

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 616.14-008.64:615.454.1:615.322:615.225.3

ВИВЧЕННЯ ВЕНОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ГЕЛЮ “ГІНГОВЕН” — НОВОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Л.В.Яковлєва, О.О.Пастухов

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати експериментального дослідження венопротекторної дії гелю на основі екстрактів насіння каштану кінського та листя гінґо білоба під назвою “Гінговен”. У досліджах на кролях встановлено, щогель “Гінговен” проявляє виразну антитромботичну активність на початкових етапах тромбоутворення та в процесі лізису тромба. Застосування препарату запобігало руйнуванню венозної стінки, пригнічувало розвиток запалення у тканинах вуха та системної посттромбофлебічної реакції, що підтверджено результатами біохімічних та гістологічних досліджень. Порівняно з референс-препаратами “Венен Тайсс гель” та “Гінкор гель” дія гелю “Гінговен” проявляється швидше і є більш виразною та комплексною. Отримані дані свідчать про ефективність застосування композиції діючих речовин гелю “Гінговен” при тромботичних та запальних процесах у венозному руслі, що відіграють важливу роль у патогенезі венозної недостатності нижніх кінцівок.

Хронічна венозна недостатність (ХВН) нижніх кінцівок — складний синдромокомплекс, який характеризується порушенням відтоку крові з венозного басейну нижніх кінцівок, що спричиняє каскад патологічних змін на молекулярному, клітинному і тканинному рівнях [3, 5].

Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що ХВН зустрічається з частотою 10-15% у чоловіків і 20-25% у жінок загальної популяції світу [3, 9]. Згідно з цими даними в Україні на ХВН страждає близько 8 млн осіб. Така поширеність захворювання робить його важливою медико-соціальною проблемою і обумовлює пошук нових шляхів у лікуванні і профілактиці.

Достеменно встановлено, що незалежно від причини розвитку в основі патогенезу ХВН ле-

жить загальний механізм — прогресуюче ускладнення відтоку крові з нижніх кінцівок, її депонування з підвищенням венозного тиску. Враховуючи це, на протязі тривалого часу чи не як єдиний спосіб ефективного лікування ХВН у хворих, у яких неможливе хірургічне втручання, розглядали компресійну терапію (пов'язки, панчохи); лікарські засоби при цьому застосовували виключно для короткострокової симптоматичної терапії. Однак, результати сучасних досліджень вказують на провідну роль клітинно-молекулярних реакцій (КМР) на рівні ендотелію венул як у розвитку, так і у прогресуванні ХВН [6]. Зрозуміло, що безпосередньо вплинути на перебіг КМР можуть лише фармакологічні агенти. На теперішній час встановлено, що кумарини, флавоноїди та сапоніни здатні впливати на функції ендотеліоцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, пригнічувати КМР, проявляючи комплексну венопротекторну дію [8, 7, 10].

Метою даної роботи було вивчення венопротекторної дії нового препарату для місцевого лікування ХВН нижніх кінцівок — гелю “Гінговен”.

Матеріали та методи

Дані експериментальні дослідження проведені з дозволу комісії з біоетики НФаУ на 25 безпородних кролях самцях з масою тіла 2,0-2,5 кг. Тварин утримували при кімнатній температурі $20 \pm 2^\circ\text{C}$, природному світловому режимі з вільним доступом до їжі та води.

Об'єктом досліджень був новий препарат для лікування ХВН — гель з робочою назвою “Гінговен”, розроблений на ВАТ “ХФЗ “Червона зірка” (м. Харків, Україна) під керівництвом директора з виробництва канд. фарм. наук І.В.Трутаєва. До складу гелю входить комплекс БАР з виразною венотропною дією — екстракт насіння каштану кінського та екстракт листя гінґо білоба.

Як референс-препарати у дослідженнях використовували аналоги гелю “Гінговен” за фарма-

Таблиця 1

Вплив гелю “Гінговен” та референс-препаратів на величину довжини тромба в умовах гострого тромбофлебіту вени вуха у кролів, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$, n=5

| Група тварин | Довжина тромба, мм | | | | |
|---------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 24 год | 4 доба | 6 доба | 8 доба | 10 доба |
| Позитивний контроль | 40,8±4,8 | 38,8±4,6 | 37,8±4,3 | 30,0±3,5 | 21,6±0,8 |
| “Гінговен” | 23,6±1,7* | 23,6±1,6* | 20,8±1,1* | 17,4±0,7* | 9,6±0,8* |
| | -42,2% | -39,2% | -45,0% | -42,0% | -55,6% |
| “Гінкор гель” | 31,0±2,0 | 31,6±2,1 | 22,2±1,5* | 17,6±0,7* | 9,8±1,0* |
| | -24,0% | -18,6% | -41,3% | -41,3% | -54,6% |
| “Вenen Тайсс гель” | 36,2±2,9 | 34,2±2,4 | 24,2±1,7* | 17,2±1,0* | 15,8±1,2* |
| | -11,3% | -11,9% | -36,0% | -42,7% | -26,9% |

Примітка. * — відхилення статистично значуще щодо позитивного контролю, $p < 0,05$.

