

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

УДК 615.015:615.454.122:615.262.1:615.33: 615.211: 615.262.55: 617

ПОРІВНЯННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ СУЧASNIX I PEPSEKTIWNIХ KOMBINOVANIH MAZEI NA MODELI SKIPINDARNOGO DERMATITU

А.В.Горкавчук, Я.О.Бутко, Н.І.Прокопишин

Національний фармацевтичний університет

Проведено порівняльний аналіз протизапальної активності сучасних і перспективних комбінованих мазей на моделі скипидарного дерматиту. Встановлено, що за вираженістю даної активності досліджені препарати можна розмістити в наступному порядку: мазь з аміакином \geq содерм А \geq левомеколь \geq левосин = нітацид \geq вундехіл \geq офлокайн. У подальших дослідах доцільно порівняти вираженість антимікробної, репаративної, аналгезуючої та місцеоанестезуючої дії порівнюваних мазей.

Запалення — це, захисна реакція організму, в якій бере участь увесь організм незалежно від того, де локалізований запальний процес [5, 6]. Крім того, перебіг запальних процесів шкіри часто супроводжується розвитком ерозії, виразок, а також приєднанням інфекції [3, 10].

Одним із ефективних методів лікування патології шкіри є використання лікарських засобів нашкірно, тому що в період запальних змін шкіри резорбційні процеси в ній активізуються, і препарати для зовнішнього застосування здатні проникати в її глибокі шари та викликати терапевтичну дію [2].

М'які лікарські форми (мазі) широко застосовують у медицині, тому вони займають важливе місце в номенклатурі лікарських засобів. За останній час на фармацевтичному ринку України з'явилось багато нових мазей вітчизняного виробництва, що дозволило урізноманітити і насичити фармацевтичний ринок конкурентоспроможними препаратами. Однак це призводить до того, що перед лікарем та пацієнтом постає проблема вибору найбільш ефективного і адекватного препарату. Вирішити цю проблему можна тільки емпіричним шляхом, порівнюючи дані препарати в адекватних (на однакових моделях патології, адекватних захворюванню людини) та ідентичних (на одному виді тварин, єдиних режимах дозування, шляхах уведення та показниках оцінки для порівнюваних препаратів) умовах.

Метою даної роботи було проведення в ідентичних і адекватних умовах експерименту порів-

няльного аналізу протизапальної активності сучасних та перспективних вітчизняних комбінованих мазей і визначення препарату з найбільш вираженою протизапальною активністю для лікування запальних захворювань шкіри (дерматитів, екзем, піодермій тощо).

Матеріали та методи

Дослідження проведено на моделі субхронічного запалення шкірного покриву у щурів, викликаного скипидаром [4].

Вибір мазей був обумовлений наступними критеріями: спільністю фармакодинаміки та показаннями до застосування. Для вивчення були відіbrane мазі вітчизняного виробництва: мазь з аміакином, левомеколь, левосин, вундехіл, офлокайн, нітацид, содерм А (табл. 1).

У досліді використано 80 білих безпородних різностатевих щурів вагою 170-220 г. Тварини були поділені на 8 груп (по 10 щурів у кожній): група №1 — контрольна патологія (нелікований дерматит); група №2 (дерматит+мазь з аміакином); група №3 (дерматит+содерм А); група №4 (дерматит+левосин); група №5 (дерматит+левомеколь); група №6 (дерматит + вундехіл); група №7 (дерматит + офлокайн); група №8 (дерматит + нітацид).

Тваринам на депільовану ділянку шкіри розміром 3x3 см² 1 раз на добу на протязі 10 днів наносили по п'ять крапель скипидару і ретельно втирали скляною паличкою в шкіру. З 11-го дня досліду на пошкоджену поверхню тонким шаром наносили мазі 1 раз на добу протягом 5 днів.

