

acute myeloblastic leukaemia in relapse after bone marrow transplantation / A. Buzyn-Veil, C. Belanger, F. Audat et al. // *Brit J. Haematol.* — 1996. — N 2. — P. 423-425.

4. *Rituximab* and ifosfamide mitoxantrone etoposide (RIME) with Neupogen support for B-cell non-Hodgkin's lymphoma prior to high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic transplant / R. M. Joyce, C. N. Kraser, J. C. Tetreal et al. // *Eur. J. Haematol.* — 2001. — Vol. 64, Suppl. — P. 56-62.

5. Adverse reactions to oxaliplatin: a retrospective study of 25 patients treated in one institution / G. Lenz, U. T. Hacker, W. Kern et al. // *Anticancer Drugs.* — 2003. — N 9. — P. 731-733.

6. *Tannock I. F., Lee C.* Evidence against apoptosis as a major mechanism for reproductive cell death following treatment of cell lines with anti-cancer drugs // *Brit J. Cancer.* — 2001. — Vol. 81, N 1. — P. 100-105.

7. *Brown J. M., Wouters B. G.* Apoptosis, p53, and tumor cells sensitivity to anticancer agents // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59. — P. 1391-1399.

8. *Hamers F. P. T., Gispen W. H., Neijt J. P.* Neurotoxic side-effects of

cis-platin // *Eur. J. Cancer.* — 1991. — Vol. 27. — P. 372-376.

9. *Hyssain M., Wozniak A. J., Edelstein M. B.* Neurotoxicity of antineoplastic agents // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 1993. — Vol. 14, N 1. — P. 61-75.

10. *Dihydropyrimidine* dehydrogenase-related enzymes predict efficacy and adverse reactions of UFTI+cisplatin neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer / N. Takiguchi, K. Koda, H. Ooshima et al. // *Anticancer Drugs.* — 2002. — N 4. — P. 411-416.

11. *Neurobehavioral* effects of interferon- $\alpha$  in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions / L. Capuron, J. F. Gumnick, D. L. Musselman et al. // *Neuropsychopharmacol.* — 2002. — Vol. 26. — P. 643-652.

12. *Carboplatin* toxic effects on the peripheral nervous system of the rat / G. Cavaletti, D. Fabbrica, C. Minoia et al. // *Annals of Oncology.* — 1998. — Vol. 9. — P. 347-443.

13. *Severe* disabling sensory-motor polyneuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy / G. D. Leonard,

M. R. Wagner, M. G. Quinn, J. L. Grem // *Anticancer Drugs.* — 2004. — N 7. — P. 733-735.

14. *Peripheral* neuropathy associated with weekly oral 5-fluorouracil, leucovorin and eniluracil / M. W. Saif, R. H. Wilson, N. Harold et al. // *Anticancer Drugs.* — 2001. — N 6. — P. 525-531.

15. *Myoshi T., Goto J.* Serial in vivo determinations of nerve conduction velocity in rat tails. Physiological and pathological changes // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1973. — N 2. — P. 125-131.

16. *Индивидуальные* особенности поведения, обучения и адаптации крыс к экстремальным воздействиям / Ж. Г. Александрова, Н. Б. Суворов, Ю. Н. Шалин, В. Н. Цыган // *Физиол. ж. СССР.* — 1984. — Т. 70, № 9. — С. 1294-1300.

17. *D-24851*, a novel synthetic tubulin inhibitor, exerts curative antitumoral activity in vivo shows efficacy toward multidrug-resistant tumor cells and lacks neurotoxicity / G. Bacher, B. Nickel, P. Emig et al. // *Cancer Research.* — 2001. — Vol. 61. — P. 392-399.

УДК 615.454.1:616.14-02:547.995.12

В. М. Кузнєцова, В. А. Рибак

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ МАЗІ «ТРОФЕПАРИН» НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОКОАГУЛОГРАМИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТРОМБОФЛЕБІТІ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Профілактика і лікування варикозної хвороби та її ускладнень у вигляді тромбофлебіту, трофічних виразок продовжує залишатися однією з актуальних проблем сучасної медицини [1–3]. Варто зазначити, що розвиток варикозної хвороби зумовлений розладом кровообігу венозної системи, утворенням тромбів, розростанням сполучної тканини на фоні запального процесу, котрий виникає з тих са-

мих причин. Гострий тромбофлебіт поверхневих вен найчастіше зустрічається як ускладнення варикозної хвороби і становить 35–40 % усіх тромботичних уражень у ділянці нижньої порожнистої вени [4; 5].

Локальна терапія варикозної хвороби та її ускладнень є одним із найбільш популярних видів консервативного лікування. Це обумовлено, перш за все, легкістю використання і невисокою вартістю мазевих і

гелевих форм лікарських засобів, які застосовуються у флебології. Разом з тим спеціалісти, які займаються вивченням цієї проблеми, висловлюють певний сумнів у можливості досягнення стійкого терапевтичного ефекту при застосуванні місцевої аплікації флеботропних препаратів. Стримане ставлення до топічних лікарських форм пов'язане також з виникаючими місцевими алергічними реакціями у ви-



гляді екземи, гіперкератозу, дерматитів, які зустрічаються у 10–15 % хворих [6; 7].

