

УДК 615.262

**КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ  
РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ПРЕПАРАТА «АЯФРОЛ, МАЗЬ 3%»**

**Е.М. Тургунов<sup>1</sup>, А.Е.Мадияров<sup>2</sup>, Д.В. Золотарёв<sup>1</sup>, Л.И. Арыстан<sup>2</sup>,  
Р.Б. Сейдахметова<sup>2</sup>, С.М. Адекенов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Карагандинский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,  
г. Караганда, Республика Казахстан

Одно из перспективных направлений в местном лечении хирургической инфекции является использование мазей на основе эфирных масел лекарственных растений, преимущества которых перед синтетическими неоспоримы: они обладают хорошей переносимостью, низкой частотой побочных реакций, возможностью длительного применения, незначительным числом противопоказаний. Таким образом, клиническое исследование разработанного нового фитопрепарата «Аяфрол, мазь 3%» является актуальным в решении проблемы лечения раневой инфекции. В данной статье представлены данные 1 фазы клинического испытания препарата «Аяфрол».

**Ключевые слова:** ранозаживляющее средство, Аяфрол, *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak, местное лечение гнойных ран.

**CLINICAL RESEARCH OF THE VULNERARY MEDICINE AYAFROL, 3% OINTMENT**

**E.M. Turgunov<sup>1</sup>, A.E. Madiyarov<sup>2</sup>, D.V. Zolotaryov<sup>1</sup>, L.I. Arystan,  
R.B. Seydakhmetova<sup>2</sup>, S.M. Adekenov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Karaganda State Medical University

<sup>2</sup> JSC International Research and Production Holding “Phytochemistry”,  
Karaganda, the Republic of Kazakhstan

**Abstract:** One of the prospective directions in a local treatment of surgical infection is the use of ointments based on herbal essential oils which advantages are indisputable in comparison with synthetic analogues, and are as follows: good tolerance, few side effects, a possibility of prolonged use, a low number of contraindications. Thus, clinical research of the developed new plant medicine Ayafrol, 3% Ointment is relevant in treatment of a wound infection. In the given article, data on 1 phase of clinical trials of Ayafrol are presented.

**Keywords:** vulnerary agent, Ayafrol, *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak, local treatment of purulent wounds.

**Введение.** В настоящее время существует значительное количество запатентованных ранозаживляющих препаратов для местного лечения гнойных ран и трофических язв. Между тем, желаемая степень ранозаживляющего эффекта не достигнута, так как существующие препараты не оказывают универсального ранозаживляющего действия на каждую из фаз раневого процесса. Поэтому, разработка новых ранозаживляющих препаратов растительного происхождения, обладающих противомикробными свойствами и способностью стимулировать репарацию, является перспективной задачей на сегодняшний день [1, 2].

Для Республики Казахстан, испытывающей большой дефицит в отечественных лечебных препаратах, очень важны изыскания, разработка и производство на базе местных природных источников, собственных эффективных импортозамещающих лекарственных препаратов, в частности, обладающих ранозаживляющим и противовоспалительным действиями.

В Международном научно-производственном холдинге «Фитохимия» разработан новый лекарственный препарат «Аяфрол, мазь 3%» на основе эфирного масла растения аяния кустарничковая - *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak, обладающий противовоспалительной, ранозаживляющей и антибактериальной активностью.

**Цель** проведенных клинических испытаний – изучить переносимость и безопасность применения нового ранозаживляющего фитопрепарата «Аяфрол, мазь 3%» у здоровых добровольцев.

**Материалы и методы**

Проведено простое открытое клиническое исследование у 40 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 40 лет на базе Медицинского Центра Карагандинского государственного медицинского университета. Всем 40 здоровым добровольцам фитопрепарат «Аяфрол, мазь 3%» назначался в виде 3% мази, которая наносилась наружно, на внутреннюю поверхность предплечья.

чья по пластиковому шаблону в виде прямоугольника площадью 12 см<sup>2</sup>, из расчета 160

мг/см<sup>2</sup>, тонким слоем один раз в сутки, в течение 14 дней (Рис. 1, 2).

