

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ОПРАЦЬОВАНОГО КРЕМУ БЕТАКАРБОКЛОМЕТ

©Арам Дуллах, І. О. Власенко, Г. М. Войтенко, Л. Л. Давтян

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Резюме: у статті представлені результати вивчення антиексудативної активності опрацьованого крему комплексної дії на основі клотримазолу, бетаметазону дипропіонату, метронідазолу та сечовини для лікування дерматомікозів. Методом *in vivo* (модель гострого асептичного (декстранового) запалення) встановлено, що опрацьований крем має характерну для глюкокортикоїдів протизапальну активність, динаміка і ступінь якої відповідають дії препарату порівняння.

Ключові слова: дерматомікози, бетаметазону дипропіонат, антиексудативна активність.

Вступ. Останні роки характеризуються помітним зростанням захворюваності на грибкові захворювання [1], а мікози стоп займають одне з перших місць захворюваності шкіри [2]. Часто вони характеризуються потовщенням рогового шару стопи, тріщинами та запальним процесом, викликають біль, свербіж [3]. Тривалий перебіг *мікологічного процесу призводить до глибоких порушень діяльності організму, ускладнює перебіг інших захворювань та знижує якість життя хворого* [4].

Відомо, що дерматомікози внаслідок запальної та токсичної природи супроводжуються дерматитом як захисною реакцією ураженої шкіри [5]. Тактика сучасної місцевої терапії дерматитів спрямована на обмеження ураженої зони, зменшення запальної реакції; стимуляцію репаративних процесів, відновлення бар'єрних функцій шкіри [6].

Дерматомікози, що супроводжуються запальною реакцією шкіри, доцільно лікувати комбінованим призначенням протигрибкових засобів і кортикостероїдами місцевої дії [7, 8]. Останні виявляють протизапальну, протисвербіжну, антипроліферативну та імуносупресивну дію [9].

Перспективним є синтетичний кортикостероїд – бетаметазону дипропіонат, що має сильну протизапальну та протиалергічну дію, покращує мікроциркуляцію, знижує проникність судин, викликає вазоконстрикцію капілярів [10].

Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України дерматологічних лікарських засобів (група D за АТС класифікацією) показали їх значний асортимент. Але багатокомпонентних препаратів, що впливають на всі ланки патологічного процесу, представлено недостатньо [11].

На основі результатів фармако-технологічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень розроблено м'який лікарський засіб (МЛЗ) комплексної дії на

основі клотримазолу, бетаметазону діпропіонату, метронідазолу та сечовини для лікування дерматомікозів, під умовною назвою Бетакарбокломет [12].

Метою дослідження було вивчення антиексудативної активності опрацьованого МЛЗ.

Методи дослідження. Вивчення антиексудативної активності опрацьованого МЛЗ проводили на моделі гострого асептичного (декстранового) запалення згідно з методичними рекомендаціями [14]. Дослідження проводили на безпородних білих щурах масою 180 – 220 г. Запалення викликали субплантарною ін'єкцією в праву задню стопу щурів 0,08 мл 3 % водного розчину декстрану.

Ексудативне запалення оцінювали онкометрично, вимірюючи об'єм лапки в динаміці механічним онкометром за А. С. Захаревським [15]. Результати надавали статистичній обробці.

Об'єм стопи реєстрували до ін'єкції (вихідний рівень), через 1 год (на піку набряку) і через 3, 5 год після ін'єкції флогогеном. Протизапальний ефект (А) оцінювали за ступенем інгібування приросту набряку стопи на фоні досліджуваних препаратів порівняно з контролем і розраховували за формулою:

$$A = \frac{(\Delta V_k - \Delta V_0)}{\Delta V_k} \times 100\%,$$

де ΔV_0 – середній приріст об'єму набряклої стопи у тварин, що лікували, мл;

ΔV_k – середній приріст об'єму набряклої стопи у тварин, що не лікували, мл.

Для проведення математичних розрахунків застосовували стандартний пакет статистичних програм Statistica 6 [16].

Результати й обговорення. У дослідженні дослідні тварини були розділені на 3 групи по 6 щурів у кожній: перша група – тварини, яких лікували опра-

цьованим кремом Бетакарбокломет, друга – тварини, яких лікували референтним препаратом, третя – контрольна патологія. Препаратом порівняння слугував комбінований препарат – крем Тріакутан (Корпорація «Артеріум», Україна).

Крем Бетакарбокломет і препарат порівняння наносили на лапу тварини за 1 год до ін'єкції і відразу після ін'єкції флогогену. Далі МЛЗ Бетакарбокломет, як і референт-препарат, двічі наносили на шкіру стопи щурів до гомілковостопного суглоба в кількості 100 мг – за 30 хв до і безпосередньо відразу після ін'єкції флогогенного агента. Сумарна кількість крему, що наноситься на тіло щура – 200 мг, що з урахуванням середньої маси щурів становить 0,36 мг/кг у перерахунку на бетаметазону дипропіонат.

