

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. С. М. Марчишин
УДК 615.272.4:615.451.1:616.5-002

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МАЗІ «ФІЛЕТОЛ» НА МОДЕЛІ НЕАЛЕРГІЧНОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТУ У ЩУРІВ

© Л. В. Яковлева, А. І. Солейман

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: на моделі неалергічного контактного дерматиту мазь «Філетол» проявила виражену лікувальну дію на рівні препарату порівняння – гелю «Пантестин-Дарниця» та отримала перевагу над препаратом порівняння – маззю «Вундехіл». Встановлена ефективність мазі «Філетол» дозволяє прогнозувати використання препарату для місцевої терапії дерматологічних захворювань шкіри.

Ключові слова: фармакологічне вивчення, мазь, контактний дерматит.

Вступ. На сьогодні одними з найпоширеніших захворювань шкіри є atopічний дерматит (АД) і контактний дерматит (КД). Найхарактернішими особливостями перебігу цих захворювань є: підвищення чутливості шкіри до різних подразників (алергенів), порушення проникності судинної стінки, схильність до рецидивів, перехід у хронічну форму, приєднання інфекції [1, 2, 4, 7–10].

За допомогою місцевої терапії АД і КД досягається ряд клініко-патофізіологічних ефектів: протизапальний, антиалергічний; усунення бактерійної і мікотичної інфекції; відновлення структури шкіри і мікросудин (поліпшення мікроциркуляції і метаболізму у ділянках ураження; зменшення сухості шкіри, підвищеної судинної проникності). Лікування зазначених патологій повинно бути комплексним [3, 12].

При проведенні локальної терапії часто не можна обійтись без застосування топічних стероїдів (ТС), особливо при гострій фазі захворювання. Використання сучасних ТС у відповідних рекомендованих дозах і термінах, як правило, не призводить до системних ефектів, але при застосуванні ТС у маленьких дітей не можна виключити можливості системних побічних ефектів. Тому дітям у ранньому віці рекомендовано призначати сучасні естерифіковані негалогеномісні ТС (Адвантан, Локоїд та ін.), які діють безпосередньо у місці запалення та не мають резорбтивної дії. Але тут також є перепони на шляху досягнення ефективності лікування. Термін застосування ТС складає не більше 2 тижнів, негалогеномісних препаратів – 4 тижні. Але за цей період не завжди вдається досягти клінічної ремісії, а можливості довготривалої підтримуючої протирецидивної терапії обмежені [3]. З метою забезпечення тривалого контролю над перебігом захворювання потрібно переходити до ефективних нестероїдних препаратів, що стабілізують успіх лікування і

значно знижують частоту рецидивів. Перспективними для місцевого лікування шкірних захворювань є препарати природного походження, що представлені на фармацевтичному ринку України мазями «Фладекс» (Україна), «Вулнузан» (Болгарія), «Вундехіл» (Україна), гелем та маззю живокосту Др. Тайсса (Німеччина). Фітопрепаратам притаманна комплексна лікувальна дія та відсутність системних побічних ефектів, які характерні для кортикостероїдів. Широкий спектр фармакологічної дії та відносна безпека вищевказаних препаратів дозволяють використовувати їх у комплексній терапії різних дерматологічних захворювань. Асортимент вищевказаних препаратів досить обмежений, а більшість складають лікарські засоби закордонного виробництва. Створення нових вітчизняних засобів, що мають багатопробільний вплив на запалення, інфекцію та пошкодження тканин, дозволить більш раціонально підходити до фармакотерапії дерматологічних захворювань і позитивно позначиться на вартості лікування. Вченими НФаУ була розроблена нова комбінована мазь «Філетол»®, яка містить три діючі компоненти – екстракт хлорофіліпту, етакридину лактат і декспантенол.

