

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕЛЯ ЭГАЛЛОХИТ И ГЕЛЯ КОНТРАКТУБЕКС В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОЖОГОВЫХ РУБЦОВ

*Смирнов С.В., Алексеев А.А., Тюрников Ю.И.,
Островский Н.В., Аникин Ю.В., Скворцов Ю.Р., Атясов И.Н.,
Шмырин А.А., Коростелев М.Ю., Борисов В.С.*



ЭГАЛЛОХИТ®

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕЛЯ ЭГАЛЛОХИТ И ГЕЛЯ КОНТРАКТУБЕКС В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОЖОГОВЫХ РУБЦОВ

Смирнов С.В. ГБУЗНИИСП им. Н.В. Склифосовского, г. Москва,

Алексеев А.А. ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ им. А.В. Вишневского РАМН, г. Москва,

Тюрников Ю.И. ГБУЗ г. Москвы ГКБ № 36, Москва,

Островский Н.В. МУЗ ГБ № 7, г. Саратов,

Аникин Ю.В. ГБУЗ Санкт-Петербургский НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. С.-Петербург,

Скворцов Ю.Р. ГОУ ВПО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Минобороны России, г. С.-Петербург,

Атасов И.Н. ФГУ Нижегородский НИИ травматологии и ортопедии Росмедтехнологий, г. Н. Новгород,

Шмырин А.А. ГБУЗ НСО ОКБ г. Новосибирск,

Коростелев М.Ю. ГБУЗ ГКБ № 6, г. Челябинск,

Борисов В.С. ГБУЗНИИСП им. Н.В. Склифосовского, г. Москва.

Резюме: В ходе проведенного открытого, с «ослепленной» оценкой, сравнительного, рандомизированного, многоцентрового исследования проведена сравнительная оценка результатов лечения 64 пациентов, которым применялись с целью профилактики образования гипертрофических послеожоговых рубцов кожи гель Эгаллохит (основная группа – 30 больных) и гель Контрактубекс (контрольная группа – 34 пациента) при их наружном применении.

В ходе исследования выявлено, что применение геля Эгаллохит приводит к ускоренной нормализации кровообращения на пораженных участках кожи, приводящих к уменьшению субъективных симптомов (зуд, раздражения, парестезии). Практически в 2 раза снижено количество пациентов с гипертрофическими рубцами. Вариантов возникновения атрофического рубца в результате лечения гелем Эгаллохит не получено. Так же исследование показало улучшение процесса рубцевания послеожоговых ран, под влиянием Эгаллохита, в отношении пигментации и внешнего состояния рубца.

Таким образом, гель Эгаллохит является эффективным средством для профилактики развития рубцов и может быть рекомендован для использования в комбустиологии.

Ключевые слова: послеожоговые рубцы кожи, местное применение, Ванкуверский индекс, гель Эгаллохит, гель Контрактубекс.

Введение. Рубцы, возникающие после перенесенных ожогов кожи, до сих пор составляют сложную проблему современной хирургии. По данным литературы до 40% пострадавших, перенесших тяжелые ожоги, нуждаются в реконструктивно-восстановительных операциях по поводу рубцовых деформаций и контрактур [1]. В связи с этим, актуальной остается разработка способов профилактики развития послеожоговых рубцов кожи. Патогенез

формирования рубцов кожи сложен и многостадийен [11,12,19]. Ткань рубца обладает уникальной структурной композицией, высокой степенью васкуляризации, участием клеток воспаления и фибробластов в формировании избыточного и неструктурированного межклеточного матрикса [21]. Недавние исследования показали, что полифенолы из зеленого чая, в том числе эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) [10], значительно улучшают качество заживления ран и формирование рубцов в модельных экспериментах на животных (крысы) [13], заметно угнетая продукцию коллагена и активность коллагеназы в звездчатых клетках печени [17]. Кроме того, EGCG в значительной степени снижает фиброз клеток печени [23], существенно угнетает экспрессию коллагена I типа в келоидных фибробластах в дозировке 10-100 мкМ [22]. Угнетение было дозозависимым от уровня EGCG. Исследователи связывали ингибирующее воздействие EGCG на экспрессию коллагена I типа фибробластами с воздействием EGCG на сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы Akt-mTOR [22]. Кроме того, основные катехины зеленого чая (в их числе EGCG) оказывают ингибирующее воздействие на процессы активации тучных клеток [15,16], обладают антифибриногенной активностью, показанной в модельных экспериментах на животных [14, 17]. Park и соавт. [18] показали как *in vitro*, так и *in vivo*, что EGCG ингибирует STAT3-сигнальный путь, угнетая рост и продукцию коллагена фибробластами. EGCG в модельных экспериментах *in vivo* способен неконкурентно ингибировать матрилизин [18]. Гель Эгаллохит (Галадерм) содержит 10% EGCG и может быть перспективен для профилактики образования рубцов после термической травмы.

