запалення; білковий обмін; ліпідний обмін

На моделі експериментального тромбозу у кролів, викликаного накладанням лігатури та введенням розчину Люголю, встановлено, що лікування дослідних тварин маззю “Веногепар” приводить до значного зменшення вираженості патологічного процесу, зокрема сприяє зменшенню розмірів тромбу та інтенсивності запального процесу у прилеглих до ураженої ділянки вени тканинах. Під впливом мазі зменшувалась довжина тромбу та площа запалення вже на 4-й день лікування. До кінця дослідю довжина тромбу зменшувалась на 29,18%, площа запалення — на 83,46%, тоді як у групі контрольної патології — на 7,46% та 15,6% відповідно. За цими показниками мазь “Веногепар” має перевагу над референтними препаратами. Мазь “Веногепар”, на відміну від препаратів порівняння — гепаринової мазі та гелю “Аесцин”, проявляє виражену антиоксидантну дію, що обумовлено наявністю декількох компонентів з антиоксидантними властивостями. Встановлена також здатність досліджуваного препарату та препаратів порівняння нормалізувати білковий та ліпідний обмін у тварин на фоні патології.

Високий рівень поширеності венозних захворювань серед працездатної частини населення, що досягає, як свідчать результати різних медичних статистичних досліджень, в індустріально розвинених країнах (США, Великобританії, а також Росії) до 20-25%, ставить хронічну венозну недостатність (ХВН) в один ряд з іншими важливими медико-соціальними проблемами. Венозні тромбози є одним з надзвичайно важливих питань сучасної медицини [5, 17]. Тенденція до збільшення кількості венозних захворювань обумовлює необхідність подальшого вивчення етіології, патогенезу, діагностики на ранніх етапах, а також удосконалення існуючих та пошук нових методів профілактики та лікування [5, 7, 8, 9].

Учені НФаУ разом зі співробітниками ЗАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця” створили новий препарат — мазь “Веногепар”. До складу розробленої мазі включені компоненти, які впливають

на різні ланки патогенезу захворювання: антикоагулянт прямої дії гепарин, нестероїдний протизапальний засіб мефенамову кислоту, венопротектор троксерутин, антимікробний та імуномодулюючий засіб мірамістин, а також димексид як провідник компонентів мазі через шкіру.

Метою нашого експерименту стало вивчення антитромботичної дії мазі “Веногепар” у порівнянні з референтними препаратами — маззю гепариновою та гелем “Аесцин”.

Матеріали та методи

Для моделювання патології було обрано модель тромбозу у кролів, який викликали розчином Люголю та накладанням лігатури [2, 3].

Як препарати порівняння використовували наступні: гепаринову мазь виробництва фармацевтичної фірми “Нижфарм” (Росія) та гель “Аесцин” виробництва фармацевтичної фірми “Pofa”. До складу гелю “Аесцин” входить

тритерпеновий сапонін α -аесцин, протизапальний засіб саліцилат діетиламіну та прямий антикоагулянт гепарину натрієва сіль у концентрації 5000 ОД, яка у два рази нижча, ніж у складі мазі “Веногепар”. Основним діючим компонентом гепаринової мазі є гепарин у концентрації, аналогічній мазі “Веногепар” 10000 ОД.

Експеримент проводили на кролях масою 2-2,5 кг. Тварин розподілили на 5 груп: 1 — інтактний контроль; 2 — контрольна патологія — тварини, яких після відтворення тромбозу не лікували; 3 — дослідна група тварин, яких після відтворення патології лікували маззю “Веногепар”; 4 — дослідна група тварин, яких після відтворення патології лікували гепариновою маззю; 5 — дослідна група тварин, яких після відтворення патології лікували гелем “Аесцин”.

Кролям на крайову вену вуха після попередньої депіляції та дезінфекції накладали лігатуру, вище якої внутрішньовенно вводили 0,2 мл розчину Люголю, після чого накладали лігатуру на 4-5 см вище місця ін'єкції. Обидві