Інтенсивність ураження шкірного покриву скипидаром оцінювали в балах на 10-й день — в момент максимального прояву ознаків дерматиту і на 15-й день експерименту — останній день лікування контактного дерматиту: 0 балів — видимі пошкодження не спостерігались; 1 бал — слабоінражена гіперемія з дріблолусчастим пошерхненням; 2 бали — помірно виражена гіперемія, лущення, точкоподібні крововиливи; 3 бали — виражена гіперемія, виразкові ураження шкіри.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика комбінованих мазей

Препарат	Фармакологічні ефекти						Виробник
	антимікробний	протизапальний	місцевоанестезуючий	антиоксидантний	регенеруючий	гіперосмолярний	
Мазь з амікацином*	+	+	+			+	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я" серія 070705
СОДЕРМ А**	+	+		+		+	ООО "Ресбіо" серія 021003
Левосин	+	+	+		+	+	ВАТ "ХФЗ "Червона зірка" серія 005908
Левомеколь	+	+			+	+	ВАТ "Фармак" серія 80105
Вундехіл	+	+			+		ТОВ "НВФК "Ейм" серія 010106
Нітацид	+	+				+	АО ФФ "Дарниця" серія 400034
Офлокайн	+	+	+			+	АО ФФ "Дарниця" серія 400683

Мазь з амікацином* — новий досліджуваний препарат, розроблений фармацевтичною компанією "Здоров'я" разом з НФаУ. СОДЕРМ А** — мазь, яка містить СОД і кластерне срібло. На кафедрі фармакології НФаУ на протязі останніх 20 років ведуться дослідження з вивчення протизапальної та антиоксидантної активності СОД-вмісних препаратів, отриманих на основі супероксиддисмутази (СОД). СОД — фермент-антиоксидант, який є першою лінією захисту клітин від токсичної дії вільних радикалів.

Протизапальну активність мазей оцінювали за ступенем вираженості дерматиту, яку визначали за формулою:

$$A = 100\% - I_{\text{дос}} \cdot 100 / I_k,$$

де: A — протизапальна активність;

$I_{\text{дос}}$ — інтенсивність ураження покриву шкіри в дослідній групі тварин.

I_k — інтенсивність ураження покриву шкіри в контрольній групі.

Для оцінки розвитку місцевої запальної реакції шкіри (набряку) у тварин досліджували товщину шкірної складки, яку вимірювали за допомогою штангенциркуля в мм. Загальну реакцію організму у відповідь на пошкодження шкіри оцінювали за швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) і рівнем лейкоцитів у крові до початку експерименту — вихідні дані на 10-й і 15-й день експерименту.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критерію Стьюдента з вірогідністю ($p \leq 0,05$) [1].

Результати та їх обговорення

Результати дослідження протизапальної активності мазей на моделі скипидарного дерматиту наведені в табл. 2.

У результаті проведеного експерименту на 10-й день моделювання патології у всіх досліджуваних групах у тварин розвинувся дерматит, який супроводжувався вираженою гіперемією, набряклістю, лущенням, появою виразок на шкірі та оцінювався в середньому в 2,6 бали. У результаті розвитку дерматиту товщина шкірної складки в середньому збільшилась на 1,8 мм; у крові ШОЕ зросла на 4 мм/год, а кількість лейкоцитів — на $5,4 \times 10^9 / \text{l}$ у порівнянні з вихідними даними (табл. 2). Після лікування різними мазями відмічалась загальна тенденція до покращення стану шкірного покриву тварин (виразок і лущення на шкірі щурів не виявлено, гіперемія слабко виражена) у порівнянні з контрольною патологією. Це супроводжувалось також зменшенням ШОЕ і рівня лейкоцитів у крові. Разом з цим нормалізація показ-

