

ВПЛИВ ПАРАЦЕТАМОЛУ, ДИКЛОФЕНАКУ І ДЕКСАМЕТАЗОНУ НА ПОХІДНІ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМУ АРАХІДОНОВОЇ КИСЛОТИ У РАЗІ ПРОНИКНОЇ ТРАВМИ РОГІВКИ, РАЙДУЖКИ ТА КРИШТАЛИКА

Я. Пенішкевич, канд. мед. наук, нач. відділу реєстрації та сертифікації виробів медичного призначення і медичної техніки
Державний департамент з контролю за якістю, безпекою і виробництвом
лікарських засобів та виробів медичного призначення МОЗ України

У роботі досліджено вплив парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону на динаміку змін вмісту ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока у разі проникної травми рогівки, райдужки та кришталика у кроликів. Установлено, що застосування парацетамолу протягом 2 тиж у тварин зі згаданою травмою рогівки, райдужки та кришталика нормалізує вміст у волозі передньої камери травмованого ока ПГФ_{2α}, 6-кето-ПГФ_{1α}, тромбоксану В₂ і лейкотрієну В₄, однак рівень ПГЕ₂ при цьому залишається підвищеним. Диклофенак і дексаметазон ефективніше впливають на інтраокулярний вміст ПГЕ₂, але при цьому зумовлюють надмірне зниження кількості ПГФ_{2α} в травмованому оці.

Ключові слова: око, травма, ейкозаноїди, лікування

В работе исследовано влияние парацетамола, диклофенака и дексаметазона на динамику изменений содержания эйкозаноидов во влаге передней камеры глаза при проникающем ранении роговицы, радужки и хрусталика у кроликов. Установлено, что применение парацетамола в течение 2 нед у кроликов нормализует содержание во влаге передней камеры травмированного глаза уровень ПГФ_{2α}, 6-кето-ПГФ_{1α}, тромбоксана В₂ и лейкотриена В₄. Уровень ПГЕ₂ оставался повышенным. Диклофенак и дексаметазон более эффективно влияют на внутриглазное содержание ПГЕ₂, однако вызывают чрезмерное снижение уровня ПГФ_{2α} в травмированном глазу.

Ключевые слова: глаз, травма, эйкозаноиды, лечение

The study deals with the influence of paracetamol, diclofenac and dexamethasone on the dynamic of eicosanoids content in aqueous humor of the anterior chamber of rabbits' eyes with a penetrating injury of cornea, iris and lens. It's postulated, that two weeks of paracetamol use normalized the level of PGF_{2α}, 6-keto-PGF_{1α}, thromboxane B₂ and leucotrien B₄ in the anterior chamber aqueous humor of injured eyes. Thus, the level of PGE₂ remained increased. Diclofenac and dexamethasone more effectively influenced on intraocular content of PGE₂, however they caused an excessive decrease of PGF_{2α} level in injured eyes.

Key words: an eye, trauma, eicosanoids, treatment

Актуальність проблеми травм ока визначається високою частотою втрати працездатності та первинної інвалідності серед осіб молодого віку [1]. Значною залишається і кількість післятравматичних ускладнень, яка досягає 23–30% [2]. Це зумовлено виникненням інтраокулярного фіброгенезу з порушенням гемо- і ліквородинаміки в травмованому оці, що в тяжких випадках призводить до відшарування сітківки [3].

Незважаючи на певні успіхи у вивченні ролі ейкозаноїдів у запальному процесі в травмованому оці [4], ціла низка питань патогенезу післятравматичного запалення залишається нез'ясованою. Зокрема, не встановлено особливостей впливу стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів на вміст ейкозаноїдів у оці у динаміці післятравматичного запалення, визначення яких сприятиме удосконаленню лікувальної тактики при травмах ока.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використано 25 очей 25 кроликів породи "Шиншилла" (маса тіла – 2,5–3,0 кг). Моделювання травми ока проводили під місцевою анестезією (ретробульбарне введення 1,5 мл 2% розчину новокаїну з дворазовою інстиляцією в кон'юнктивальний мішок 0,25% розчину дикаїну). Проникну травму рогівки, райдужки і кришталика виконували за асептичних умов сколеним лезом бритви, що фіксували за допомогою лезотримача. Проводили елементарне хірургічне оброблення рани (зашивання рогівки) також у стерильних умовах. Забір вологи передньої камери здійснювали за асептичних умов за допомогою одноразового інсулінового шприца у кількості 0,35 мл, під місцевою анестезією.