кологічною дією і частково за складом, доступні на фармацевтичному ринку України: “Гінкор гель” (“Бофур Іпсен Індустрі”, Франція), що містить троксерутин та екстракт листя гінкго білоба, і “Вenen Тайсс гель” (“Др. Тайсс Натурварен ГмбХ”, Німеччина), що містить екстракт насіння каштану кінського та екстракт квіток календули.

Вазопротекторну дію гелю “Гінговен” вивчали на моделі гострого тромбофлебіту вени вуха у кролів, яка дозволяє отримати порушення кровотоку внаслідок веностазу і запалення венозної стінки, характерні для більшості тромботичних станів у людини. Патологію відтворювали за методом Л.М.Малоштан та співавт. [1]. Дизайн досліджень включав формування 5 груп тварин по 5 особин у кожній: 1 — позитивний контроль — неліковані тварини з відтвореною патологією; 2 — тварини, у яких на тлі патології застосовували гель “Гінговен”; 3 і 4 — тварини, у яких на тлі патології застосовували референс-препарати.

Препарати наносили тонким шаром на уражену ділянку вуха тварини двічі на день впродовж 10 діб у добовій дозі 0,5 г/кг маси тіла, що була визначена як умовно терапевтична для гелю “Гінговен” за результатами попередніх скринінгових досліджень. Виведення тварин з експерименту здійснювали на 10-у добу експерименту шляхом повітряної емболії під ефірним наркозом.

Оцінку показників розвитку патології та фармакологічної дії препаратів проводили на основі вимірювання довжини затромбованої ділянки вени, рівня лейкоцитів крові, часу зсідання крові та протромбінового часу. Інтенсивність патологічних процесів у судинній стінці та ангіопротекторну дію гелю “Гінговен” і референс-препаратів оцінювали також за результатами гістологічних досліджень уніфікованими методами світлової мікроскопії [2].

Отримані в експериментах дані представляли як “середньостатистичне значення \pm помилка середнього” ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$). Статистичну обробку даних про-

водили, використовуючи багатофакторний дисперсійний аналіз, критерії Ньюмана-Кейлса та Даннета на рівні значущості 0,05 [4].

Результати та їх обговорення

Спостереження за розвитком тромбофлебіту у кролів показали, що через 24 год після початку розвитку тромбозу у тварин групи позитивного контролю у крайовій вені вуха утворювався тромб довжиною близько 40 мм (табл. 1). Тромбоз супроводжувався реактивним запаленням тканин, прилеглих до ураженої ділянки вени, що проявлялося яскраво вираженою гіперемією та набряком ураженої ділянки вуха. Про розвиток системної запальної реакції свідчить статистично значуще підвищення загальної кількості лейкоцитів (табл. 2).

Застосування гелю “Гінговен” сприяло виразному пригніченню процесів тромбоутворення — на тлі застосування препарату величина затромбованої ділянки вени вже через перші 24 год експерименту була на 42% менше порівняно з нелікованими тваринами (табл. 1), у той час як довжина тромба у тварин, які отримали референс-препарати “Гінкор гель” і “Вenen Тайсс гель”, була зменшеною лише на 24% та 11% відповідно. Впродовж наступних 9 діб довжина тромба у тварин групи позитивного контролю зменшилася з 40 до 20 мм. Застосування гелю “Гінговен” сприяло підвищенню темпу лізису тромба. В усі терміни спостереження у кролів, які отримували досліджуваний препарат, затромбована ділянка вени на 42-56% була статистично значуще меншою за показник нелікованих тварин, тоді як референс-препарати подібну за виразністю дію проявили лише через 5 діб застосування.

Пригнічуючи процеси тромбоутворення, гель “Гінговен”, як і референс-препарати, гальмував також розвиток запалення у тканинах вуха та системної запальної реакції, про що свідчить практично сталий впродовж усього експерименту рівень лейкоцитів у тварин, які отримували лікування.