Результати вивчення протизапальної активності розробленого крему Бетакарбокломет на моделі декстранового набряку наведено та рисунку 1.

Згідно з результатами експериментального дослідження (рис. 1), при декстрановому запаленні у нелікованих щурів (контроль) спостерігається швидкий розвиток запального набряку стопи. Механізм декстранового набряку пов'язаний з активацією викиду медіаторів гістаміну і серотоніну, які запускають патологічні зміни в перші години після альтерації [17].

Максимальний приріст об'єму запаленої стопи спостерігали вже через 1 год після введення декстрану, складаючи в середньому 0,78 мл. У наступні 5 год набряк стопи поступово знижувався, але до вихідного об'єму не повернувся.

У ході дослідження виявили, що опрацьований крем володіє вираженою протиексудативною активністю, яка достовірно не відрізняється від референтного препарату. Приріст об'єму лапи тварин, яким наносили ЛЗ Бетакарбокломет, склав на піку набряку (1 год) $0,52 \pm 0,02$ мл, через 3 год приріст обсягу лапи від початкового об'єму склав $(0,36 \pm 0,02)$ мл, а до 5 год – $(0,20 \pm 0,01)$ мл. Середня величина протинабрякової дії опрацьованого МЛЗ за 5 год становила близько 50,98 %, а для референтного препарату – 47,47 %.

Здатність розробленого крему Бетакарбокломет пригнічувати запалення на ранніх стадіях проявилася за рахунок бетаметазону дипропіонату, який, згідно з даними літератури, здатний інгібувати метаболізм ліпо- та циклооксигеназного шляху арахідонової кислоти і в результаті зменшувати синтез простагландинів, простацикліну та ін.; пригнічувати вивільнення еозинофілами медіаторів запалення; скорочувати викид вільного гістаміну; знижувати проникність мембран; індукувати утворення ліпокортинів, що мають протинабрякову активність [18]. Таким чином, проведене вивчення впливу розробленого крему Бетакарбокломет на процеси запалення дозволяють вважати, що МЛЗ має виражену протизапальну дію (гальмує розвиток серотонінового набряку).

Відмінності між показниками МЛЗ і референт-препарату не є достовірними, тому можна зробити висновок, що опрацьований крем Бетакарбокломет володіє характерною для глюкокортикоїдів протизапальною активністю, динаміка і ступінь якої відповідають дії препарату порівняння.

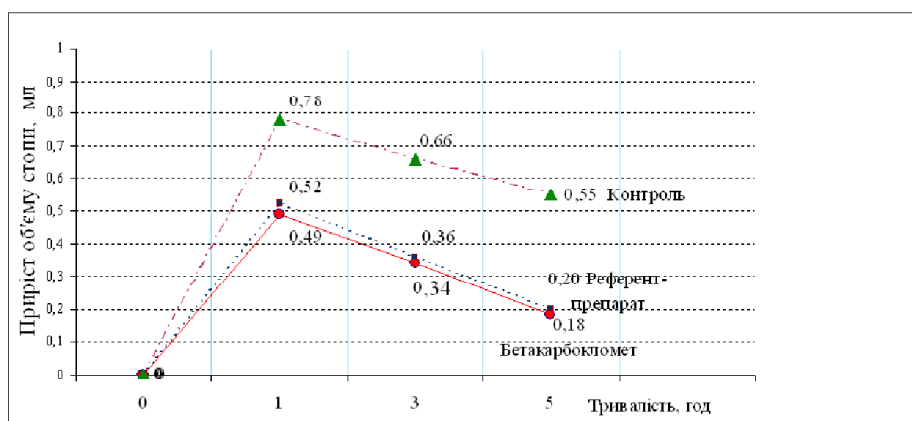


Рис. 1. Динаміка приросту об'єму стопи щурів при аплікаціях дослідних зразків при декстрановому запаленні.

Висновки. На підставі фармакологічних досліджень при експериментальному запаленні, виклика-

ному декстраном, опрацьований ЛЗ Бетакарбокломет виявляє протизапальний ефект на рівні прототипу.

Список літератури

1. Siddiqui A. R. A fungus among us// A. R. Siddiqui, J. M. Bernstein, H. Polenakovic/ Skinmed. – 2010. – Vol. 8 (5). – P. 291–292.
2. Kamimura-Nishimura K. Dermatological conditions in international pediatric travelers: Epidemiology, prevention

- and management/ K. Kamimura-Nishimura, D. Rudikoff, M. Purswani, S. Hagmann// Travel Medicine and Infectious Disease. – 2013. – Vol. 11, N 6. – P. 350–356.
3. Gupta A.K. Investigational drugs for onychomycosis/ A.K. Gupta, F.C. Simpson// Expert Opinion on Investigational

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин

Pharmacological researches of biologically active substances

Drugs. – 2014. – Vol. 23, N 1. – P. 97–106.

