

Дослідження протизапальної дії фітогелю «Живітан®», призначеного для місцевого лікування трофічних виразок

О.В.Ткачова, Л.В.Яковлєва

Національний фармацевтичний університет, кафедра фармакоєкономіки
Харків, Україна

На моделях гострого карагенінового набряку і венозного застою у хвості у щурів встановлено виразну протизапальну дію нового комбінованого гелю «Живітан®». Механізм протизапальної дії препарату пов'язаний з комплексною вазопротекторною активністю біологічно активних речовин екстрактів насіння каштана кінського і коріння живокосту лікарського.

Ключові слова: фармакологічне дослідження, гель «Живітан®», протизапальна дія.

ВСТУП

На сьогоднішній день однією із серйозних проблем у медицині є лікування трофічних виразок (ТВ), від яких страждають близько 2% дорослого населення світу [6, 11]. Трофічні виразки призводять до інвалідності частіше, ніж туберкульоз, цукровий діабет, ревматизм і травматичні ускладнення разом узяті [1]. Перше місце в структурі захворювань, що супроводжуються ТВ, посідають ураження вен — варикозна хвороба, хронічна венозна недостатність (ХВН) і посттромбофлебітичний синдром (ПТФС) [11, 12]. Виразки після перенесеного тромбофлебіту глибоких вен розвиваються у 43,3-90% випадків [12].

Лікування ТВ повинно бути комплексним: включати консервативні і хірургічні методи. Але у багатьох пацієнтів є протипоказання до оперативних втручань, а самі втручання нерадикальні, і консервативний метод залишається єдиним якщо не в лікуванні захворювання, то в полегшенні страждань у величезної кількості хворих [8].

З урахуванням патогенезу захворювання стає зрозумілим, що доцільним при лікуванні ТВ на тлі ХВН є поєднання діючих компонентів з репаративною і венотропною активностями у складі лікарського засобу. На сучасному фармацевтичному ринку України представлено широкий асортимент лікарських засобів для місцевої терапії уражень вен нижніх кінцівок, але відсутні засоби, які поряд з венотропною дією проявляють виражену репаративну, що диктує необхідність нових розробок лікарських препаратів.

Перспективним для створення нового лікарського засобу є комбінування широко розповсюдженої в Україні сировини насіння каштана з корінням живокосту, що дозволить отримати препарат з комплексним впливом на венозну стінку та порушену цілісність м'яких тканин нижніх кінцівок, а отже, покращити ефективність консервативної терапії ХВН та ТВ.

Враховуючи вищенаведене, вченими Національного фармацевтичного університету був створений новий комбінований препарат для місцевого лікування ран, виразкових уражень шкіри та трофічних виразок на тлі ХВН ниж-

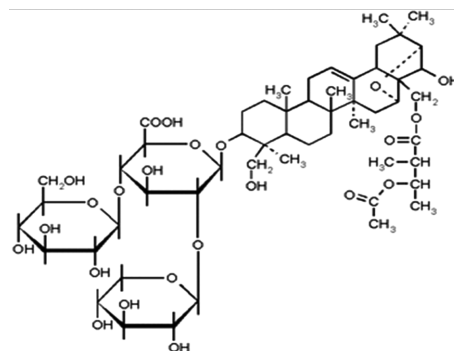


Рис. 1. Хімічна структура в-есцину.

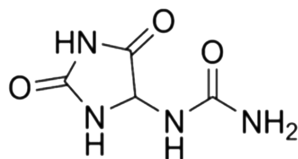


Рис. 2. Хімічна структура алантоїну.

ніх кінцівок — гель «Живітан®». До складу нового препарату «Живітан®» входять екстракти коріння живокосту лікарського 5% та насіння каштана кінського 3%.

Найбільш біологічно активною речовиною екстракту з насіння каштана кінського є три-терпеновий сапонін — в-есцин, до основних властивостей якого відносять протизапальні, тромболітичні та венотонізуючі [7, 9] (рис. 1).

У корнях живокосту містяться алкалоїди: лізіокарпін і ціноглюкозид, дубильні речовини, глікозиди, камеді, смоли, ефірна олія. Найважливішою сполукою, яка обумовлює основні фармакологічні властивості екстракту з коріння живокосту лікарського, є алкалоїд алантоїн (рис. 2) [4].