Не менш актуальною є проблема резорбції препарату і виникнення його терапевтичної концентрації в місці ушкодження. Сучасні фармацевтичні технології орієнтовані на створення ефективних, дозованих і безпечних топічних засобів з високою концентрацією активної речовини, іммобілізованої на гідрофільній основі або гелевій матриці [2; 6].

Обмеженість вітчизняних засобів у лікуванні венозних захворювань вимагає розробки, дослідження та впровадження в медичну практику нових лікарських засобів. На кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету було створено нову комбіновану мазь «Трофепарин», до складу якої увійшли гепарин — 0,07 г (10 000 ОД), метилурацил — 10,0 г (10 %) на основі ПЕО-400 та ПЕО-1500 у співвідношенні 8:2.

**Метою** даного дослідження є вивчення впливу мазі «Трофепарин» на показники гемокоагулограми при експериментальному тромбофлебіті.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Враховуючи оптимальний склад мазі «Трофепарин» і показання до застосування (при лікуванні варикозної хвороби, тромбофлебітів, трофічних виразок), необхідною умовою дослідження специфічної фармакологічної активності препарату вважали вивчення терапевтичної ефективності на моделі експериментального тромбофлебіту в щурів за модифікованою методикою Розенова [8; 9].

Дослідження були проведені на 50 білих нелінійних щурах-самцях масою 200–220 г. Тромбофлебіт відтворювали шляхом накладання на вену тварин лігатури з подальшим введенням у вену поза лігату-

рою 0,2 мл 0,5%-го розчину Люголя з гліцерином. Клінічними ознаками, які свідчать про розвиток тромбофлебіту, були: регіональна гіперемія, набряк, підвищення температури.

Під час експерименту (3-тя, 5-та доба) досліджували динаміку основних показників гемокоагулограми щурів — фібриноген В, фібриноген, час згортання крові, індекс протромбіну [10; 11].

Усі тварини були розподілені на 5 груп (по 10 тварин у кожній): перша група — інтактна; друга — контрольна (лікування тромбофлебіту не проводилось); у третій місцево застосовували мазь з метилурацилом; у четвертій — мазь з гепарином; у п'ятій — мазь «Трофепарин».

Досліджуваним тваринам на місце ушкодження накладали мазі двічі на день. Ефективність дії мазей визначали шляхом математичного порівняння гематологічних показників.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Спосіб моделювання експериментального тромбофлебіту у щурів виявився успішним — в усіх випадках на третю добу спостерігався тромбоз вен і розвиток запального процесу в стінці вен. Використання різних способів лікування мазями (з метилурацилом, з гепарином і «Трофепарином») мало різний лікувальний ефект.

На першу добу експерименту у тварин, які не отримували лікування, спостерігалися однотипні зміни показників гемокоагулограми, які не мали математичних відмінностей від параметрів тварин інтактної групи ( $P > 0,05$ ) і характеризувалися появою у крові фібриногену В, незначним підвищенням рівня фібриногену, скороченням часу згортання крові та зниженням показників протромбінового індексу.

На третю добу в щурів досліджуваних груп лабораторні дані свідчили про розвиток наявних патологічних змін. У крові тварин визначався фібриноген В (до +++), значно підвищувався рівень фібриногену ( $P_1 > 0,05$ ), знижувалися показники часу згортання крові ( $P_1 > 0,05$ ) та протромбінового індексу ( $P_1 > 0,05$ ) (таблиця).

Ступінь відхилення показників гемокоагулограми тварин від фізіологічного рівня відображав ефективність лікарських засобів. Найбільший позитивний результат у різні терміни експерименту спостерігали при використанні мазі «Трофепарин», під впливом якої лабораторні показники експериментальних тварин мали найменші відхилення від показників інтактної групи і менш ніж у тварин, в лікуванні яких використовували мазь із метилурацилом ( $P_3 < 0,05$ ) та мазь з гепарином ( $P_4 < 0,05$ ).

Параметри гемокоагулограми експериментальних тварин на п'яту добу мали тенденцію до відновлення. Найбільші відхилення при цьому зареєстровані у тварин, які отримували при лікуванні тромбофлебіту мазь «Трофепарин». Позитивний ефект спостерігався також і при використанні в лікуванні мазі з метилурацилом і гепарином. Однак, згідно з результатами математичної обробки показників гемокоагулограми тварин 3, 4, 5-ї груп, порівняно з тваринами, яких лікували «Трофепарином», їх ефективність була нижчою ( $P_3 < 0,05$ ,  $P_4 < 0,05$ ).