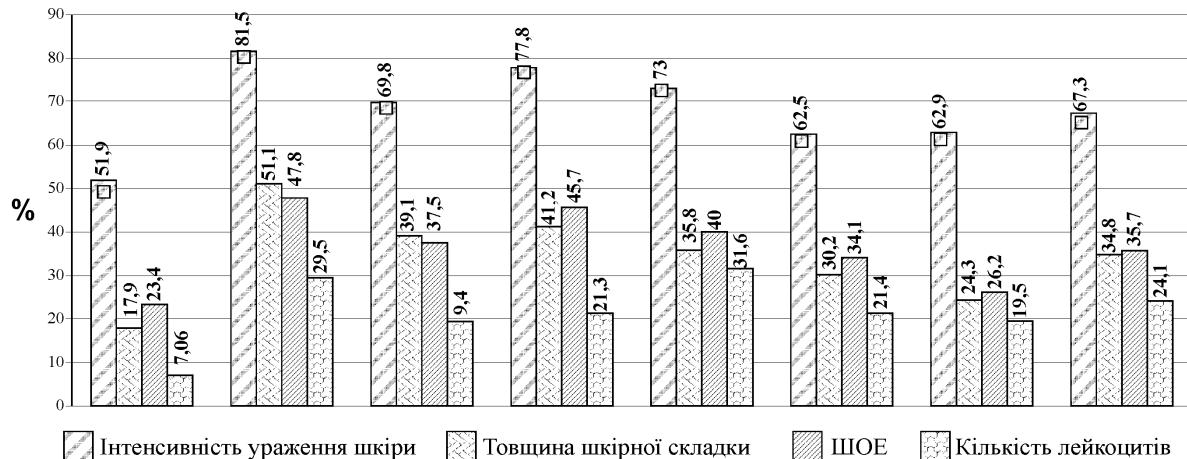


Рис. Вплив досліджуваних мазей на показники ураження шкіри та перифіричної крові на моделі скипидарного дерматиту у щурів (15-й день експерименту).

Таблиця 2

Порівняння протизапальної активності досліджуваних мазей на моделі скипидарного дерматиту (n=10)

Показники	Термін досліду	Контрольна патологія	Досліджувані мазі						
			мазь з амікацином	левосин	содерм А	левомеколь	вундехіл	офлокайн	нітацид
Інтенсивність ураження (бали)	Пік патології	2,7±0,16	2,7±0,08	2,75±0,08	2,7±0,16	2,6±0,095	2,4±0,19	2,7±0,08	2,6±0,16
	5-й день лікування	1,30±0,095**	0,50±0,16 ***	0,85±0,08 ***	0,6±0,08 ***	0,7±0,095 ***	0,9±0,19**	1,00±0,16**	0,85±0,16**
Товщина шкірної складки (мм)	Вихідні дані	1,30±0,64	1,30±0,064	1,28±0,048	1,22±0,048	1,28±0,064	1,38±0,096	1,37±0,064	1,37±0,08
	Пік патології	3,25±0,08*	3,17±0,096*	3,07±0,08*	3,23±0,11*	3,12±0,11*	2,98±0,15*	3±0,15*	3,33±0,096*
	5-й день лікування	2,5±0,08**	1,55±0,08 ***	1,87±0,096 ***	1,9±0,064 ***	2±0,096**	2,08±0,13 ***	2,27±0,096**	2,17±0,096**
ШОЕ (мм/год)	Вихідні дані	2,7±0,16	3,3±0,24	3,0±0,32	3,6±0,40	3,9±0,40	4±0,64	3,0±0,24	3,8±0,32
	Пік патології	6,2±0,32*	6,9±0,40*	6,4±0,48*	7,92±0,88*	8,0±0,98*	8,8±0,84*	6,5±0,64*	8,4±0,96*
	5-й день лікування	4,5±0,32**	3,6±0,32 ***	4,0±0,32**	4,3±0,32 ***	4,8±0,32**	5,8±0,56	4,8±0,48	5,4±0,72**
Лейкоцити ($10^9/\text{л}$)	Вихідні дані	12,75±0,48	13,25±0,44	13,58±0,56	13,04±0,84	13,7±0,76	13,67±0,64	12,8±0,68	13,8±0,52
	Пік патології	17,0±0,60*	18,1±0,52*	17,5±0,97*	19,06±1,3*	20,6±1,15*	19,13±1,02*	18,5±1,01*	20,00±0,68*
	5-й день лікування	15,8±0,52	12,8±0,36 ***	14,1±0,97**	15±0,72**	14,1±0,56**	15,04±0,88**	14,9±0,38**	15,17±0,88**
A (%)	5-й день лікування	—	61,5	34,6	53,8	46,1	30,8	23,1	34,6

Примітка: * — достовірно по відношенню до вихідних даних ($p\leq 0,05$); ** — достовірно по відношенню до піку патології ($p\leq 0,05$); *** — достовірно по відношенню до контрольної патології ($p\leq 0,05$); **** — достовірно по відношенню до групи тварин, яких лікували маззю офлокайн ($p\leq 0,05$); ***** — достовірно по відношенню до групи тварин, яких лікували маззю вундехіл ($p\leq 0,05$); n — кількість тварин в експериментальних групах; A — протизапальна активність.