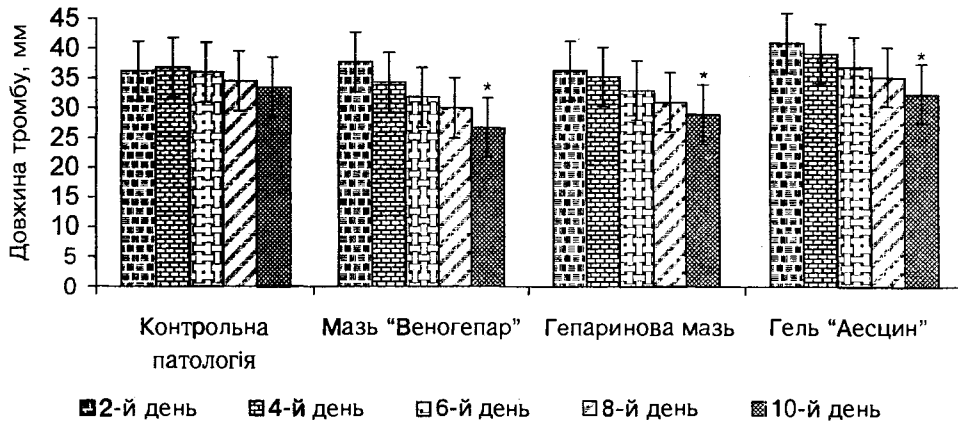


Рис. 1. Вплив мазі "Веногепар" та препаратів порівняння на довжину тромбу в умовах експериментального тромбозу у кролів.

Примітка: * — відхилення достовірне по відношенню до 2-ї доби дослідю, $p \leq 0,05$.

лігатури знімали через 2 години. Лікування розпочинали через добу після введення розчину Люголю. Для цього дослідним тваринам один раз на день протягом 10 діб на уражену ділянку шкіри вуха наносили по 0,5 г мазі. На 10-й день експерименту усіх тварин виводили з дослідю під ефірним наркозом шляхом повітряної емболії.

Параметри для оцінки загального стану тварин і впливу досліджуваних препаратів на перебіг патології були обрані з урахуванням патогенезу і клінічних проявів захворювання, а також динаміки лабораторних показників при захворюванні у людини.

Оцінку розвитку патології та лікувальної дії препаратів проводили на основі таких показників:

- довжина тромбу, мм;

- площа запалення, мм^2 (вимірювання довжини тромбів та площі запалення проводили один раз на 2 доби протягом 10 діб);
- біохімічні показники (відновлений глутатіон (ВГ), ТБК-активні продукти, загальний білок, сечовина, холестерин, фосфоліпіди, β -ліпопротеїди), що дозволяє оцінити активність перекисного окиснення ліпідів, обмін білка та холестерину.

Визначення показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у гомогенаті печінки проводили за показниками ТБК-активних продуктів та ВГ. Вплив на білкові синтетичні процеси визначали за рівнем загального білка (за реакцією з розчином двовалентної міді фотокolorиметричним методом) та сечовини (за реакцією з діацетилмонооксимом) у сироват-

ці крові, використовуючи набори реактивів фірми "Lachema" (Чехія). Стан ліпідного обміну характеризували за рівнем у сироватці крові холестерину за реакцією Лібермана-Бурхардта, β -ліпопротеїдів — за реакцією з гепариновим реактивом, використовуючи набори реактивів фірми "Lachema", а також за вмістом фосфоліпідів, які визначали за допомогою набору реактивів фірми "Sentinel CH" (Італія) ензимним colorиметричним методом Триндера.

Результати та їх обговорення

Результати проведеного дослідження наведені на рисунках 1 і 2 та у таблиці.

У результаті внутрішньовенного введення розчину Люголю у

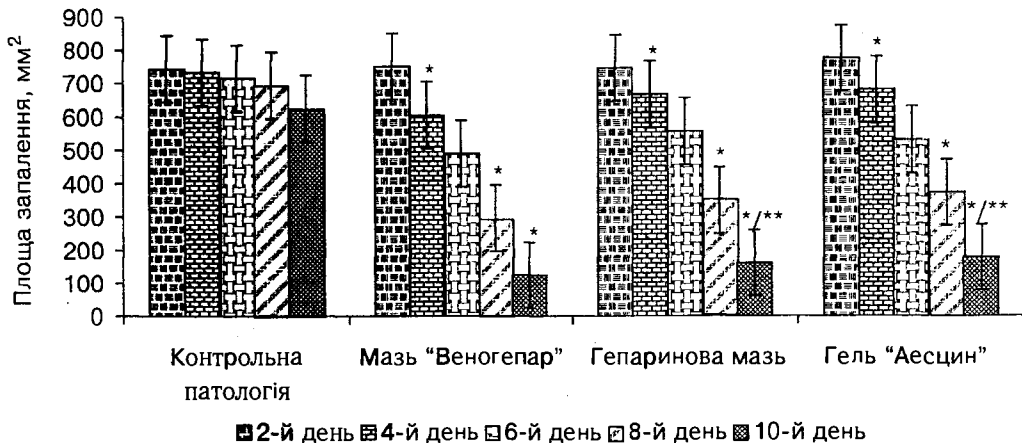


Рис. 2. Вплив мазі "Веногепар" та препаратів порівняння на площу запалення навколишніх тканин в умовах експериментального тромбозу у кролів.