Таким чином, при використанні в лікуванні експериментального тромбофлебіту мазі «Трофепарин» спостерігається досить сильний вплив на гемокоагуляційні процеси. Позитивний ефект дії мазі «Трофепарин», який ефективніший за дію мазі з метилурацилом і гепарином, зумовлений швидким (на 5-ту добу експерименту) відновленням до фізіологічного рівня показників вмісту



**Динаміка показників гемокоагулограми щурів  
на моделі експериментального тромбофлебіту,  $M \pm m$ ,  $n=10$**

Групи тварин	Показники гемокоагулограми			
	Фібриноген В	Фібриноген, г/л	Час згортання, хв	Протромбіновий індекс, %
3-тя доба експерименту				
Інтактна	(-)	2,89±0,13	100,02±2,42	91,03±1,93
Контрольна	(+++)	5,33±0,19*	42,12±1,63*	57,14±1,69*
Мазь із метилурацилом	(++)	4,71±0,12 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>	49,84±1,41 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>	65,97±1,39 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>
Мазь із гепарином	(++)	4,19±0,13 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>	57,08±1,54 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>	73,54±1,64 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>
Мазь «Трофепарин»	(+)	3,07±0,12 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>	64,41±1,88 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>	78,07±1,41 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>
5-та доба експерименту				
Інтактна	(-)	2,94±0,22	99,86±2,35	92,13±2,08
Контрольна	(+++)	5,28±0,21*	49,37±1,55*	61,93±1,95*
Мазь із метилурацилом	(+)	4,22±0,17 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>	57,71±1,38 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>	74,46±1,33 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>
Мазь із гепарином	(+)	3,71±0,13 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>	67,92±1,27 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>	81,01±1,74 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>
Мазь «Трофепарин»	(-)	3,22±0,14 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>	76,55±1,41 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>	88,21±2,04 <sup>*/**</sup> <sub>+0</sub>

*Примітка.* \* —  $P_1 < 0,05$  порівняно з інтактною групою; \*\* —  $P_2 < 0,05$  порівняно з контрольною групою; + —  $P_3 < 0,05$  — вірогідність відмінностей показників тварин, які отримували мазь «Трофепарин» і мазь з метилурацилом; 0 —  $P_4 < 0,05$  — вірогідність відмінностей показників тварин, які отримували мазь «Трофепарин» і мазь з гепарином.

фібриногену В, фібриногену, цифрових параметрів протромбінового індексу досліджуваних тварин.

### Висновки

1. При лікуванні експериментального тромбофлебіту маззю «Трофепарин» досягається позитивний ефект на гемокоагуляційний процес, що перевищує дію мазей з метилурацилом і гепарином.

2. На п'яту добу експерименту мазь «Трофепарин» сприяла відновленню до фізіологічного рівня показників вмісту фібриногену В, фібриногену, цифрових параметрів протромбінового індексу досліджуваних тварин.

3. Виражена антитромботична дія мазі «Трофепарин» здійснюється завдяки гепарину, який входить до складу мазі на гідрофільній поліетиленоксидній основі, що сприяє проникненню гепарину в тканини.

4. Внаслідок вираженої антитромботичної дії мазь «Трофепарин» можна рекомендувати для лікування варикозної хвороби, тромбофлебіту, профілактики трофічних виразок.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. — М.: Ньюдиамед. — 2000. — 141 с.
2. Багірова В. Л., Деміна Н. Б., Кулиниченко Н. А. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму // Фармація. — 2002. — № 2. — С. 24-26.
3. Богачев В. Ю., Кириенко А. И., Голованова О. В. Лечение и реабилитация больных тромбозом глубоких вен нижних конечностей // Рос. мед. журнал. — 1999. — Т. 7, № 13. — С. 606-610.
4. Бокарев И. Н. Современные достижения и проблемы противотромботической терапии // Тер. архив. — 1992. — № 10. — С. 101-105.
5. Цубанова Н. А., Беркало Н. М. Скринінгові дослідження різних складів нових мазей для лікування тромбофлебітів // Вісн. фармації. — 2001. — № 3 (27). — С. 165.

6. Лиотон-1000 гель — новое средство для топического лечения варикозной болезни нижних конечностей и ее осложнений / А. И. Кириенко, Н. Ю. Богачев, И. А. Золотухин, Т. А. Нитецкая // Ангиол. и сосуд. хирургия. — 1998. — № 3-4. — С. 47-51.

7. Григорян Р. А., Богачев В. Ю., Золотухин И. А. Варикозная болезнь // Флебология. — Под ред. В. С. Савельева. — М.: Медицина, 2001. — С.438-447.

8. Саркисов А. С., Ремедов П. Н. Воспроизведение болезней человека в эксперименте. — М.: Медицина, 1960. — 780 с.

9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / Під ред. О. В. Стефанова. — К., 2001. — 527 с.

10. Максимов Ю. М., Лановенко І. І. Доклінічне вивчення антианемічних засобів, антикоагулянтів та фібринолітиків // Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О. В. Стефанова. — К., 2001. — С. 288-291.

11. Кост Е. А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. — М.: Медицина, 1975. — 382 с.