ників у дослідних групах була неоднаковою. Так, найменший прояв дерматиту спостерігався у групах, лікованих маззю з амікацином (інтенсивність

ураження шкіри знизилась у 2,6 рази) та содермом А (у 2,2 рази), найбільший — у групах, лікованих маззю вундехіл (в 1,4 рази) та офлокайном (в 1,3 рази)

Таблиця 3

Порівняльна характеристика складу мазей

Назва (склад)	Механізм протизапальної дії
Мазь з амікацином (амікацин, бензалконіо хлорид, німесулід, лідокайн, ПЕО-400, 1500)	Німесулід — селективний інгібітор ЦОГ-2. Пригнічує синтез простагландинів в осередку запалення, ПОЛ, стабілізує мембрани тучних клітин, що перешкоджає вивільненню гістаміну і серотоніну, а також сприяє зменшенню розвитку набряку і гіперемії пошкоджених тканин [7]. Поліетиленоксиди активно адсорбуєть ексудат, а разом з ними мікробні токсини, продукти розпаду тканин, а також медіатори запального процесу, зменшуючи прогресуючий перебіг [3]
Содерм А (СОД, кластерне срібло, ПЕО-400, 1500)	СОД дисмутуючи СОАР, зменшує кількість активних форм O_2 , тим самим перешкоджаючи ініціації більш пізніх стадій ВРО (ПОЛ), у результаті чого інгібує фосфоліпазу A_2 [8, 9]. Поліетиленоксиди (див. вище)
Левосин (левоміцетин, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекайн, ПЕО-400, 1500)	Метилурацил нормалізує обмінні процеси в тканинах, активує реакції місцевого фагоцитозу [3]
Левомеколь (левоміцетин, метилурацил, ПЕО-400, 1500)	Поліетиленоксиди (див. вище)
Нітацид (ніазол, стрептоцид, ПЕО-400, проксанол-268, пропіленгліколь)	Поліетиленоксиди (див. вище)
Офлокайн (оффлоксацин, лідокайн, ПЕО-400, проксанол-268, пропіленгліколь)	Містить рутин, каротиноїди, що активно впливають на мікроциркуляцію, яка при запаленні різко змінюється, і перш за все на капілярний кровообіг, а також володіють мембраностабілізуючою дією [3]
Вундехіл (софора японська, кореневище перстачу, трава деревію, прополіс, бджолиний віск, каріофілен та ін.)	Містить рутин, каротиноїди, що активно впливають на мікроциркуляцію, яка при запаленні різко змінюється, і перш за все на капілярний кровообіг, а також володіють мембраностабілізуючою дією [3]

Примітка: ЦОГ-2 — циклооксигеназа; ПОЛ — перекисне окиснення ліпідів; ВРО — вільноважильне окиснення; СОАР — супероксиданіонний радикал.

порівняно з аналогічним показником у групі контрольної патології. Порівняння планіметричного показника показало, що в групах, лікованих маззю з амікацином, содермом А та левомеколем, товщина шкірної складки зменшилась (в 2,1, 1,9, та 1,8 рази, відповідно), в той час як при використанні мазі офлокайн лише в 1,4 рази у порівнянні з піком патології. Підтвердженням протизапальної дії мазей (мазь з амікацином, содерм А та левомеколь) стало значне зменшення показника ШОЕ в 1,7-1,9 рази та кількості лейкоцитів у крові в 1,4 рази, решта препаратів менше впливала на лейкоцитоз і ШОЕ.

Таким чином, у групах тварин, яких лікували маззю з амікацином, содермом А, левомеколем, клінічні прояви дерматиту були найменші (інтенсивність ураження шкірного покриву зменшилась на 81,5%, 77,8% і 75%, відповідно) у порівнянні з групам тварин, яких лікували мазями вундехіл і офлокайн, де спостерігались ще прояви дерматиту (інтенсивність ураження шкірного покриву зменшилась на 62,5 і 62,9%, відповідно). У групах тварин, яких лікували маззю з амікацином, содермом А, найбільше нормалізувалась товщина шкірної складки (внаслідок зменшення набряку тканин) — на 51,1% і 41,2% відповідно, тоді як у групі тварин, яких лікували маззю офлокайн, — всього на 24,3% (рис.).

У результаті проведеного експерименту встановлено, що на моделі скипидарного дерматиту протизапальна дія мазі з амікацином, содерму А та левомеколю перевищує дію мазей вундехіл та офлокайн. Аналіз даних літератури показав, що ефективність досліджуваних мазей обумовлена

діючими речовинами, які входять до їх складу (табл. 3). Так, до складу мазі з амікацином входить німесулід (нестероїдний протизапальний засіб), який володіє вираженою протизапальною дією; содерм А — СОД (фермент, який має антиоксидантні та протизапальні властивості); левосин і левомеколь — метилурацил (репарант, у якого є протизапальні властивості); мазі нітацид і офлокайн містять осмотичну основу, яка виводить ексудат, зменшуєчи таким самим апальний процес; мазь вундехіл містить групу БАР (каротиноїди, рутин та ін.), які здатні пригнічувати запалення.