Алантоїн сприяє регенерації кісткової, хрящової і сполучної тканин [5, 14] та виявляє протизапальну дію, що обумовлена наявністю в його складі фенольних сполук, здатних пригнічувати процеси ПОЛ [10]. За даними експериментальних наукових досліджень, природний алантоїн виявляє більшу фармакологічну активність, ніж його синтетичний аналог, що у поєднанні з доступною сировиною зробить препарат більш економічно вигідним та привабливим для споживача [3].

Метою дослідження було вивчення протизапальної дії гелю «Живітан®» на моделях гострого карагенінового запалення стопи у щурів і венозного застою у хвості щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гостре ексудативне запалення стопи у щурів викликали шляхом субплантарного введення у стопу правої задньої лапи 1% розчину карагеніну («Sigma-Aldrich», США) [2]. Оскільки гель «Живітан®» — новий комбінований препарат, який не має на фармацевтичному ринку повного аналога за складом діючих речовин, препаратами порівняння служили аналоги за показаннями до застосування, фармакологічною дією і частково за складом. Такими аналогами стали м'які лікарські засоби компанії «Др. Тайсс Натурварен ГмбХ» (Німеччина):

1) «Венен Тайсс гель», що містить у своєму складі екстракти плодів кінського каштана 3% і суцвіть календули 0,4%;

2) «Гель живокосту Др. Тайсс», що містить екстракт коріння живокосту лікарського 5%;

3) «Мазь живокосту Др. Тайсс», що містить настоянку коріння живокосту 10% і вітамін Е 1%.

Дослідження проведено на 48 самцях білих нелінійних щурів масою 195-215 г, яких розподілили на шість груп по 8 тварин у кожній: 1 група — позитивний контроль (ПК) — неліковані тварини з відтвореною патологією; 2 група — тварини, які на тлі патології отримували лікування препаратом «Живітан®»; 3 група — тварини, які на тлі патології отримували лікування препаратом «Гель живокосту Др. Тайсс»; 4 група — тварини, які на тлі патології отримували лікування препаратом «Венен Тайсс гель»; 5 група — тварини, які на тлі патології отримували лікування препаратом «Мазь живокосту Др. Тайсс»; 6 група — тварини, які на тлі патології отримували лікування препаратом «Диклофенак-Здоров'я» (гель 1%).

Гель «Живітан®» та препарати порівняння наносили тонким шаром на уражену стопу тварини в умовнотерапевтичній дозі 1000 мг/кг в два прийоми за дві та за одну годину до введення флогогену. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму стопи, який вимірювали за допомогою онкометра Захаревського в динаміці протягом 5 годин після введення карагеніну.

Результати представляли як величину об'єму стопи в момент виміру та зміну вихідної величини об'єму стопи. Для інтегральної оцінки ефективності застосування зразків при даній патології розраховували показник їх протизапальної активності (ПА) за формулою:

$$ПА = \frac{\Delta V_K - \Delta V_D}{\Delta V_K} \times 100\%, \text{ де}$$

ПА — протизапальна активність препарату, %;

ΔV_K — середньогрупове значення різниці між об'ємом запаленої та інтактної стоп нелікованих тварин, мг;

ΔV_D — середньогрупове значення різниці між об'ємом запаленої та інтактної стоп тварин, які отримували лікування, мг.

Дослідження протизапальної і протинабрякової дії гелю «Живітан®» на моделі венозного застою у хвості проводили на 35 самицях білих нелінійних щурів масою тіла 180-200 г. Тварин розподілили на п'ять експериментальних груп по 7 у кожній (назви груп наведено при описанні моделі гострого карагенінового набряку стопи у щурів). Тварини 2-5 груп профілактично протягом 3 днів та за годину до відтворення

патології отримували лікування гелем «Живітан®» або препаратом порівняння в умовно-терапевтичній дозі 1000 мг/кг, які наносили і втирали у хвіст тварин.

Оклюзію викликали шляхом накладання лігатури на основу хвоста на 4 години із зусиллям 200 г [13]. При цьому зберігається прохідність артеріальних судин, але гальмується венозний відтік, у результаті чого крововідтік із хвоста знижується на 2/3. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму хвоста, який вимірювали в динаміці протягом 4 годин після накладання лігатури та через 1 і 2 години після зняття лігатури. Об'єм хвоста вимірювали за допомогою онкометра по Захаревському. Для інтегральної оцінки ефективності застосування препаратів при даній патології вимірювали приріст об'єму хвоста та розраховували показник їх протинабрякової і протизапальної активності (ПА).