Проведені у ЦНДЛ НФаУ доклінічні фармакологічні дослідження показали, що мазь проявляє комплексну дію: антимікробну, протизапальну і репаративну. Вказаний спектр фармакологічної активності мазі «Філетол»® відповідає вимогам не тільки для лікування ран, а й для лікування запальних захворювань шкіри. Метою нашої роботи стало вивчення та порівняння ефективності мазі «Філетол»® на моделі неалергічного контактного дерматиту (НКД) з відомими аналогами за лікарською формою, фармакологічною дією та показаннями до застосування – маззю «Вундехіл» (фарм. НВК «Ейм», Україна) і гелем «Пантестин-Дарниця» («Фарма-

цевтична фірма «Дарниця», Україна).

Методи дослідження. Неалергічний контактний дерматит (НКД) викликали за допомогою апікацій з живичним скипидаром у 24-х білих безпородних щурів самців масою 180-210 г. Для відтворення патології тваринам на ретельно вистрижену ділянку шкіри розміром 3x3 см² щоранку протягом 10 днів наносили по 5 крапель живичного скипидару та втирали скляною паличкою. Інтенсивність розвиненого НКД оцінювали на 10-й день відтворення патології у тварин візуально за ступенем ураження шкіри, використовуючи бальну систему (0 балів – відсутність видимої реакції; 1 бал – слабка еритема; 2 бали – помірно виражена еритема, злущення, крапкові крововиливи; 3 бали – чітка еритема з ущільненням та злущеннями; 4 бали – різка еритема з явищами геморагії, вираженою інфільтрацією та серозно-геморагічними кірками з виразками) [6]. Експериментальні тварини були розділені на 4 групи по 6 тварин: перша – позитивний контроль (ПК), що не отримувала лікування, друга – дослідна група, тваринам якої з 10-го по 15-й дні експерименту нашкірно наносили мазь «Філетол», третя та четверта групи у ті ж самі терміни отримували препарати порівняння мазь «Вундехіл» і гель «Пантестин-Дарниця». Препарати наносили стерильним шпателем на ушкоджену поверхню шкіри тварин 1 раз на день в умовно-терапевтичній дозі 20 мг/см² [5].

Інтенсивність запального процесу в організмі тварин оцінювали за гематологічними показниками: швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та кількості лейкоцитів у крові. Показники визначали двічі: на 10-й день та 15-й день експерименту. Протизапальну активність препаратів визначали на 15-й день експерименту за формулою:

$$PA = 100 \% - \frac{I_{\text{досл}}}{I_{\text{ПК}}} \times 100 ,$$

де ПА – протизапальна активність;

$I_{\text{досл}}$ – ступінь ураження шкіри в дослідній групі;

$I_{\text{ПК}}$ – ступінь ураження шкіри в групі позитивного контролю.

Для оцінки вираженості запалення та набряку шкіри у тварин до початку експерименту, на 10-й та 15-й дні експерименту досліджували товщину шкірної згортки, яку вимірювали за допомогою штангенциркуля.

Отримані результати обробляли статистично, використовуючи стандартний пакет статистичних програм Statistica 4.3. При отриманні статистичних висновків для показників з повторними вимірюваннями (ШОЕ, лейкоцити, шкірна згортка) застосовували критерій ANOVA-RM, для інших показників – метод Крускала-Уоліса та критерій Мана-Уїтні на рівні значущості <0,05.

Результати й обговорення. Результати вивчення лікувальної дії мазі «Філетол» на моделі НКД представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Динаміка клінічних показників щурів на моделі неалергічного контактного дерматиту (n=6)