Консервативне лікування травми ока полягало в призна-

ченні щоденних п'ятиразових інстиляцій 1% розчину парацетамолу, 0,1% розчину диклофенаку або 0,1% розчину дексаметазону протягом 2 тиж. Для профілактики бактеріальної інфекції в кон'юнктивальний мішок закрупували 20% розчин натрію сульфацилу (альбуцид) (щоденні 3-разові інстиляції).

Вміст у волозі передньої камери травмованого ока лейкотрієну В₄, простагландинів Е₂, 6-кето-ПГФ_{1α}, F_{2α} та тромбоксану В₂ визначали за допомогою радіоімунологічного методу з використанням реактивів фірми "Amersham" (Велика Британія). Екстракцію ейкозаноїдів проводили за допомогою етилацетату на мікроколонках С8 Ампрег (Велика Британія).

Результати досліджень опрацьовували, використовуючи методи статистичного аналізу, за програмою "Excel-7" (Microsoft Office, США) на PC IBM 586.

Результати дослідження та їх обговорення

За проникної травми рогівки, райдужки та кришталика на добу лікування жоден з інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти не спричинював достовірних змін вмісту ПГЕ₂ у волозі передньої камери ураженого ока (табл. 1).

Парацетамол не змінював також і рівня ПГФ_{2α}, який залишався на 32,1% вищим за показники контролю. Водночас диклофенак і дексаметазон зменшували кількість ПГФ_{2α} у волозі передньої камери травмованого ока на 37,3 та 29,0%, відповідно, тобто практично до контрольних величин.

Вміст в ураженому оці 6-кето-ПГФ_{1α} після застосування парацетамолу залишався на 87,2% вищим, ніж у тварин контрольної групи. Диклофенак зменшував його на 44,4%, дексаметазон – на 49,9%. Отже, під впливом обох препаратів

Таблиця 1

Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на вміст ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою рогівки, райдужки та кришталика на 1-шу добу експерименту ($x \pm Sx$)

Період	1-ша доба спостережень				
	ПГЕ ₂	ПГФ _{2α}	6КПГФ _{1α}	ТxB ₂	ЛТВ ₄
Контроль, n=5	39,45±1,88	348,56±11,59	13,75±0,99	10,83±0,78	2,25±0,17
Травма + (плацебо), n=5 I група	316,54±36,80 p<0,001	519,78±52,81 p<0,02	32,98±4,33 p<0,01	25,19±2,67 p<0,001	8,08±0,95 p<0,001
Травма + парацетамол, n=5, II група	253,71±28,40 p<0,001	460,56±41,82 p<0,05	25,74±3,17 p<0,01	19,88±2,10 p<0,01	4,65±0,63 p<0,01 p ₁ <0,01
Травма + диклофенак, n=5, III група	246,12±22,65 p<0,001	325,72±33,47 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	18,33±2,14 p ₁ <0,01	15,81±1,66 p ₁ <0,05	2,92±0,33 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Травма + дексаметазон, n=5, IV група	287,34±23,91 p<0,001	368,94±35,65 p ₁ <0,05	16,51±1,83 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	16,00±1,75 p ₁ <0,05	3,11±0,38 p ₁ <0,001

Примітки: p – ступінь достовірності різниці показників відносно контролю; p₁ – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин I групи; p₂ – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин II групи; p₃ – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин III групи; n – кількість спостережень.