Цель: изучить эффективность геля Эгаллохит (Галадерм) по сравнению с эффективностью геля Контрактубекс при наружном применении, с целью профилактики образования гипертрофических послеожоговых рубцов кожи, оценить возможные нежелательные явления и сравнить безопасность использования при наружном применении геля Эгаллохит (Галадерм) и геля Контрактубекс у пациентов с целью профилактики образования патологических рубцов.

Материалы и методы: за период 2008-2011 гг. проводилось открытое, с «ослепленной» оценкой, сравнительное, рандомизированное, многоцентровое исследование в двух параллельных группах. Исследование проводилось с конкурентным набором пациентов в 10 клинических ожоговых центрах Российской Федерации. Все процедуры данного исследования проводились строго после подписания пациентом формы информированного согласия. При наличии информированного согласия пациента, проводилось первичное обследование, включающее сбор анамнеза жизни и заболевания, физикальный осмотр, выполнение клинических и биохимических анализов и т.д., по результатам которого принималось решение о включении пациента в исследование. В дальнейшем, наблюдение за пациентом осуществлялось во время 4 плановых Визитов к исследователю.

В исследование включались пациенты (мужчины и женщины) в возрасте 18-60 лет с ожогами IIIA степени, суммарной площадью до 30% поверхности тела.

В исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе инфицирование ВИЧ, гепатитом В, С, туберкулез, алкогольную или наркотическую зависимость, заболевания кожи, связанные с нарушением пигментации, злокачественные новообразования кожи в зоне ожога, болезни соединительной ткани. А так же пациенты с принадлежностью к негроидной расе, беременные, пострадавшие, которым планируется пластическое закрытие ожоговых ран IIIA степени трансплантатами любого вида, обожженные с любыми заболеваниями, связанными с риском для жизни.

Для исключения систематической ошибки исследования пациенты распределялись случайным образом в основную (Эгаллохит (Галадерм)) и контрольную (Контрактубекс) группы. Рандомизационные списки составлялись при помощи валидированной компьютерной программы.

Визит 1 назначался на день полной эпителизации ожоговой раны. С этого дня

пациенты основной группы (30 пострадавших) начинали применять гель Эгаллохит (Галадерм) (действующее вещество – эпигаллокатехин-3-галлат) наружно 2 раза в сутки в течение 30 дней. В контрольной группе (34 пациента) пациенты так же начинали применять гель Контрактубекс (действующее вещество экстракт лука, гепарин, аллантоин) наружно 2 раза в сутки в течение 30 дней. Пациенты обеих групп не получали какой-либо иной терапии, направленной на нормализацию процесса рубцевания ожоговых ран. Визит 2 назначался через 30 дней с момента начала применения препаратов и с этого момента впервые оценивался характер рубца «ослепленным» исследователем в основной и контрольных группах. После 2 визита гель Эгаллохит (Галадерм) и гель Контрактубекс больше не применяли. Визит 3 проводился через 60 дней с момента начала лечения, заключительный визит 4 – через 90 дней с момента первого нанесения препарата на эпителизированные поверхности. Пациент в ходе исследования (с Визита 1 по Визит 4 включительно) заполнял дневник пациента, в котором он фиксировал каждый факт применения препаратов, ежедневно оценивал и отмечал интенсивность зуда при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 10 баллов. Оценка эффективности терапии производилась по «слепой» схеме. Главным критерием эффективности был Ванкуверский индекс рубцевания (*Vancouver Scar Scale*) [9], определяемый во время Визитов 2, 3 и 4. Во время скрининга, Визитов 1-4 врач-исследователь фотографировал ожоговую рану/послеожоговый рубец при помощи цифрового фотоаппарата с использованием калибровочной линейки. Полученные изображения обрабатывались аналитиком по «слепой» схеме в отсутствие информации о принадлежности пациента к какой-либо группе.

