

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ИСПЫТУЕМОГО СРЕДСТВА И ПРЕПАРАТОВ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛОПЕЦИИ

Ногаева У.В.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
кафедра технологии лекарственных форм, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова: болезни волос, алопеция, миноксидил.

Резюме: представлены результаты доклинического исследования сравнительной эффективности лечения алопеции с использованием референс-препаратов (миноксидила и репейного масла) и вещества У в форме геля, спиртового и масляного растворов. Наилучший эффект показал гель с веществом У. Соотношение количества волосных фолликулов в фазах роста и покоя выбрано в качестве критерия эффективности.

Resume: the results of a preclinical study of the comparative effectiveness of the treatment of alopecia using reference drugs (minoxidil and burdock oil) and substance U in the form of a gel, alcohol and oil solutions are presented. The best effect was shown by the gel with substance U. The ratio of the number of hair follicles in the growth and resting phases was taken as an efficiency criterion.

Актуальность. Заболевания волос представляют собой значимую медико-социальную проблему, связанную с их широкой распространённостью и влиянием на качество жизни человека. Алопеция – полиэтиологическое заболевание, при котором наблюдается повышенное выпадение волос [2].

Согласно статистике, около 75% жителей России знакомо с этой проблемой. Известно несколько видов алопеции, в представляемой работе основное внимание было уделено андрогенетическому типу облысения (АГА). Сегодня существуют только два лекарственных препарата (ЛП) от выпадения волос, одобренные FDA. К ним относится финастерид, назначаемый перорально, и местный раствор миноксидила [4].

Анализ ассортимента ЛП для терапии АГА приводит к выводу о необходимости поиска и разработки новых активных фармацевтических субстанций (АФС). В связи с этим были предприняты нижеизложенные исследования.

Цель: изучение возможности применения субстанции У для лечения АГА на доклинической модели в сравнении с референс-препаратами.

Задачи: 1. Анализ рынка препаратов, используемых для терапии повышенного выпадения волос; 2. Оценка видовой специфичности действия исследуемой субстанции на доклинической модели алопеции; 3. Разработка состава и приготовление нескольких лекарственных форм (ЛФ) для испытуемого вещества; 4. Сравнение фармакологической активности вещества У в различных ЛФ; 5. Сравнение эффективности исследуемой субстанции У и референс-препаратов – 2% раствора миноксидила и репейного масла для лечения АГА у мышей;

Материал и методы. Сегодня известно, что рост волос цикличен. Каждый волосной фолликул (ВФ) в течение жизни проходит стадии роста (анаген), отмирания (катаген) и покоя (телоген). Обычно у здоровых людей примерно 80–90% волос находятся в стадии анагена, 1–2% – в стадии катагена и в телогене около 10–15%.

Исследования показывают, что обильному выпадению волос соответствует уменьшение процента ВФ в анагене и увеличение их процента в телогене [1].

Депиляция (бритьё) животных с последующей оценкой состояния и процентного соотношения волосяных луковиц была выбрана в качестве модели проведённого доклинического исследования на основе удобства её постановки и доступности для изучения влияния на рост волос некоторых ЛП.

Объектом изучения стало вещество У, показавшее способность стимулировать рост волос у кроликов в ходе хронического токсического эксперимента. Основное исследование было проведено на мышах-самцах линии С57BL/6 со средней массой тела 18 – 20 г. В эксперименте участвовало 10 групп по 8 мышей.

Каждому животному на дорсальной части спины выбривали участок шерсти со стороной квадрата 2 см, на который в течение 28 дней 1 раз в сутки наносили ЛП. В конце опыта мышей подвергали эвтаназии, брали кожные лоскуты для гистологии.

Критерием эффективности считалось влияние ЛП на соотношение количества волосяных фолликулов в стадии роста и покоя. Вещество У изучали в форме геля, спиртового и масляного растворов. Референс-препаратами были 2% раствор миноксидила и репейное масло. Контрольные группы получали соответствующие основы и изотонический раствор. Статистическая обработка была проведена с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с помощью программы GraphPad Prism 8.0.2 при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Нами было изучено 10 различных составов, три из которых, содержали 100 мг вещества У. Во всех случаях сочетание АФС У с основой по своей эффективности превышало соответствующую основу. Применение гидрофильной гелевой основы с веществом У привело к тому, что в фазе анагена оказалось $70,25 \pm 1,45$ % ВФ, в случае использования только основы число таких ВФ составило – $52,67 \pm 12,77$ %.