Розрахунок ПА проводили за формулою: $ПА = (DV_d - DV_{pk}) * 100\% / DV_{pk}$, де DV_{pk} — приріст об'єму хвоста у тварин групи позитивного контролю, ум.од; DV_d — приріст об'єму хвоста у тварин, які отримували лікування, ум.од.

Усі втручання та евтаназію тварин здійснювали з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) та I Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Отримані результати обробляли за допомогою програми Statistica 6.0 на основі дисперсійного аналізу для даних з повторними вимірюваннями з використанням критеріїв Крускала-Уоліса, Ньюмена-Кейлса при рівні вірогідності $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження протизапальної активності гелю «Живітан®» наведені в табл. 1. Згідно з отриманими даними, у щурів, яким наносили досліджуваний препарат і препарати порівняння, протягом першої години після введення флогогену динаміка наростання запального ексудату суттєво не відрізнялася від позитивного контролю. Однак, на 3 та 4 години експерименту у тварин, що отримували лікування гелем «Живітан®», величина набряку лапи була статистично значуще нижчою (на 25% та 34% відповідно) порівняно з тваринами групи позитивного контролю.

При порівнянні даних 2 та 3-6 груп видно, що гель «Живітан®» не поступався їм за антиексудативною активністю. За тривалістю зазначеного ефекту гель «Живітан®» переважав препарати «Мазь живокосту Др. Тайсс» і «Венен Тайсс гель», що може свідчити про більшу біодоступність комбінованого гелю порівняно з маззю, основою якої є свинячий жир, та водорозчинним гелем, який не містить ПЕГ-провідників. Вищесказане дозволяє прогнозувати подібні переваги в умовах клінічної практики.

Таким чином, результати проведеного експерименту показали помірну антиексудативну дію гелю «Живітан®» через 3 та 4 години після ін'єкції карагеніну, що є свідченням його впливу на процеси ексудації, опосередковані простагландинами. Загалом, вичерпні дані щодо прямого впливу діючих компонентів гелю «Живітан®», як і інших веноактивних препаратів, на синтез простагландинів групи E

ТАБЛИЦЯ 1

Протизапальна активність гелю «Живітан®» та препаратів порівняння в дозі 1000 мг/кг на моделі запалення стопи у щурів, викликаного карагеніном, $M \pm m$

Умови дослідження		Динаміка розвитку запалення, години				
		1	2	3	4	5
Позитивний контроль	ΔV	7,88±0,93	13,63±1,05	15,5±0,82	13,75±0,65	10,38±1,49
гель «Живітан®»	ΔV	9,75±0,80	10,88±0,55	11,63±1,02*	9,13±0,77*	8,63±0,65
	ПА, %	-	20,18	25,00	33,64	16,87
«Гель живокосту Др. Тайсс»	ΔV	6,5±0,98	8,75±0,75*	11,5±1,00*	10,63±0,86*	7,88±1,19
	ПА, %	17,46	35,78	25,81	22,73	24,10
«Венен Тайсс гель»	ΔV	8,25±0,49	11,13±1,04	10,38±1,08*	11,38±1,10*	10,13±1,34
	ПА, %	-	18,35	33,06	17,27	-
«Мазь живокосту Др. Тайсс»	ΔV	9,00±0,46	11,38±0,56	11,25±0,41*	10,25±0,62*	9,50±0,65
	ПА, %	-	16,51	27,42	25,45	8,43
«Диклофенак-Здоров'я» гель 1%	ΔV	8,88±0,55	8,89±1,03*	9,38±0,63*	9,75±0,8*	8,75±0,88
	ПА, %	-	34,86	39,52	29,09	15,66

Примітка: * — відмінності достовірні щодо позитивного контролю, $p < 0,05$.

відсутні, ймовірно їх антиексудативна дія зумовлена здебільшого підвищенням загальної резистентності капілярів, ущільненням їх стінок і зниженням проникності.