Примітки:

- 1) * — відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології, $p \leq 0,05$;
- 2) ** — відхилення вірогідне по відношенню до групи тварин, лікованих маззю "Веногепар", $p \leq 0,05$.

Вплив мазі “Веногепар” на динаміку біохімічних показників у кролів на моделі тромбофлебіту, викликаного розчином Люголю, n=30

Показник	Умови досліджу	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Мазь “Веногепар”	Гепаринова мазь	Гель “Аесцин”
ВГ у гомогенаті печінки, мкмоль/г	10-й день	9,85±1,02	14,22±1,44	8,09±1,28**	7,11±0,93**	7,84±1,07**
ТБК-активні продукти у гомогенаті печінки, мкмоль/г	10-й день	55,15±2,38	41,24±2,16*	54,49±5,53**	45,52±2,58*	47,22±4,88
Загальний білок, г/л	3-й день	82,13±3,00	65,33±2,58*	73,47±1,50**	83,70±6,23**	73,22±1,06**
	7-й день		70,68±2,28*	79,37±1,58**	78,98±1,72**	78,55±2,90**
	10-й день		79,89±4,76	77,73±2,38	79,00±1,76	78,18±2,50
Холестерин, ммоль/л	3-й день	1,58±0,13	1,39±0,15	1,61±0,12	1,41±0,14	1,55±0,15
	7-й день		2,43±0,31*	2,01±0,22	2,30±0,13*	2,00±0,22
	10-й день		3,40±0,32*	1,72±0,27**	1,88±0,19**	1,80±0,08**
β-Ліпопротеїни, г/л	3-й день	2,69±0,08	2,85±0,06	2,81±0,06	2,86±0,02	2,86±0,09
	7-й день		3,11±0,14*	2,82±0,08	2,85±0,06	3,01±0,08
	10-й день		3,19±0,29	2,84±0,10	2,89±0,04	3,07±0,05
Фосфоліпіди, ммоль/л	3-й день	5,73±0,29	4,48±0,29*	4,04±0,24*	4,08±0,59*	3,9±0,32*
	7-й день		3,53±0,43*	3,38±0,45*	4,19±0,64*	3,46±0,09*
	10-й день		2,21±0,22*	4,24±0,30**	4,12±0,57**	4,08±0,58**
Сечовина, ммоль/л	3-й день	4,79±0,23	6,26±0,48*	6,24±0,17*	6,61±0,40*	6,25±0,31*
	7-й день		6,37±0,34*	6,17±0,09*	6,19±0,13*	6,13±0,20*
	10-й день		6,03±0,47*	5,36±0,32	5,38±0,20	5,20±0,19

Примітки:

1) * — відхилення вірогідне по відношенню до інтактного контролю, $p \leq 0,05$;

2) ** — відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології, $p \leq 0,05$.

тварин розвивався тромбоз зовнішньої вени вуха та запальний процес у прилеглих до ураженої ділянки вени тканинах (рис. 1, 2).

Лікування дослідних тварин маззю “Веногепар” приводило до значного зменшення вираженості патологічного процесу. Під впливом мазі зменшувалась довжина тромбу та площа запалення вже на 4-й день лікування. До кінця досліджу довжина тромбу зменшувалась на 29,18%, площа запалення — на 83,46%, тоді як у групі контрольної патології — на 7,46% та 15,6% відповідно.

Препарати порівняння — гепаринова мазь та гель “Аесцин” — також проявили виражену антитромботичну дію, яка характеризувалась достовірним зменшенням розміру тромбу до кінця досліджу та площі запалення протягом експерименту по відношенню до тварин контрольної патології

(рис. 1, 2). Під впливом гепаринової мазі довжина тромбу за період дослідження зменшувалась на 20,1%, площа запалення — на 78,39%; під впливом гелю “Аесцин” — на 20,73% та 77,07% відповідно (рис. 1, 2). Порівняння антитромботичної та протизапальної дії мазі “Веногепар” та референтних препаратів дозволяє зробити висновок про перевагу досліджуваної мазі, що виражалось у достовірно більш вираженій динаміці лізису тромбу та показника площі запалення.

Більш виражений протизапальний ефект мазі “Веногепар” обумовлений комплексною дією мезенамової кислоти, гепарину, троксерутину та димексиду, тоді як протизапальна дія гепаринової мазі обумовлена гепарином, гелю “Аесцин” — гепарином, саліцилатом діетиламіну та α-аесцином. Важливу роль у протизапальній

дії мазі “Веногепар” відіграє димексид, який підвищує біодоступність та потенціює фармакологічну дію компонентів препарату.