Спиртовая основа была приготовлена по рецептуре референс-препарата миноксидила и состояла из 6 мл спирта, 1 мл пропиленгликоля и воды до 10 мл. Её нанесение на выбритый участок дало $11,2 \pm 2,31$ % ВФ в фазе роста. Это можно связать с подсушивающим действием, которое стимулирует усиление выработки кожного сала и закупоривание пор. Аналогичные наблюдения отмечались в одном корейском исследовании [5]. Спиртовая основа + 1 мл ДМСО способствовала появлению $30,02 \pm 2,97$ % ВФ в анагене, а спиртовая основа+У – $61,00 \pm 3,0$ % ВФ. В данном случае эффект обусловлен спектром фармакологических свойств ДМСО и вещества У.

Масляная основа состояла из 9 мл миндального масла, 3 капель масла чайного дерева и 1 мл изопропилового спирта (для растворения вещества У). В результате её нанесения в анагене оказалось $10,29 \pm 6,75$ % ВФ, сочетание основы с веществом У дало $52,33 \pm 19,01$ % таких ВФ, что сопоставимо с эффектом репейного масла.

Полученные данные свидетельствует о значимой клинической эффективности препаратов с веществом У по сравнению с изотоническим раствором, миноксидилом и репейным маслом, где число ВФ в анагене было соответственно $20,14 \pm 14,44 \%$, $22,13 \pm 2,57\%$ ВФ и $44,38 \pm 1,68 \%$. Сводные данные по влиянию ЛП на число ВФ в фазе роста наглядно представлены на рисунке 1.