Результати дослідження проти набрякової дії гелю «Живітан®» на моделі венозного застою у хвості наведені в табл. 2. Згідно з отриманими даними, оклюзія хвоста у щурів групи позитивного контролю впродовж 4 годин викликала веностаз, який супроводжувався розвитком трансексудативного набряку м'яких тканин. Після зняття лігатури набряк починав стрімко зменшуватись як в групі позитивного контролю, так і в групах тварин, які отримували лікування.

Протягом перших 4 годин (весь час з лігатурою) приріст об'єму хвоста у тварин, яким на уражену ділянку попередньо наносили гель «Живітан®», був статистично меншим за аналогічний показник у тварин групи позитивного контролю. Препарат проявив стійку антиексудативну активність (50%) на рівні препаратів порівняння «Гель живокосту Др. Тайсс» та «Мазь живокосту Др. Тайсс». Ці результати свідчать про швидку та виражену венопротекторну дію гелю «Живітан®», його здатність стабілізувати проникність та захистити від значного ураження стінки вени хвоста в умовах тривалого веностазу.

Протинабрякова активність препарату порівняння «Венен Тайсс гель» хоча й була більш вираженою за рахунок комбінованої дії екстрактів каштана кінського та календули, однак виявилась короткотривалою, як і в інших референс-препаратів. Після зняття лігатури через 1 годину тільки у гелю «Живітан®» відзначалась протинабрякова активність, що

свідчить про більшу тривалість дії комбінованого гелю.

Отже, виражена протинабрякова дія гелю «Живітан®» цілком вірогідно пов'язана з високою біодоступністю основних діючих речовин — в-есцину й алантоїну. За швидкістю настання, вираженістю та тривалістю проти набрякового ефекту гель «Живітан®» не поступався препаратам порівняння.

ВИСНОВКИ

1. На моделі гострого карагенінового запалення стопи у щурів гель «Живітан®» виявив виражену протизапальну активність, пов'язану зі здатністю пригнічувати процеси ексудації шляхом підвищення тонусу судин, їх резистентності до ендотеліальних та екзогенних впливів, покращення мікроциркуляції, зниження проникності судинної стінки, тобто є результатом комплексної вазопротекторної активності біологічно активних речовин препарату.

2. На моделі венозного застою у хвості щурів гель «Живітан®» продемонстрував швидку та виражену протинабрякову дію, пов'язану зі здатністю діючих речовин препарату стабілізувати проникність та захистити стінку вени в умовах тривалого веностазу.

3. За швидкістю настання, вираженістю і тривалістю протизапальної дії гель «Живітан®» на досліджуваних моделях не поступався препаратам порівняння.

4. Проведені дослідження свідчать про перспективність подальшого вивчення фармакологічної дії гелю «Живітан®», призначеного для місцевого лікування трофічних виразок на тлі хронічної венозної недостатності.

ТАБЛИЦЯ 2

Протинабрякова активність гелю «Живітан®» та препаратів порівняння в дозі 1000 мг/кг на моделі венозного застою у хвості щурів, $M \pm m$

Умови дослідження		Динаміка розвитку запалення, години					
		1	2	3	4	1-	2-
Позитивний контроль	ΔV	6,71±0,87	10,71± 1,17	11,57±1,91	11,29±1,23	5,86±0,96	3,86±0,89
	ΔV	3,43±0,75*	5,57±1,07*	5,71±1,25*	4,86±1,34*	4,43±0,57	3,57±0,53
Гель «Живітан®»	ПНА, %	48,9	48,0	50,6	50,7	24,4	7,4
	ΔV	1,43±0,57*	3,14±0,80*	3,14±0,80*	3,86±0,86*	5,57±0,84	4,86±0,70
«Венен Тайсс гель»	ПНА, %	78,7	70,7	72,8	65,8	4,9	-
	ΔV	2,14±0,63*	3,86±1,10*	5,00±1,48*	5,71±1,87*	7,00±0,85	5,57±0,84
«Гель живокосту Др. Тайсс»	ПНА, %	68,1	64,0	56,8	49,4	-	-
	ΔV	4,29±0,75	6,43±1,02*	5,43±0,90*	6,00±0,90*	6,86±0,55	6,14±0,71
«Мазь живокосту Др. Тайсс»	ПНА, %	36,2	40	53,1	46,8	-	-
	ΔV						