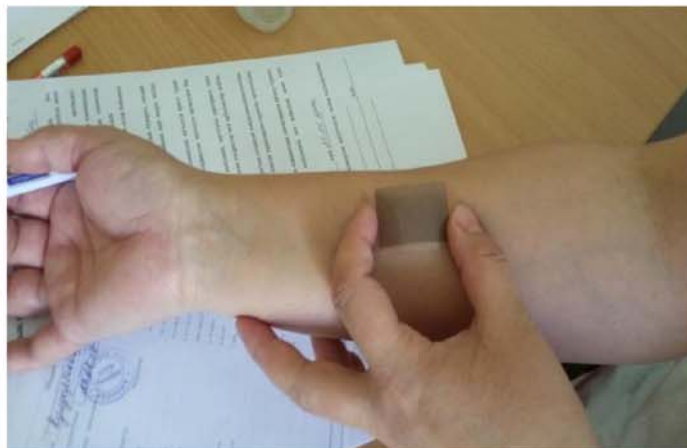


Рисунок 1. Использование пластикового шаблона для стандартизации площади нанесения мази.



Рисунок 2. Процедура нанесения фитопрепарата «Аяфрол, мазь 3%» на ограниченный участок кожи внутренней поверхности предплечья.

Сопутствующее лечение какими, либо другими средствами не проводилось. Всем испытуемым врачом-исследователем проводился общий осмотр по стандартной методике с фиксацией наличия или отсутствия следующих признаков: наличие жалоб, заболеваний внутренних органов в анамнезе, наличие признаков патологии кожного покрова, костно-суставной системы, увеличенных лимфатических узлов, повышенной температуры тела, отёков, изменения со стороны системы органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, мочевыделительной системы, изменения со стороны неврологического статуса, локальные изменения, аллергические реакции. Также фиксировались данные в случае наличия предшествующей терапии

наружными средствами (мази, растворы), наличие беременности или грудного вскармливания, диспансерный учет у каких-либо специалистов, участие в других клинических исследованиях. Лабораторное исследование включало – общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением показателей функционального состояния печени и почек, показателей свертывающей системы крови.

### Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациентов составил  $27,45 \pm 0,89$  лет, мужчин – 13 (32,5%), женщин – 27 (67,5%). Распределение волонтеров по полу представлено на рисунке 3.

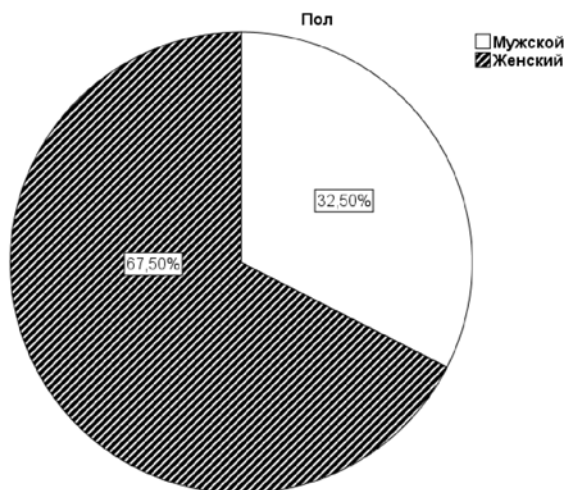


Рисунок 3. Распределение пациентов по полу.

Для всех количественных переменных, таких как: количественные показатели общего анализа крови и мочи, биохимического анализа (АЛТ, АСТ, ЩФ, сахар крови, общий белок, билирубин, тимоловая проба, креатинин, мочевина, время свертываемости крови, фибриноген) до и после применения препарата определяли объем выборки (N), среднее значение (M), средняя ошибка среднего значения (m), дисперсия среднего значения ( $\delta^2$ ), стандартное отклонение (SD); нижняя и верхняя границы 95% доверительного интервала ( $\pm CI$ ); проведена проверка на нормальность распределения с построением гистограмм, выявлением наличия и выраженности асимметрии и эксцесса. Поскольку число наблюдений менее 60, в качестве критерия нормальности распределений выбран критерий Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk Normality Test).

Значимость различий количественных переменных в парных выборках (группы «до» и «после») определяли в случае нормальных распределений с помощью Т-критерия Стьюдента для парных выборок, а в случае распределения отличного от нормального непараметрическими методами путем сравнения с гипотетическими данными с помощью парного критерия знаковых рангов Wilcoxon и критерия знаков для зависимых выборок (уровень принятой статистической значимости различий гипотетических данных в группах «до» и «после»  $p = 0,05$ ; доверительный интервал – 95%).

Уровень значимости различий в группах «до» и «после», принимали при значении  $p < 0,05$ .

Статистические результаты по влиянию применения препарата «Аяфрол, мазь 3%» на показатели лабораторных методов исследования представлены в таблицах (табл. 1-4).