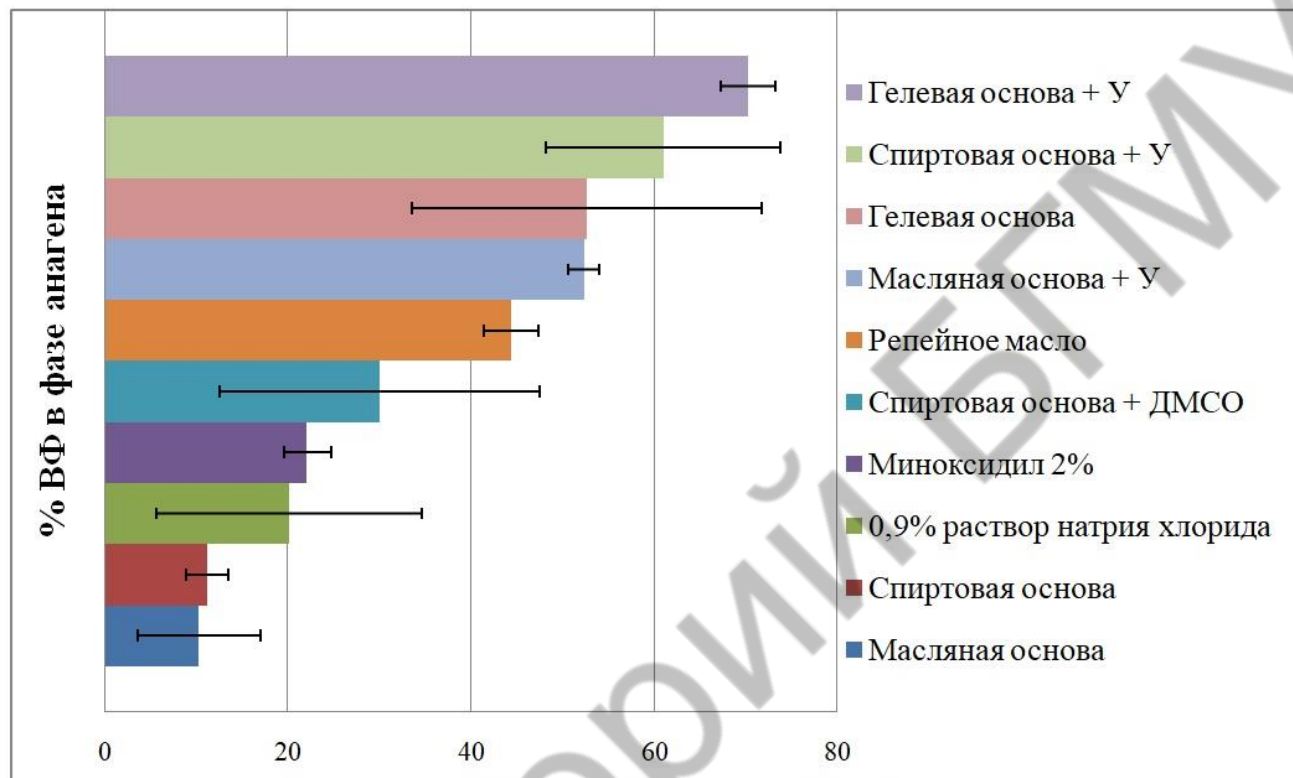


Рис. 1 – Влияние ЛП на число ВФ в фазе анагена

Миноксидил – один из препаратов, рекомендованных FDA для лечения алопеции, однако в проведенном эксперименте его эффективность оказалась ниже испытуемых средств. Во-первых, это может быть связано с тем, что клиническая эффективность вещества У больше, чем миноксидила. Во-вторых, была взята 2 % концентрация миноксидила, менее эффективная, чем 5 %, рекомендованная FDA мужчинам. В-третьих, известно, что максимальный эффект миноксидила развивается через 5-6 недель постоянного применения [3].

Степень влияния испытуемых форм с веществом У на переход ВФ в фазу роста уменьшается в ряду: гелевая, спиртовая, масляная. Хотя визуально волосы росли с разной скоростью, к концу эксперимента волосяной покров у всех животных приобрел первоначальный вид. Эти данные могут быть обусловлены биофармацевтическими аспектами используемых лекарственных форм.

Механизм действия испытуемого вещества У в настоящее время требует изучения. Нами была выдвинута гипотеза о наличии антиоксидантных свойств, однако хемилюминесцентный анализ, проведенный на хемилюминометре «Lum-5773» («ДИСофт», Россия) при поддержке ПО PowerGraph 3.3. в сравнении с кверцетином, показал отсутствие способности нивелировать действие свободных радикалов.

Обращаясь к клинике, необходимо сказать об особенностях применения разработанных ЛП. Гель следует втирать в кожу головы, он гидрофильный и не оставляет жирных следов. Спиртовой раствор следует распылять, а форму на масляной основе после некоторого периода экспозиции необходимо смыть.

Выводы: 1. Проведённый обзор рынка лекарственных и косметических препаратов для лечения алопеции показывает необходимость поиска новых АФС; 2. Субстанция У на доклинической модели алопеции показала выраженную способность стимулировать рост волос у кроликов и мышей. Видовая специфичность действия исследуемого вещества не выявлена; 3. Разработаны составы рецептур топических ЛП с веществом У для лечения повышенного выпадения волос; 4. Сравнение эффективности субстанции У в разных ЛФ показало, что наибольший клинический эффект наблюдается при применении геля, меньший при нанесении спиртового раствора и минимальный – в случае использования масляной формы; 5. Сопоставление результатов гистологии после применения субстанции У в разных ЛФ и препаратов, рекомендованных для лечения АГА, свидетельствует о том, что вещество У в форме геля достоверно эффективнее раствора миноксидила 2% и репейного масла.

Литература

1. Малова И.Ю., Рубайлов Ю.В. Волосы: анатомия, физиология, патофизиология//Методическое пособие. – Майкоп 2015
2. Менг Ф. М. К вопросу о распространенности заболеваний волос среди населения // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2006. №1.
3. Олисова О.Ю. Миноксидил в практике врача трихолога//Медицинский совет. – 2018. – №6. – С. 145 – 147. 10.21518/2079-701X-2018-6-145-147
4. Dhurat, R., Chitallia, J., May, T. W., Jayaraaman, A. M., Madhukara, J., Anandan, S., Klenk, A. (2017). An Open-Label Randomized Multicenter Study Assessing the Noninferiority of a Caffeine-Based Topical Liquid 0.2% versus Minoxidil 5% Solution in Male Androgenetic Alopecia. *Skin Pharmacology and Physiology*, 30(6), 298–305. doi:10.1159/000481141
5. Ki Soo Park, Dae Hwan Park. Comparison of Saccharina japonica–Undaria pinnatifida Mixture and Minoxidil on Hair Growth Promoting Effect in Mice.//Archives of Plastic Surgery. – 2016. – №6. – С. 498 – 505.