Печінка є головним органом регуляції вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів, основним детоксикуючим органом, місцем синтезу факторів зсідання крові [4]. Розвиток ендогенної інтоксикації та оксидативний стрес, що спостерігаються при венонних захворюваннях, негативно впливають на її функціональний стан [5, 7]. Враховуючи дані літератури про важливу роль процесів ПОЛ у патогенезі венонних захворювань, зокрема тромбофлебітів, з метою оцінки тяжкості патології та лікувальної дії препаратів досліджували активність ПОЛ та стан антиоксидантної системи (АОС), про що судили за рівнем ТБК-активних продуктів та ВГ у гомогенаті печінки.

У групі контрольної патології відмічали достовірне зменшення рівня ТБК-активних продуктів на фоні достовірного зменшення кількості фосфоліпідів у сироватці крові як основних субстратів ПОЛ (табл.). Вказані зміни є результатом посиленої активності процесу ПОЛ протягом тривалого експерименту (10 днів). З цим, очевидно, пов'язана активація системи глутатіону у кролів групи контрольної патології по відношенню до інтакту, направлена на захист від ушкоджуючої дії продуктів ПОЛ [4].

Процес тромбоутворення у групі контрольної патології супроводжувався також порушенням білковосинтетичних процесів, про що свідчить достовірне зменшення рівня загального білка та підвищення рівня сечовини у сироватці крові по відношенню до інтактного контролю. Ці зміни характеризують перевагу катаболічних процесів над анаболічними та свідчать про розвиток ендогенної інтоксикації внаслідок вираженого запального процесу та некрозу тканин, що прилягають до ділянки ураженої вени.

Аналіз показників холестеринного обміну як важливого чинника венозного тромбоутворення показав достовірне підвищення рівня холестерину і β -ліпопротеїдів та зниження рівня фосфоліпідів у тварин групи контрольної патології по відношенню до інтактного контролю.

Таким чином, внутрішньовенне введення тваринам розчину Люголю призводить до розвитку вираженого патологічного процесу, який супроводжується розвитком тромбозу та запалення, активацією процесу ПОЛ, змінами білкового та ліпідного обміну.

Мазь "Веногепар", на відміну від препаратів порівняння, проявила виражену антиоксидантну дію: рівень ТБК-активних продук-

тів та ВГ не відрізнявся від інтактного контролю.

Під впливом гепаринової мазі та гелю "Аесцин" відбувалася нормалізація лише рівня ВГ, тоді як кількість ТБК-активних продуктів залишалася на рівні контрольної патології (табл.). Очевидно, більш виражені антиоксидантні властивості мазі "Веногепар" можна пояснити хімічним складом препарату. Троксерутин належить до групи біофлавоноїдів, для яких характерні виражені антиоксидантні властивості [10, 12, 14, 15, 16]. Відомо, що протизапальні препарати, зокрема, мефенамова кислота, проявляють антиоксидантні властивості [1, 11]. Останні встановлені також для димексиду [1, 11].

Досліджувані препарати в однаковій мірі підвищували білковосинтетичні процеси, про що свідчить достовірне збільшення рівня загального білка по відношенню до контрольної патології.

Мазь "Веногепар" та препарати порівняння достовірно зменшували також кількість холестерину у сироватці крові, що характеризує їх антихолестеринемічні властивості. Одержані результати підтверджують дані літератури про гіпохолестеринемічну дію гепарину [11, 13, 14]. Протягом експерименту рівень фосфоліпідів у групах тварин, яких лікували маззю "Веногепар" та референтними препаратами, залишався зниженим стосовно інтакту, але на 10-й день дослідів відмічено достовірне підвищення рівня фосфоліпідів у порівнянні з групою контрольної патології, хоча і був достовірно нижчим за інтакт.

Лікувальний ефект мазі обумовлений її хімічним складом та багатогранною фармакологічною дією. Гепарин — антикоагулянт прямої дії, який перешкоджає утворенню тромбів, покращує місцевий кровообіг, сприяє зменшенню набряків [11, 13, 14]. Троксе-

рутин є універсальним протектором венозної стінки, підвищує стійкість та зменшує проникність капілярів [10, 12, 14, 15, 16]. Протизапальний ефект мазі забезпечується мефенамовою кислотою, гепарином, димексидом та троксерутином [11, 14, 17, 18]. Мірамістин, крім антимікробних, має імуностимулюючі властивості, що дозволяє зменшити пригнічення різних ланок імунітету, зумовлене порушенням периферичного кровообігу [6, 11, 14]. Введений до складу мазі димексид проявляє властивості провідника діючих компонентів мазі, що підвищує їх біологічну доступність [1, 11, 14]. Очевидно, виражений лікувальний ефект мазі "Веногепар" можна пояснити і її антиоксидантними властивостями, які підтверджені експериментально у біохімічних дослідженнях.