відбувалася нормалізація кількості 6-кето-ПГФ_{1α} у волозі передньої камери травмованого ока.

Рівень тромбоксану B₂ не змінювався у разі призначення тваринам парацетамолу і знижувався під впливом диклофенаку і дексаметазону відповідно на 37,2 та 36,5%, після чого від контрольних величин не відрізнявся.

Усі три препарати зменшували вміст лейкотрієну B₄ у волозі передньої камери травмованого ока: парацетамол – на 42,5%, диклофенак і дексаметазон – у 2,8 та 2,6 рази, відповідно.

На 3-тю добу лікування під дією парацетамолу зменшувався вміст у травмованому оці ПГЕ₂ на 51,8%, 6-кето-ПГФ_{1α} – на 31,2%, тромбоксану B₂ – на 29,1%, лейкотрієну B₄ – на 40,0%, а рівень ПГФ_{2α} не змінювався. У цей період під впливом парацетамолу нормалізації зазнавала кількість 6-кето-ПГФ_{1α} і тромбоксану B₂, тоді як рівень ПГЕ₂ в 2,9 рази, а вміст лейкотрієну B₄ на 87,1% перевищували контрольні показники (табл. 2).

Диклофенак зменшував кількість ПГЕ₂ у волозі передньої камери травмованого ока в 3,1 рази, ПГФ_{2α} – на 53,6%, 6-кето-ПГФ_{1α} – на 39,3%, тромбоксану B₂ – на 48,4%, лейкотрієну B₄ – в 3,3 рази. Під впливом цього препарату нормалізувалися рівні 6-кето-ПГФ_{1α}, тромбоксану B₂ і лейкотрієну B₄. Вміст ПГЕ₂ в ураженому оці перевищував контроль на 94,0%, а кількість ПГФ_{2α} була нижчою за таку в контрольних тварин на 30,9%.

Дексаметазон на 3-тю добу лікування також знижував вміст ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока з проникним пораненням рогівки, райдужки і кришталика: ПГЕ₂ – в 2,4 рази, ПГФ_{2α} – на 33,8%, 6-кето-ПГФ_{1α} – на 28,6%, тромбоксану B₂ – на 37,9%, лейкотрієну B₄ – майже в 3 рази. Рівні ПГФ_{2α}, 6-кето-ПГФ_{1α}, тромбоксану B₂ і лейкотрієну B₄ досягали контрольних величин, а кількість ПГЕ₂ залишалася в 2,6 рази вищою за контроль.

Таблиця 2

Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на вміст ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою рогівки, райдужки та кришталика на 3-тю добу експерименту ($x \pm Sx$)

Період	3-тя доба спостережень				
	ПГЕ ₂	ПГФ _{2α}	6КПГФ _{1α}	ТxB ₂	ЛТВ ₄
Контроль, n=5	44,26±1,96	312,98±12,74	17,41±1,77	12,39±1,10	2,02±0,15
Травма + (плацебо), n=5 I група	270,40±31,83 p<0,001	466,04±47,15 p<0,02	26,94±3,15 p<0,05	22,47±2,62 p<0,01	6,30±0,72 p<0,001
Травма + парацетамол, n=5 II група	130,46±8,28 p<0,001 p ₁ <0,001	427,33±36,36 p<0,05	18,54±2,19 p ₁ <0,05	15,93±1,60 p ₁ <0,05	3,78±0,44 p<0,01 p ₁ <0,05
Травма + диклофенак, n=5 III група	86,25±6,98 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	216,40±19,57 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	16,35±1,75 p ₁ <0,05	11,59±1,42 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	1,90±0,24 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Травма + дексаметазон, n=5 IV група	113,60±9,88 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05	308,72±28,36 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	19,24±2,16 p ₁ <0,01	13,95±1,48 p ₁ <0,05	2,14±0,26 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p₁ – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин I групи; p₂ – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин II групи; p₃ – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин III групи; n – кількість спостережень.