Оценка безопасности производилась путем регистрации побочных эффектов и проверки результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Результаты: Статистически значимых отличий в исходных данных пациентов по половому и возрастному составу, площади ожоговых ран, общему состоянию, жизненно важным показателям и лабораторным данным обнаружено не было, то есть рандомизация была выполнена адекватно. Оценка рубца по Ванкуверскому индексу [9] производилась «ослепленным» исследователем. Результаты осмотра представлены

**Значимость отличий между группами №1 (Эгаллохит)
и №2 (Контрактубекс) в средней величине Ванкуверского индекса по данным «ослепленного» осмотра
(по критерию Манна-Уитни)**

	п, группа №1	M±m, группа №1	п, группа №2	M±m, группа №2	р (между группами)
Визит 2					
Компонент «васкуляризация»	30	1,17±0,71	34	1,53±0,83	0,129
Компонент «пигментация»	30	1,33±0,92	34	1,65±1,04	0,031
Компонент «плотность»	30	0,48±0,89	34	0,68±0,84	0,163
Компонент «высота»	30	0,15±0,35	34	0,13±0,33	0,641
Всего	30	3,13±2,01	34	3,96±1,96	0,367
Визит 3					
Компонент «васкуляризация»	27	1,04±0,85	29	1,03±0,63	0,167
Компонент «пигментация»	27	1,28±1,08	29	1,45±0,99	0,030
Компонент «плотность»	27	0,35±0,73	29	0,48±0,69	0,141
Компонент «высота»	27	0,11±0,42	29	0,05±0,20	0,082
Всего	27	2,78±2,15	29	3,02±1,49	0,414
Визит 4					
Компонент «васкуляризация»	26	1,00±0,85	28	0,80±0,55	0,166
Компонент «пигментация»	26	1,06±1,04	28	1,18±1,02	0,204
Компонент «плотность»	26	0,23±0,59	28	0,26±0,81	0,115
Компонент «высота»	26	0,12±0,43	28	0,07±0,26	0,085
Всего	26	2,40±2,21	28	2,30±1,73	0,433

в таблице №1. Видно, что по компоненту «пигментация» гель Эгаллохит (Галадерм) имеет меньшее количество баллов, в сравнении с контрольной группой. Более низкое количество средних баллов в компоненте «васкуляризация», на начальных этапах наблюдения, говорит о более ранней нормализации кровообращения на пораженных участках, приводящих к уменьшению субъективных симптомов (зуд, раздражение, парестезии). По остальным компонентам принципиальных отличий по средним показателям не выявлено. Клинические наблюдения показали, что к Визиту 4 (через 3 месяца после эпителизации ожоговой раны) в основной группе до 50% пациентов имели рубцы нормальной окраски, остальные – рубец смешанной окраски с участками гипо- и гиперпигментации, тогда как в контрольной группе нормальная окраска

рубца наблюдалась только у 14% наблюдаемых, а у оставшихся рубец был смешанной пигментации. Одним из важных критериев удовлетворительных результатов лечения после ожоговой травмы является внешний вид рубца, составляющий одно из важнейших условий социальной адаптации пострадавших от термической травмы.

Результаты, полученные при осмотре пациентов через 90 дней после начала исследования (Визит 4) подтверждают эффективность применения геля Эгаллохит (Галадерм) в сравнении с гелем Контрактубекс. Практически в 2 раза снижено количество пациентов с гипертрофическими рубцами, не получено в результате лечения гелем Эгаллохит (Галадерм) вариантов атрофического рубца. Каждый из обследуемых ежедневно оценивал и отмечал интенсивность зуда приносящий

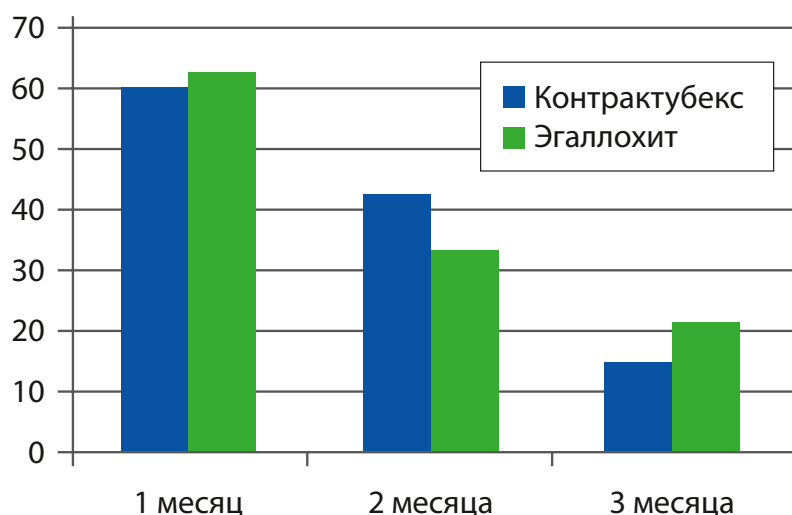


График 1. Динамика интенсивности зуда в основной (Эгаллохит) и контрольной (Контрактубекс) группах

значительное беспокойство пациентам при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 10 баллов. Полученные результаты отражены на графике 1.