Примітка: * — відмінності достовірні щодо позитивного контролю ($p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Богданец Л.И. Местное лечение венозных трофических язв / Л.И.Богданец, А.И.Кириенко, Е.А.Алексеева // Журнал «Гедеон Рихтер» в СНГ. — 2000. — №2. — С. 58-60.
2. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / С.М.Дроговоз, І.А.Зупанець, М.А.Мохорт [та ін.] // В кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). За редакцією О.В.Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — С. 272-306.
3. Окопник лекарственный. Symphytum officinale L. (Аналитический обзор) / Б.М.Зузук, Р.В.Куцук, И.Р.Костюк, Г.Г.Мельничук // Провизор. — 2004. — №17. — С. 32-35.
4. Препарати з живокостом як ефективні знеболювальні та протизапальні засоби / О.Р.Піняжко, К.Ф.Вашенко, Д.В.Голейко, Л.Д.Дем'янчук // Еже-недельник «Аптека». — 2010. — №735 (14).
5. Стогова Н. Живокост против 100 болезней / Н.Стогова. — СПб.: Питер, 2006. — 96 с.
6. Стойко Ю.М. Комплексное лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей в стадии трофических расстройств / Ю.М.Стойко, Е.В.Шайдаков, Н.А.Ермаков // Consilium medicum. Хирургия. — 2001. — С. 28-31.
7. Belcaro G. Efficacy of topical treatment with Aescin + Essential Phospholipids Gel in a microcirculatory model of venous insufficiency / G.Belcaro // Angiology. — 2004. — Vol. 55. — №6. — P. 15-18.
8. Briggs M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers / M.Briggs, E.A.Nelson // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — №4.
9. Carrasco O.F. Endothelium protectant and contractile effects of the antivaricose principle escin in rat aorta / O.F.Carrasco, H.Vidrio // Vascular Pharmacology. — 2007. — Vol. 47. — P. 68-73.
10. Comparison of efficacy of silicone gel, silicone gel sheeting, and topical onion extract including heparin and allantoin for the treatment of postburn hypertrophic scars / H.Karagoz, F.Yuksel, E.Ulkur, R.Evinc // Burns. — 2009. — Vol. 35. — №8. — P. 1097-1103.
11. Gschwandtner M.E. Microcirculation in chronic venous insufficiency / M.E.Gschwandtner, H.Ehringer // Vasc. Med. — 2001. — №6. — P. 169-179.
12. Kahn S.R. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome / S.R.Kahn, J.S.Ginsberg // Arch. Intern. Med. — 2004. — №164 (1). — P. 17-26.
13. Nordman S. Wirkunder von Venosen and der Ratte / S.Nordman, J.Dumont // Swiss Med. — 1984. — Vol.6. — №40. — P.63-66.
14. Profile of wound healing process induced by allantoin / L.U.Araújo, A.Grabe-Guimarães, V.C.Mosqueira, C.M.Carneiro, N.M.Silva-Barcellos // Acta Cirúrgica Brasileira. — 2010. — Vol. 25. — №5. — P. 460-466.

О.В.Ткачева, Л.В.Яковлева. Исследования противовоспалительного действия фитогеля «Живитан®», предназначенного для местного лечения трофических язв. Харьков, Украина.

Ключевые слова: фармакологическое исследование, гель «Живитан®», противовоспалительное действие.

На моделях острого карагенинового отека и венозного застоя в хвосте у крыс установлено выраженное противовоспалительное действие нового комбинированного геля «Живитан®». Механизм противовоспалительного действия препарата связан с комплексной вазопротекторной активностью биологически активных веществ экстрактов плодов каштана конского и корня окопника лекарственного.

O.V.Tkacheva, L.V.Iakovlieva. The study of anti-inflammatory action of phyto-gel «Zhivitan®» designed for local treatment of trophic ulcers. Kharkiv, Ukraine.

Key words: pharmacological study, gel «Zhivitan®», anti-inflammatory effect.

On models of acute carragenin edema and venous stagnation in the tail of the rats expressed anti-inflammatory action of the new combined-gel «Zhivitan®» was established. The mechanism of anti-inflammatory action of the drug is associated with comprehensive vasoprotective activity of biologically active substances of extracts of the fruits of the horse chestnut and of the roots of comfrey.

Надійшла до редакції 14.08.2012 р.