Таким чином, отримані дані показали, що всі досліджені мазі чинять протизапальну дію. За вираженістю протизапальної активності препарати можна розмістити наступним чином: мазь з амікацином \geq содерм А \geq левомеколь \geq левосин = нітацид \geq вундехіл \geq офлокайн.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що на моделі скипидарного дерматиту (в ідентичних та адекватних умовах) мазь з амікацином, содерм А, левомеколь, левосин, вундехіл, нітацид, офлокайн проявляють протизапальну дію.

2. Найбільш виражена протизапальна активність притаманна мазі з амікацином, а також мазям содерм А і левомеколь, що можна пояснити наявністю в їх складі компонентів, які проявляють протизапальну дію.

3. Отримані результати дозволяють рекомендувати дані мазі як препарати вибору для терапії захворювань шкіри з вираженою ексудацією.

ЛІТЕРАТУРА

- Глянц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
- Мизина П.Г., Быков В.А. Чрескожное введение лекарственных средств: современные аппликационные лекарственные формы: Учеб. пособ. — Самара, 2004. — 124 с.
- Современное медикаментозное лечение ран (Ведомственная инструкция). — К., 2002. — 39 с.
- Яковлева Л.В., Гладух Є.В. Вивчення лікувальної дії мазі альтанової на моделі контактного скипидарного дерматиту у цурів // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. — Вип. 12, книга 1. — К., 2003. — С. 1000-1005.
- Bonina F., Puglia C., Santagati N.A. // Pharmazie. — 2002. — Vol. 57 (8). — P. 552-555.
- Brater D.C. // J. Pain Symptom. Manage. — 2002. — Vol. 23 (4). — P. 15-20.
- Crofford L.J., Lipsky P.E., Brooks P. et al. // Arthritis Rheum. — 2000. — Vol. 43. — P. 4-13.
- Lau C.S., Carrier D.J., Howard L.R. et al. // Appl. Biochem. Biotechnol. — 2004. — Vol. №113-116. — P. 569-583.
- Podhaisky H.P., Riemschneider S., Wohlrab W. // Pharmazie. — 2002. — Vol. 57 (1). — P. 30-32.
- Stojanovic S., Sprinz H., Brede O. // Arch. Biochem. and Biophys. — 2001. — Vol. 391, №1. — P. 79-89.

УДК 615.015:615.454.122:615.262.1:615.33:615.211:615.262.55:617
СРАВНЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ И ПЕРСПЕКТИВНЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ МАЗЕЙ НА МОДЕЛИ СКИПИДАРНОГО ДЕРМАТИТА

А.В.Горкавчук, Я.А.Бутко, Н.И.Прокопишак

Проведен сравнительный анализ противовоспалительной активности современных и перспективных комбинированных мазей на модели скипидарного дерматита. Установлено, что по выраженности данной активности исследуемые препараты можно разместить в следующем порядке: мазь с амікацином \geq содерм А \geq левомеколь \geq левосин = нітацид \geq вундехіл \geq офлокайн. В дальнейших исследованиях целесообразно сравнить выраженность противомикробного, репаративного, анальгезирующего и местноанестезирующего действия.

UDC 615.015:615.454.122:615.262.1:615.33:615.211:615.262.55:617
THE COMPARISON OF ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF MODERN AND PERSPECTIVE COMPLEX OINTMENTS IN EXPERIMENTAL DERMATITIS INDUCED BY TERPINTINE OIL

A.V.Gorkavchuk, Ya.A.Butko, N.I.Prokopishak

The comparative investigation of anti-inflammatory effect of modern and perspective complex ointments in terpentine oil-induced experimental dermatitis was carried out. It was proved, that drugs, which were under study, may be ranged according to their anti-inflammatory effectiveness in such a way: ointment with Amicacine \geq Soderm A \geq Levomecol \geq Levosin \geq Nitacide \geq Wundahil \geq Oflocain. It is interesting to compare antibacterial, reparative, analgesic and local anaesthetic effects of these ointments in future investigations.