По данным графика видно, что уровень зуда в основной и контрольных группах отличался незначительно, что и было подтверждено статистическими данными. Сравнение при помощи критерия Манн-Уитни показало, что группы значимо не различаются ($p > 0,05$). Таким образом, длительность существования зуда у пациентов, закончивших исследование, не имела статистически значимых отличий между группами.

За время наблюдения было зарегистрировано одно нежелательное явление, которое не было отнесено к серьезным: возникновение зуда и эпидермальных пузырей – наблюдалось у пациента из группы 1 (Эгаллохит). Причиной возникновения данного побочного эффекта послужило неправильное применение пациентом препарата, который наносил его не тонким слоем, как было указано в памятке, выдававшейся всем больным, а слоем толщиной 1-2 мм, который высыхал с образованием корки. После коррекции способа применения препарата все эти явления прошли самостоятельно. Больше нежелательных явлений отмечено не было. Клинически значимых отклонений в лабораторных и инструментальных исследованиях на фоне проводимой терапии не наблюдалось ни у одного из пациентов. Таким образом, можно заключить, что применение исследуемых препаратов, по-видимому, не оказывает существенного влияния на общеклинические и лабораторные показатели.

Обсуждение и выводы

В настоящее время опубликованы результаты международных клинических исследований I и II фазы, в которых показана высокая безопасность EGCG при использовании в качестве лекарственного средства, в том числе и в местных мазевых формах в 10% и 15% концентрации [24,25]. Имеется также ряд клинических данных об эффективности EGCG для

Таблица 2

Динамика внешнего вида рубца через 1, 2, 3 месяца с момента начала проведения клинического наблюдения

			Группа		Итого
			Контрактубекс	Эгаллохит	
Вид рубца (Визит 2)	Нормотрофический	% в Группа	91,2%	89,7%	90,5%
	Гипертрофический	% в Группа	8,8%	6,9%	7,9%
	Келоидный	% в Группа	0%	3,4%	1,6%
Вид рубца (Визит 3)	Нормотрофический	% в Группа	89,7%	81,5%	85,7%
	Гипертрофический	% в Группа	6,9%	11,1%	8,9%
	Келоидный	% в Группа	0%	3,7%	1,8%
	Атрофический	% в Группа	3,4%	3,7%	3,6%
Вид рубца (Визит 4)	Нормотрофический	% в Группа	89,3%	96,2%	92,6%
	Гипертрофический	% в Группа	7,1%	3,8%	5,6%
	Атрофический	% в Группа	3,6%	0%	1,8%

нормализации рубцевания после различных видов повреждающего воздействия на кожу [2-8]. Однако до настоящего времени эффективность местного применения EGCG при рубцевании послеожоговых ран не изучалась. Полученные в настоящем исследовании результаты в целом согласуются с данными аналогичных исследований, изучавших влияние эпигаллокатехин-3-галлата на процессы рубцевания кожных ран после фотодинамической терапии кожных опухолей, дерматозов и лазерохирургических процедур [2-8]. В нашем исследовании улучшение процесса рубцевания послеожоговых ран под влиянием Эгаллохита (Галадерма) проявилось, прежде всего, в отношении васкуляризации и пигментации образующихся рубцов. Эти эффекты можно признать ожидаемыми, поскольку они вытекают из механизма действия EGCG. Его способность влиять на процессы ангиогенеза обуславливала предотвращение чрезмерного развития сосудистой сети в образующейся рубцовой ткани, что нашло отражение в