Показник	Термін дослідження	Позитивний контроль	Мазь «Філетол»	Мазь «Вундехіл»	Гель «Пантестин-Дарниця»
Товщина шкірної згортки, мм	Вихідні дані	1,57±0,09	1,83±0,07	1,72±0,10	1,62±0,13
	10-й день	3,68±0,19*	3,93±0,16*	3,82±0,15*	3,75±0,18*
	15-й день	2,42±0,13*, ***	2,02±0,07***	2,18±0,10*,***	2,10±0,18***
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	Вихідні дані	9,29±0,28	9,50±0,49	9,42±0,35	9,79±0,42
	10-й день	14,17±0,68*	14,58±0,35*	14,75±0,50*	14,21±0,51*
	15-й день	12,79±0,56*	9,46±0,22**,***, ****	11,38±0,57**, ***	10,92±0,34**, ***
ШОЕ, мм/год	Вихідні дані	2,67±0,44	3,50±0,43	3,67±0,42	4,00±0,45
	10-й день	10,67±1,58*	10,67±2,09*	8,33±1,05*	9,67±0,67*
	15-й день	7,17±0,90*	4,50±0,34**,***, ****	7,17±0,60	4,75±0,54,***
Ступінь ураження шкіри, бали	10-й день	3,50±0,22	3,33±0,21	3,17±0,10	3,33±0,21
	15-й день	2,50±0,22***	0,83±0,21**,***, ****Т	1,50±0,22**, ***	1,17±0,31**, ***
ПА, %	15-й день	-	67%	40%	53%

Примітки: 1) * – відхилення вірогідне відносно вихідних даних, p<0,05;

2) ** – відхилення вірогідне відносно позитивного контролю, p<0,05;

3) *** – відхилення вірогідне відносно попереднього терміну дослідження, p<0,05;

4) **** – відхилення вірогідне відносно мазі «Вундехіл»; Т – тенденція до вірогідності, p<0,05.

Отримані результати показали, що десятидобове нашкірне нанесення живичного скипидару спровокувало виражене запалення шкірних покривів, яке проявилось злущенням шкіри, набряком, гіперемією, а також виразковими дефектами шкіри. Ступінь ураження шкіри у тварин згідно з 4-х бальною шкалою на 10-й день експерименту варіював у межах від 3,17 до 3,5 бала. При відтворенні патології у тварин усіх груп товщина шкірної згортки, показники ШОЕ та лейкоцитів вірогідно відрізнялись від показників вихідних даних, що вказує як на місцевий, так і на системний характер патології.

Через 5 днів після усунення подразнюючого фактора (на 15-й день експерименту) у тварин групи ПК ступінь ураження шкіри вірогідно зменшився відносно попереднього терміну дослідження та відповідав за бальною шкалою 2,5 бала. Товщина шкірної згортки хоча й вірогідно зменшилась щодо 10-го дня дослідження, але вірогідно перевищувала вихідні дані. Рівень лейкоцитів і ШОЕ в групі ПК також вірогідно перевищували вихідні дані, що свідчить про продовження запального процесу у тварин на 15-й день експерименту.

Лікування препаратами «Філетол», «Пантестин-Дарниця» і «Вундехіл» протягом 5-ти днів сприяло купіруванню запального процесу шкіри, що проявилось у вірогідному, порівняно з групою ПК, зменшенні ступеня ураження шкіри і кількості лейкоцитів. У тварин під впливом препаратів відзначено зникнення геморагій, зменшення набряклості і гіперемії шкіри. За дослід-

жуваними показниками, а також лікувальною дією мазь «Філетол» не поступалася гелю «Пантестин-Дарниця» та перевищила активність мазі «Вундехіл». Під впливом мазі «Філетол» рівень ШОЕ і лейкоцитів у тварин на 15-й день дослідження були вірогідно меншими за аналогічні показники групи тварин, яких лікували маззю «Вундехіл». А за показником ступеня ураження шкіри мазь «Філетол» проявила тенденцію до вірогідного зниження порівняно з маззю «Вундехіл». Протизапальна активність мазі «Філетол» (67%) на 5-й день лікування в 1,7 раза перевищувала активність мазі «Вундехіл» (40%) та в 1,3 раза – активність гелю «Пантестин-Дарниця». Вищенаведені відмінності у показниках між препаратом порівняння «Вундехіл» і маззю «Філетол» вказують на перевагу лікувальної дії останньої над препаратом порівняння.

Таким чином, отримані результати свідчать про виражену лікувальну дію мазі «Філетол» на моделі НКД та дозволяють прогнозувати використання препарату для лікування дерматологічних захворювань шкіри, а саме дерматитів та піодермій.

Висновки. 1. На моделі НКД мазь «Філетол» проявила лікувальну дію на рівні препарату порівняння гелю «Пантестин-Дарниця» та за більшістю показників виявила перевагу над маззю «Вундехіл».