4. Перламутров Ю. Н. Микозы стоп, современные аспекты клинико-эпидемиологических характеристик и лечение / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская // *Consilium medicum. Дерматология*. – 2012. – № 2. – С. 22–26.

5. Stamatas G.N. Early inflammatory processes in the skin/ G.N. Stamatas, A.P. Morello, D.A. Mays// *Current Molecular Medicine*. – 2013. – Vol. 13, N 8. – P. 1250–1269.

6. Белоусова Т. А. Наружные глюкокортикостероидные препараты: критерии выбора с позиции эффективности и безопасности / Т. А. Белоусова, М. В. Горячкина // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2010. – № 6. – С. 93–100.

7. Kundu R.V. Dermatologic conditions in skin of color: Part II. disorders occurring predominantly in skin of color/ R.V. Kundu, S. Patterson// *American Family Physician*. – 2013. – Vol. 87, N 12. – P. 859–865.

8. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2013. 896 с.

9. Correa-Fissmer M. Prevalence of self-medication for skin diseases: A systematic review/ M. Correa-Fissmer, A.H. Martins, M.G. Mendonca [et al.]// *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2014. – Vol. 89, N 4. – P. 625–630.

10. Коляденко В. Г. Комбинированные препараты группы бетаметазона в лечении алергодерматозов / В. Г. Коляденко, П. В. Чернышов // *Дерматология*. – 2007. – № 1. – С. 31–34.

11. Власенко І. О. Вивчення асортименту лікарських засобів для місцевого лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом / І. О. Власенко, А. Дуллах, Л. Л. Давтян // *Фармац. журн.* – 2013. – № 6. – С. 15–20.

12. Маркетинговое исследование рынка дерматологических лекарственных средств в Украине / И. А. Власенко, Арам Дуллах, Е. А. Иванов, Л. Л. Давтян // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Волгоградский гос. мед. Университет. Пятигорский мед.-фарм институт.* – Волгоград, 2014. – Вып. 69. – С. 334–337.

13. Пат. на корисну модель 99794 Україна, А61Р 17/00. Емульсійно-суспензійний крем для лікування гіперкератозних дерматомікозів «Бетакарбокломет» / Власенко І. О., Давтян Л. Л., Арам Дуллах, Маньковский Б. М.; – № u2014 13955; заявл. 25.12.2014; опубл 25.06.15, Бюл. № 12.

14. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авицена, 2002. – 568 с.

15. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В. П. Фисенко. – Москва, 2000. – 398 с.

16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Ребров. – 3-е изд. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

17. Захаренко В. В. Влияние Пропеса на процессы воспаления / В. В. Захаренко // *Вісник морфології*. – 2013. – Т.19. – № 2. – С. 277–280.

18. Schicke H. Characterization of ZK 245186, a novel, selective glucocorticoid receptor agonist for the topical treatment of inflammatory skin diseases/ H. Schicke, T. M. Zollner, W. D. Dicke [et al.]// *PediatrDermatol*. – 2008. Vol. 2, № 25. – P. 269–270.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОГО КРЕМА БЕТАКАРБОКЛОМЕТ

Арам Дуллах, И. А. Власенко, Г. М. Войтенко, Л. Л. Давтян

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Резюме: в статье представлены результаты изучения антиэкзудативной активности разработанного крема комплексного действия на основе клотримазола, бетаметазона дипропионата, метронидазола и мочевины для лечения дерматомикозов. Методом *in vivo* (модель острого асептического (декстранового) воспаления) установлено, что разработанный крем обладает характерной для глюкокортикоидов выраженной противовоспалительной активностью, динамика и величина которой соответствуют действию препарата сравнения.

Ключевые слова: дерматомикоз, бетаметазона дипропионат, антиэкзудативная активность.

STUDY OF ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF FORMULATED CREAM BETAKARBOKLOMET

Aram Dullakh, I. O. Vlasenko, H. M. Voytenko, L. L. Davtyan

National Medical Academy of Postgraduate Education by P. L. Shupyk

Summary: the article presents the results of the study of antiexudative activity of complexed antifungal cream, based on clotrimazole, betamethasone dipropionate, metronidazole and urea, for treatment of dermatomycosis. By *in vivo* method (model of acute aseptic (dextran) inflammation) it was found that the formulated cream has antiinflammatory activity typical for glucocorticoids, dynamics and the value of which correspond to the activity of referent-medicine.

Key words: dermatomycosis, betamethasone diptopionate, antiexudative activity.

Отримано 12.05.2015