Таблица 1  
Влияние применения препарата «Аяфрол, мазь 3%» на показатели гемограммы (общего анализа крови)

Показатели	N	M	m	SD	$\delta^2$	A <sub>s</sub>	m <sub>A</sub>	E <sub>x</sub>	m <sub>E</sub>	95% CI		z	p
										-	+		
гемоглобин до (г/л)	40	129,38	2,71	17,12	293,22	0,66	0,37	-0,59	0,73	123,90	134,85	-1,793 <sup>a</sup>	0,073
гемоглобин после(г/л)	40	130,43	2,45	15,52	240,76	0,52	0,37	-0,80	0,73	125,46	135,39		
эритроциты до (x10 <sup>12</sup> /л)	40	4,35	0,08	0,52	0,27	1,03	0,37	-0,17	0,73	4,19	4,52	-0,771 <sup>a</sup>	0,441
эритроциты после (x10 <sup>12</sup> /л)	40	4,37	0,08	0,48	0,23	0,75	0,37	-0,73	0,73	4,21	4,52		
лейкоциты до (x10 <sup>9</sup> /л)	40	5,05	0,10	0,66	0,44	1,22	0,37	1,22	0,73	4,84	5,26	-0,007 <sup>b</sup>	0,994
лейкоциты после (x10 <sup>9</sup> /л)	40	5,09	0,12	0,79	0,62	2,38	0,37	8,24	0,73	4,83	5,34		

тромбоциты до ( $\times 10^9/\text{л}$ )	40	235,23	4,48	28,31	801,31	-0,28	0,37	1,41	0,73	226,17	244,28	-0,077 <sup>a</sup>	0,939
тромбоциты после ( $\times 10^9/\text{л}$ )	40	235,38	4,67	29,55	873,11	-0,36	0,37	0,19	0,73	225,92	244,82		
СОЭ до (мм/ч)	40	5,95	0,66	4,27	18,25	1,16	0,37	0,51	0,73	4,58	7,32	-0,770 <sup>a</sup>	0,442
СОЭ после (мм/ч)	40	6,33	0,69	4,38	19,20	1,28	0,37	0,85	0,73	4,92	7,72		
базофилы до ( $\% \times 10^9/\text{л}$ )	40	0,03	0,03	0,16	0,03	5,66	0,37	33,28	0,73	-0,02	0,08	-0,272 <sup>b</sup>	0,79
базофилы после ( $\% \times 10^9/\text{л}$ )	40	0,03	0,03	0,16	0,03	6,32	0,37	40,00	0,73	-0,03	0,08		
эозинофилы до ( $\% \times 10^9/\text{л}$ )	40	0,54	0,15	0,94	0,89	2,05	0,37	4,32	0,73	0,23	0,84	-0,434 <sup>a</sup>	0,66
эозинофилы после ( $\% \times 10^9/\text{л}$ )	40	0,65	0,15	0,95	0,90	1,54	0,37	2,43	0,73	0,35	0,95		
п/ядерные нейтрофилы до ( $\% \times 10^9/\text{л}$ )	40	0,05	0,05	0,32	0,10	6,33	0,37	40,00	0,73	-0,05	0,15	-1,179 <sup>a</sup>	0,24
п/ядерные нейтрофилы после ( $\% \times 10^9/\text{л}$ )	40	0,18	0,08	0,50	0,25	2,94	0,37	7,99	0,73	0,01	0,34		
с/ядерные нейтрофилы до ( $\% \times 10^9/\text{л}$ )	40	66,71	0,41	2,59	6,72	0,05	0,37	-0,04	0,73	65,88	67,53	-0,132 <sup>b</sup>	0,895
с/ядерные нейтрофилы после ( $\% \times 10^9/\text{л}$ )	40	66,28	0,68	4,33	18,72	-0,67	0,37	0,22	0,73	64,89	67,66		
лимфоциты до ( $\% \times 10^9/\text{л}$ )	40	30,13	0,48	3,03	9,19	-3,22	0,37	-0,40	0,73	29,16	31,09	-0,064 <sup>b</sup>	0,523
лимфоциты после ( $\% \times 10^9/\text{л}$ )	40	29,80	0,63	3,98	15,85	0,31	0,37	-0,44	0,73	28,53	31,07		
моноциты до ( $\% \times 10^9/\text{л}$ )	40	2,90	0,16	1,01	1,02	0,53	0,37	-0,53	0,73	2,58	3,22	-1,034 <sup>a</sup>	0,30
моноциты после ( $\% \times 10^9/\text{л}$ )	40	3,10	0,21	1,32	1,73	0,23	0,37	-0,06	0,73	2,68	3,52		

Примечания: z – статистика знакового критерия Вилкоксона; a – Используются отрицательные ранги; b – Используются положительные ранги, p – уровень значимости.