2. Встановлена лікувальна дія мазі «Філетол» на моделі НКД дозволяє прогнозувати використання препарату для місцевої терапії дерматологічних захворювань шкіри.

Література

1. Атопический дерматит: Руководство для врачей; под ред. Ю. В. Сергеева. – М.: Медицина для всех, 2002. – 183 с.
2. Гомберг М. А., Соловьев А. М., Аковбян В. А. Атопический дерматит (обзор литературы) // Рус. мед. журнал. – 1998. – № 20. – С. 1328-1335.
3. Кутасевич Я. Ф. Новые возможности лечения аллергодерматозов // Клін. імунол. алергол. інфектол. – 2006. – № 3. – С. 58-62.
4. Нурмухаметова Е. Профессиональный дерматит // Рус. мед. журнал. – 2000. – № 4. – С. 1134-1135.
5. Оптимізація доклінічного вивчення ефективності та нешкідливості лікарських засобів у формі мазей та гелів /Л. В. Яковлева, І. Г. Бутенко, К. П. Бездітко. – К., 2008. – 5 с. – Інформаційний лист № 101-2008.
6. Яковлева Л.В., Ткачова О.В., Гладух Є.В. Вивчення лікувальної дії мазі альтанової на моделі контактного скипидарного дерматиту у щурів // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. – Вип. 12. – Книга 1, 2003. – С. 1000-1005.

7. Belsito D. V. Occupational contact dermatitis: etiology, prevalence, and resultant impairment/disability / D. V. Belsito // J. Amer. Acad. Derm. – 2005. – Vol. 53, № 2. – P. 303-313.
8. Management of occupational dermatitis. Nine years' experience / M. Crippa, P. Paitoni, D. M. Andreoli, L. Alessio // Med. Lav. – 2011. – Vol. 102, № 2. – P. 193-200.
9. Contact dermatitis II. Clinical aspects and diagnosis / M. Krasteva, J. Kehren, M. T. Ducluzeau, M. Sayag // Europ. J. Dermat. – 1999. – Vol. 9, № 2. – P. 144-146.
10. The epidemiology of occupational contact dermatitis / T. L. Diepgen, P. J. Coenraads // Int. Arch. Occup. Environ. Health. 1999. – Vol. 72, № 8. – P. 496-506.
11. Rampini E. Methylprednisolone aceponate (MPA) – use and clinical experience in children / E. Rampini // J. Dermatol. Treat. – 1992. – Vol. 2, № 3. – P. 27-29.
12. Diagnosis of occupational skin diseases / P. Sartorelli, G. Coppola, A. G. Sisinni // G. Ital. Med. Lav. Ergon. – 2010. – Vol. 32, № 4. – P. 442-445.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЗИ «ФИЛЕТОЛ» НА МОДЕЛИ НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТА У КРЫС

Л. В. Яковлева, А. И. Солейман

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: на модели неаллергического контактного дерматита мазь «Филетол» проявила выраженное лечебное действие на уровне препарата сравнения – геля «Пантестин-Дарница» и оказала преимущество над препаратом сравнения – мазью «Вундехил». Установленная эффективность мази «Филетол» позволяет прогнозировать применение препарата для местной терапии дерматологических заболеваний кожи.

Ключевые слова: фармакологическое изучение, мазь, контактный дерматит.

STUDY EFFICIENCY OF OINTMENT «FILETOL» ON THE MODEL OF UNALLERGIC CONTACT DERMATITIS IN RATS

L. V. Yakovlieva, A. I. Soleiman

National Pharmaceutical University

Summary: on the model of unallergic contact dermatitis, an ointment «Filetol» showed the expressed medical action at the level of preparation of comparison – gel «Pantestin-Darnitsa» and rendered advantage above preparation of comparison – ointment «Wundahyl». The set efficiency of ointment «Filetol» allows to forecast application of preparation for local therapy of dermatological diseases of skin.

Key words: pharmacological study, ointment, contact dermatitis.