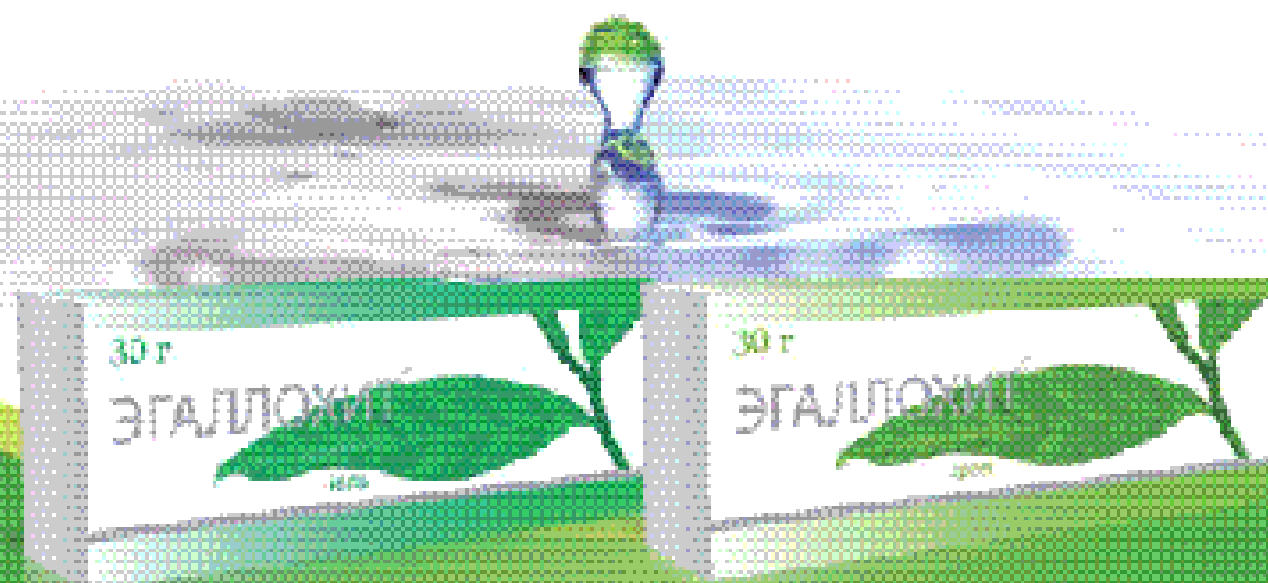
динамике компонента «васкуляризация» Ванкуверского индекса по результатам исследования. Кроме того, выраженные антиоксидантные свойства EGCG, препятствующие гибели меланоцитов, по-видимому, повлияли на пигментацию послеожогового рубца, которая учитывалась во втором компоненте Ванкуверского индекса. Из положительных эффектов необходимо отметить более качественное внешнее состояние рубца после использования Эгаллохита (Галадерма). В заключение также хотелось бы отметить практически полное отсутствие побочных эффектов (нежелательных явлений), безопасность применения (подтверждено данным исследованием) и удобство применения – Эгаллохит наносится два раза в сутки в течение 1 месяца. Проведенное исследование демонстрирует эффективность использования геля Эгаллохит для проведения профилактических противорубцовых мероприятий и позволяет рекомендовать его к широкому применению.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев А.А. Профилактика и лечение послеожоговых рубцов силиконсодержащими повязками мепиформ/ А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников, А. Б. Акименко // Комбустиология. - 2008. № 34.
- Владимиров В.И. Эффективность средства «Эгаллохит» («Галадерм») после удаления новообразований / В.И. Владимиров, О.В. Владимирова, П.М. Лаврешин // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – №4. – С. 74-75.
- Ключарева С.В. Проблемы гиперпигментации и старения кожи/ Солярий – показания и противопоказания/ С.В. Ключарева, О.Д. Селиванова // Искусство профессионалов красоты. – 2009. - №1. – С. 23-27.
- Ключарева С.В. Патологические рубцы в практике дерматокосметолога – новые возможности терапии препаратом «Эгаллохит» («Галадерм») / С.В. Ключарева, О.С. Нечаева, И. Г. Курганская // Вестник Эстетической Медицины. – 2009. - №2. – С. 41-49.
- Файзуллина Е.В. Клинико-диагностические критерии оценки эффективности коррекции рубцов препаратом «Эгаллохит» («Галадерм») в лекарственной форме гель 10% / Е.В. Файзуллина, В.А. Файзуллин, Я.В. Файзуллин // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. - №5. – С. 113-116.
- Хисматуллина З.Р. Применение эпигаллокатехин-3-галлата при микродерматозов/З.Р. Хисматуллина// Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. - №1. – С. 59-62.
- Юсупов А. С. Исследование эффективности и безопасности эпигаллокатехин-3-галлата (галадерм крем) при проведении фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи/ А.С. Юсупов // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – №4. – С. 65-69.
- Юсупов А. С. Исследование эффективности и безопасности эпигаллокатехин-3-галлата (гель «Эгаллохит» («Галадерм»)) при проведении лазерной шлифовки рубцов кожи/ А.С. Юсупов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. - №1. – С. 59-62.
- Baryza M.J., Baryza G.A. The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its interrater reliability. J Burn Care Rehabil. 1995. 16(5): p. 535-538.
- Changotade S.I., Assoumon A., Gueniche F. et al. Epigallocatechin gallate's protective effect against MMP7 in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. J Invest Dermatol. 2007. 127(4): p. 821-828.
- Ehrlich H.P., Desmouliere A., Diegelmann R.F., et al. Morphological and immunohistochemical differences between keloid and hypertrophic scar. Am J Pathol. 1994. 145(1): p. 105-113.