ВИСНОВКИ

Лікування дослідних тварин маззю "Веногепар" приводить до значного зменшення вираженості патологічного процесу, зокрема сприяє зменшенню розмірів тромбу та інтенсивності запального процесу у прилеглих до ураженої ділянки вени тканинах. За даними показниками мазь "Веногепар" має перевагу над референтними препаратами; крім того, на відміну від препаратів порівняння — гепаринової мазі та гелю "Аесцин", вона проявляє виражену антиоксидантну дію, що обумовлено наявністю декількох компонентів з антиоксидантними властивостями. Встановлена також здатність досліджуваного препарату та препаратів порівняння нормалізувати білковий та ліпідний обмін у тварин на фоні патології.

Все вищесказане свідчить про виразні лікувальні властивості мазі "Веногепар" на моделі експериментального тромбофлебиту у кролів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клебанов Б.М. // *Експерим. и клин. фармакол.* — 1992. — Т. 55, №4. — С. 4-8.
2. Малоштан Л.Н. // *"Лекарства — человеку"*. — 2001. — Т. XVI. — С. 348-351.

3. Моделирование заболеваний / Под ред. С.В.Андреева. — М.: Медицина, 1973. — С. 157-163.
4. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов (монография). — Тернополь, 1995. — 272 с.
5. Современные представления о хронической венозной недостаточности. Симпоз. в рамках 14 Всемирного конгр. Междунар. союза флебологов, 2001, Италия. Рефераты. — М.: ООО "Митра-пресс", 2001. — 18 с.
6. Фесенко В.П., Кривошеин Ю.С., Могилыстый А.А. //Вестник науч. исслед. — 1995. — №2. — С. 32-40.
7. Флебология: руководство для врачей / Под ред. В.С.Савельева. — М.: Медицина, 2001. — 664 с.
8. Aubert Francois. L'essentiel medical de poshe. — 1995. — P. 67-71.
9. Bergan J.J. //Angiol. and Vase. Surg. — 1995. — №3. — P. 59-80.
10. Burnand K.G., Powell S., Bishop C. et al. //Phlebology. — 1989. — №4 (1). — P. 15-22.
11. Cohen Y., Jaquot C. Pharmacologie. — Paris: Maason, 2001. — 489 p.
12. Diebschlag W., Nocker W., Lehmacher W., Rehn D. //J. Pharm. Med. — 1994. — №4. — P. 7-14.
13. Ferstrate M. Les Thromboses. — Paris, 1978. — 331 p.
14. Larousse medical. — Paris, Larousse, 2001. — 1203 p.
15. Nees S., Juchem G., Fink R., Arbogast H. //Sixth World Congr. for Microcirculation, 1996. — P. 401-404.
16. Nees S., Weiss D., Thallmair M. et al. //Fortschr. Fortbild Med. (Sonderdruck). — 2000/2001. — №24. — P. 3-20.
17. Poynard T., Valterio C. //J. Vasc. Dis. — 1994. — №233. — P. 244-250.
18. Roland I., Bougelet C., Ninane N. et al. //Cardiovasc. Drugs Ther. — 1998. — №12. — P. 375-381.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 714-12-58.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 02.07.2004 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату "Модуретик®" (табл. 5 мг+50 мг виробництва фірми "Merck Sharp & Dohme B.V.", Нідерланди

Хворій (67 років) із діагнозом гіпертонічна хвороба II ст. був призначений модуретик® (перорально по 1 табл. на добу). Через 10 хвилин після прийому препарату у неї з'явилася гіперемія обличчя, озноб, головний біль, заніміння кінцівок, зниження АТ (до 80/0 мм рт.ст.), самовільна дефекація, сечовипускання, короткочасна втрата свідомості. Одночасно одержувала еналаприл, клофелін. Модуретик був відмінений. Хворій промили шлунок, а також ввели димедрол, гідрокортизон, адреналін, дексаметазон, лазикс. Після вжитих заходів зазначені явища зникли без наслідків. Лікар вважає, що на розвиток цієї реакції міг вплинути алергологічний статус пацієнтки. Відомо, що у хворої спостерігалась алергічна реакція на гіпотіазид, пеніциліни.

Інформація надійшла від Кримського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.