Средние значения уровня гемоглобина до и после применения составили  $129,38 \pm 2,71$  и  $130,43 \pm 2,45$  г/л соответственно, различия в группах статистически и клинически не значимы ( $p > 0,05$ ). Средние значения эритроцитов в крови до и после применения составили  $4,35 \pm 0,08 \times 10^{12}/\text{л}$  и  $4,37 \pm 0,08 \times 10^{12}/\text{л}$  соответственно, различия в группах статистически и клинически не значимы ( $p = 0,44$ ).

Разница средних значений содержания лейкоцитов в крови до и после применения ( $5,05 \pm 0,10 \times 10^9/\text{л}$  и  $5,09 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$ , соответственно) статистически не значима ( $p = 0,99$ ). В субпопуляции лейкоцитов также не выявлена статистически значимая разница ( $p >> 0,05$ ): уровень базофилов до и после применения препарата вообще не претерпел никаких изменений –  $0,03 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ; уровни содержания

эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов незначительно увеличились на  $0,11 \times 10^9/\text{л}$ ;  $0,13 \times 10^9/\text{л}$  и  $0,2 \times 10^9/\text{л}$ , соответственно, тогда как уровни сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов несущественно повысились на  $0,43 \times 10^9/\text{л}$  и  $0,33 \times 10^9/\text{л}$ , соответственно. Также не наблюдается различий в содержании тромбоцитов до и после применения препарата –  $235,23 \pm 4,48 \times 10^9/\text{л}$  и  $235,38 \pm 4,67 \times 10^9/\text{л}$  соответственно ( $p = 0,94$ ). Показатель скорости оседания эритроцитов также практически не изменился –  $5,95 \pm 0,66$  мм/ч до применения и  $6,33 \pm 0,69$  мм/ч – после применения ( $p = 0,44$ ).

Таким образом, проведенный статистический анализ показал, что в показателях общего анализа крови достоверных различий до и после применения препарата «Аяфрол, мазь 3%» не выявлено.

Таблица 2

Влияние применения препарата «Аяфрол, мазь 3%» на биохимические показатели

Показатели	N	M	m	SD	$\delta^2$	A <sub>s</sub>	m <sub>A</sub>	E <sub>x</sub>	m <sub>E</sub>	95% CI		z	p
										-	+		
АЛТ до (мккат/л)	40	0,43	0,02	0,10	0,01	-0,99	0,37	1,04	0,73	0,40	0,46	-0,844 <sup>b</sup>	0,40
АЛТ после (мккат/л)	40	0,41	0,01	0,08	0,01	-1,60	0,37	2,49	0,73	0,39	0,44		
АСТ до (мккат/л)	40	1,62	1,19	7,52	56,57	6,32	0,37	39,99	0,73	0,41	0,46	-1,481 <sup>b</sup>	0,14
АСТ после (мккат/л)	40	0,42	0,01	0,08	0,01	-1,59	0,37	2,52	0,73	0,39	0,44		
ЩФ до (мккат/л)	40	1,70	0,13	0,85	0,73	2,55	0,37	6,90	0,73	1,42	1,97	-0,294 <sup>a</sup>	0,77
ЩФ после(мккат/л)	40	1,59	0,07	0,47	0,22	1,97	0,37	6,15	0,73	1,44	1,74		
Общий белок до (г/л)	40	71,71	1,00	6,34	40,18	-1,17	0,37	4,22	0,73	69,69	73,74	-1,157 <sup>b</sup>	0,25
Общий белок после(г/л)	40	70,93	0,56	3,56	12,69	0,43	0,37	-0,36	0,73	69,79	72,06		
Билирубин общий до (мкмоль/л)	40	14,24	0,63	3,97	15,73	1,65	0,37	6,05	0,73	12,97	15,51	-1,537 <sup>a</sup>	0,12
Билирубин общий после (мкмоль/л)	40	15,40	0,61	3,86	14,93	2,50	0,37	8,33	0,73	14,16	16,63		
Тимоловая проба до (ед.)	40	4,40	0,38	2,38	5,67	1,15	0,37	1,77	0,73	3,64	5,16	-1,989 <sup>b</sup>	0,05
Тимоловая проба после (ед.)	40	3,65	0,35	2,22	4,94	1,64	0,37	4,37	0,73	2,94	4,37		
Креатинин до (мкмоль/л)	40	88,40	1,24	7,87	61,94	-0,55	0,37	-0,13	0,73	85,88	90,92	-0,987 <sup>b</sup>	0,32
Креатинин после (мкмоль/л)	40	86,55	1,64	10,36	107,23	-1,19	0,37	1,66	0,73	83,24	89,86		
Мочевина до (ммоль/л)	40	4,80	0,17	1,08	1,16	-0,28	0,37	0,49	0,73	4,46	5,14	-0,230 <sup>b</sup>	0,82
Мочевина после (ммоль/л)	40	4,73	0,15	0,96	0,92	0,26	0,37	0,72	0,73	4,42	5,04		
t-свертываемости крови до (мин)	40	3,64	0,07	0,46	0,21	0,88	0,37	0,14	0,73	3,49	3,78	-0,363 <sup>b</sup>	0,72
t-свертываемости крови после (мин)	40	3,62	0,08	0,50	0,25	0,94	0,37	0,53	0,73	3,46	3,78		
Фибриноген до (г/л)	40	3,68	0,12	0,73	0,53	-0,29	0,37	1,01	0,73	3,45	3,91	-0,684 <sup>a</sup>	0,49
Фибриноген после (г/л)	40	3,82	0,10	0,64	0,41	0,25	0,37	-0,34	0,73	3,61	4,02		
Сахар крови до (ммоль/л)	40	5,02	0,09	0,57	0,32	0,61	0,37	0,07	0,73	4,84	5,20	-0,639 <sup>a</sup>	0,52
Сахар крови после (ммоль/л)	40	5,12	0,09	0,59	0,35	1,62	0,37	5,33	0,73	4,93	5,31		