Таблиця 2

Вплив гелю “Гінговен” та референс-препаратів на кількість лейкоцитів та показники системи зсідання крові в умовах гострого тромбофлебиту вени вуха у кролів, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$, n=5

| Показник | Доба | Інтактний контроль | Позитивний контроль | “Гінговен” | “Гінкор гель” | “Вenen Тайсс гель” |
|---|------|--------------------|---------------------|----------------|---------------|--------------------|
| Загальний вміст лейкоцитів, $10^9/\text{л}$ | 0 | 7,15±0,49 | 7,25±0,78 | 7,10±0,57 | 7,00±0,37 | 7,05±0,24 |
| | 2 | 7,13±0,31 | 10,05±0,87*/** | 8,30±0,38 | 8,95±1,20 | 8,25±0,41 |
| | 6 | 6,90±0,31 | 9,36±0,28** | 7,75±0,29**/** | 8,35±0,57 | 7,75±0,38**/** |
| | 10 | 7,23±0,37 | 8,60±0,37 | 7,35±0,53 | 7,70±0,48 | 7,25±0,63 |
| Час зсідання крові, с | 0 | 97,60±8,52 | 97,80±9,35 | 96,2±10,33 | 95,6±12,22 | 96,6±10,08 |
| | 2 | 99,00±7,67 | 121,20±8,45*/** | 90,00±7,17 | 108,40±17,17 | 91,40±4,52 |
| | 6 | 95,20±5,38 | 56,20±6,49*/** | 76,80±8,89 | 97,40±21,10 | 59,6±4,49* |
| | 10 | 101,00±2,45 | 60,80±3,25*/** | 92,20±10,77 | 72,60±17,15 | 76,60±15,56 |
| Протромбіновий час, с | 0 | 10,46±0,47 | 11,20±0,56 | 10,86±0,40 | 11,04±0,40 | 10,90±0,50 |
| | 2 | 10,68±0,33 | 15,62±3,24** | 7,84±0,05*/** | 11,18±2,05 | 8,00±0,24*/** |
| | 6 | 10,49±0,42 | 8,54±0,58 | 10,84±1,14 | 10,16±0,94 | 8,92±0,50 |
| | 10 | 10,38±0,49 | 8,28±0,46 | 10,44±0,76 | 11,16±1,28 | 11,20±1,30 |

Примітки: * — відхилення статистично значуще щодо вихідних даних, $p < 0,05$; ** — відхилення статистично значуще щодо інтактного контролю, $p < 0,05$; *** — відхилення статистично значуще щодо позитивного контролю, $p < 0,05$.

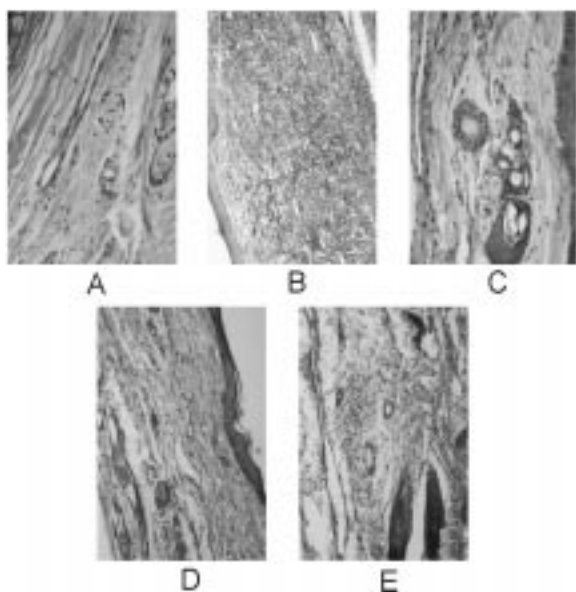


Рис. Ділянки вуха кролів з групи інтактного (А) та позитивного (В) контролю; і тварин, які отримували гель “Гінговен” (С) та референс-препарати “Гінкор гель” (D) та “Вenen Тайсс гель” (Е). Гематоксилін-еозин. $\times 150$.

Лікування гелем “Гінговен” ефективно сприяло збереженню гомеостазу у системі зсідання крові кролів порівняно з виразним дисбалансом, що розвинувся у тварин групи позитивного контролю (табл. 2).

Гістологічна оцінка стану стінки вени та прилеглих тканин відповідає динаміці клінічних та біохімічних показників і підтверджує виразний пригнічуючий вплив гелю “Гінговен” на розвиток

гострого тромбофлебиту та посттромбофлебічної реакції у кролів. Застосування препарату запобігало руйнуванню венозної стінки, зменшувало запальну реакцію у тканинах вуха. У тварин, яких лікували гелем “Гінговен”, також були відсутні осередки нагноєння та крововиливи в тканині вуха, які спостерігаються у нелікованих тварин (рис.).