- Etris M.B., Pribble J., LaBrecque J. Evaluation of two wound measurement methods in a multi-center, controlled study. Ostomy Wound Manage. 1994. 40(7): p. 44-48.
- Kapoor M., Howard R., Hall I., Appleton I. Effects of epicatechin gallate on wound healing and scar formation in a full thickness incisional wound healing model in rats. Am J Pathol. 2004. 165(1): p. 299-307.
- Kopp, J., Preis E., Said H. et al. Abrogation of transforming growth factor-beta signaling by SMAD7 inhibits collagen gel contraction of human dermal fibroblasts. J Biol Chem. 2005. 280(22): p. 21570-21576.
- Li G.Z., Chai O.H., Song C.H. Inhibitory effects of epigallocatechin gallate on compound 48/80-induced mast cell activation and passive cutaneous anaphylaxis. Exp Mol Med. 2005. 37(4): p. 290-296.
- Maeda-Yamamoto M., Kawahara H., Matsuda N. et al. Effects of tea infusions of various varieties or different manufacturing types on inhibition of mouse mast cell activation. Biosci Biotechnol Biochem. 1998. 62(11): p. 2277-2279.
- Nakamuta M., Kohjima M., Morizono S. et al. Epigallocatechin-3-gallate, a polyphenol component of green tea, suppresses both collagen production and collagenase activity in hepatic stellate cells. Int J Mol Med. 2005. 16(4): p. 677-681.
- Park G., Yoon B.S., Moon S.H. et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate suppresses collagen production and proliferation in keloid fibroblasts via inhibition of the STAT3-signaling pathway. J Invest Dermatol. 2008. 128(10): p. 2429-2441.
- Sheridan R.L., Tompkins R.G. What's new in burns and metabolism. J Am Coll Surg. 2004. 198(2): p. 243-263.
- Shimizu M., Weinstein I.B. Modulation of signal transduction by tea catechins and related phytochemicals. Mutat Res. 2005. 591(1-2): p. 147-160.
- Singer A.J., Clark R.A. Cutaneous wound healing. N Engl J Med. 1999. 341(10): p. 738-746.
- Zhang Q., Kelly A.P., Wang L. et al., Green tea extract and (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibit mast cell-stimulated type I collagen expression in keloid fibroblasts via blocking PI-3K/Akt signaling pathways. J Invest Dermatol. 2006. 126(12): p. 2607-2613.
- Zhong Z., Froh M., Lehnert M. et al. Polyphenols from Camellia sinensis attenuate experimental cholestasis-induced liver fibrosis in rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2003. 285(5): p. G1004-1013.
- Pisters K. M. W., Newman R. A., Coldman B. et al. Phase I trial of oral green tea extract in adult patients with solid tumors // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. - № 6. – P. 1830-1838.
- Taffi S., Swinehart J. M., Thielert C. et al. Sinocatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial // Obstet Gynecol. 2008; 111(6): 1371-1379.

ЭГАЛЛОХИТ

Заживление без рубца и воспаления!



- ☞ улучшает заживление кожи после операций, ожогов и проведения косметологических процедур
- ☞ предотвращает образование патологических рубцов
- ☞ уменьшает воспаление и зуд в месте повреждения



340 ВолчанскГорск 111810, Россия
Российский адрес: ул. Тельцева, 3
Тел: +7 (4831) 2150458, факс: +7 (4831) 2150459
E-mail: egallolite@izmkordor.ru

Звоните и консультируйтесь:

8-800-555-8-800

Звонки по России бесплатно