Референс-препарати “Вenen Тайсс гель” та “Гінкор гель” проявили подібну позитивну дію на стан венозної стінки та тканин вуха, але за виразністю окремих компонентів венопротекторної дії дещо поступалися гелю “Гінговен”. Так, у тварин, яких лікували референс-препаратами, спостерігали крововиливи у прилеглі до ураженої вени тканини вуха; гель “Вenen Тайсс гель” менш ефективно сприяв збереженню цілісності стінки вени, а гель “Гінкор гель” практично не впливав на розвиток запальної реакції у тварин.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведених досліджень встановлені виразні антитромботичні властивості гелю “Гінговен” на початкових етапах тромбоутворення та в процесі лізису тромба.

2. В умовах протромботичного стану гель “Гінговен” проявляє виразну протекторну дію по відношенню до венозної стінки, що підтверджено результатами гістологічних досліджень.

3. Порівняно з референс-препаратами гелем “Вenen Тайсс гель” та “Гінкор гель” дія гелю “Гінговен” проявляється швидше, є більш виразною та комплексною, що дозволяє прогнозувати подібну активність в умовах клінічної практики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Малоштан Л.М., Должикова О.В., Батура І.О. Спосіб моделювання тромбофлебітів периферичних судин: Інформаційний лист. — К.: Укрмедпатентпрот, 2002. — 2 с.
2. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. — М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. — 424 с.
3. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др. Флебология: руководство для врачей. / Под ред. В.С.Савельева. — М.: Медицина, 2001. — 664 с.
4. Салимов Р.М. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов. / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2000. — С. 349-354.
5. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под ред. Е.И.Чазова, Ю.Н.Беленкова. — М.: Литтерра, 2005. — 972 с.
6. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111. — P. 2398-2409.
7. Nicolaides A.N. // *Angiol*. — 2003. — Vol. 54. — P. S33-S44.
8. Pittler M.H., Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD003230. DOI: 10.1002/14651858.CD003230.pub3.
9. Robertson L., Evans C., Fowkes F.G. // *Phlebol*. — 2008. — Vol. 23. — P. 103-111.
10. Vanscheidt W., Rabe E., Naser-Hijazi B. et al. // *Vasa*. — 2002. — Vol. 31. — P. 185-190.

УДК 616.14-008.64:615.454.1:615.322:615.225.3

ИЗУЧЕНИЕ ВЕНОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ГЕЛЯ «ГИНГОВЕН» — НОВОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Л.В.Яковлева, А.А.Пастухов

Приведены результаты экспериментального изучения венопротекторного действия геля на основе экстрактов семян каштана конского и листьев гинкго билоба под названием «Гинговен». В опытах на кролях установлено, что гель «Гинговен» проявляет выраженную антитромботическую активность на начальных этапах тромбообразования и в процессе лизиса тромба. Применение препарата предотвращало разрушение венозной стенки, угнетало развитие воспаления в тканях уха и системной посттромбофлебической реакции, что подтверждено результатами биохимических и гистологических исследований. В сравнении с референс-препаратами «Венен Тайсс гель» и «Гинкор гель» действие геля «Гинговен» проявляется быстрее, является более выраженным и комплексным. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения композиции действующих веществ геля «Гинговен» при тромботических и воспалительных процессах в венозном русле, которые играют важную роль в патогенезе венозной недостаточности нижних конечностей.

UDC 616.14-008.64:615.454.1:615.322:615.225.3

THE STUDY OF THE ANTI-EXUDATION ACTION OF «GINGOVEN» GEL — A NEW MEDICINE FOR TREATING CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY OF LEGS

L.V.Yakovleva, A.A.Pastukhov

The results of the experimental study of the venoprotective action of gel named «Gingoven» containing extracts of horse chestnut seeds and ginkgo biloba leaves have been presented. The experiments in rabbits showed that «Gingoven» gel revealed a marked antithrombotic activity during the initial stages of thrombogenesis and thrombolysis. The drug application prevented destruction of venous wall, reduced inflammation in tissues of the ear and the systemic post-thrombophlebitic reaction, it was confirmed by the results of biochemical and histological studies. In comparison with the reference medicines «Venen Theiss » gel and «Ginkor gel» gel, «Gingoven» acts more quickly, it is more powerful and complex. The data obtained testify the efficiency of application of composition with active substances of «Gingoven» gel in thrombotic and inflammatory processes in the venous network playing an important role in the pathogenesis of venous insufficiency of legs.