Примечания: z – статистика знакового критерия Вилкоксона; a – Используются отрицательные ранги; b – Используются положительные ранги, p – уровень значимости.

По данным итоговой таблицы 2, отражающей динамику биохимических показателей, не выявлено достоверной разницы ни в одном показателе до и после применения препарата «Аяфрол, мазь 3%».

Показатели уровня ферментов трансаминаз (АЛТ и АСТ) и щелочной фосфатазы имеют незначительную тенденцию к снижению с 0,43±0,02 до 0,41±0,01 (p=0,40); с 1,62±1,19 до 0,42±0,01 (p=0,14) и с 1,70±0,13 до 1,59±0,07 мккат/л соответственно.

Единственный биохимический показатель, который статистически значимо снизился после применения препарата – уровень тимоловой пробы с 4,40±0,38 до 3,65±0,35 (p=0,05) ед, однако, такое незначительное колебание в пределах границ нормальных величин не имеет клинической значимости.

Колебания в сторону снижения среднего значения содержания общего белка на 0,78 г/л и повышения уровня билирубина на 1,16 мкмоль/л также находится в пределах границ нормальных значений и не является клинически и статистически значимыми (p=0,25 и p=0,12 соответственно).

Влияние применения препарата «Аяфрол, мазь 3%» на показатели функции почек представлено в таблице 2. Статистический анализ не выявил значимых изменений креатинина и мочевины до и после применения препарата, хотя некоторая тенденция к снижению уровня обоих этих показателей имеется – на 1,85 и 0,07 ммоль/л соответственно (p=0,32 и p=0,82).

Таким образом, проведенный статистический анализ показал, что применение препарата «Аяфрол, мазь

3%» у здоровых лиц значимо не влияет на показатели функционального состояния гепатобилиарной и мочевыделительной систем. Протеинурии выше 0,01 не выявлено ни в одном наблюдении, ни до, ни после испытаний. Следы белка в моче (0,003 г/л) выявлены у

1 (2,5%) человека до испытаний и у 2 (5,0%) после испытаний, данные различия находятся в пределах погрешности измерений, клинически и статистически не значимы (точный критерий Фишера=0,62; критерий  $\chi^2$  с поправкой на правдоподобие=0,35 ( $p >> 0,05$ )).

Таблица 3

Влияние применения препарата «Аяфрол, мазь 3%» на количественные показатели общего анализа мочи

Показатели	N	M	m	SD	$\delta^2$	A <sub>s</sub>	m <sub>A</sub>	E <sub>x</sub>	m <sub>E</sub>	95% CI		z	p
										-	+		
отн. плотность мочи до (г/л)	40	1018,5	0,92	5,80	33,8	-0,20	0,37	-1,15	0,73	1016,6	1020,3	-1,486 <sup>a</sup>	0,14
отн. плотность мочи после (г/л)	40	1020,3	0,76	4,82	23,2	-0,97	0,37	0,76	0,73	1018,7	1021,8		
лейкоцитурия до (в поле зрения)	40	1,68	0,15	0,92	0,84	1,34	0,37	1,06	0,73	1,38	1,97	-0,182 <sup>a</sup>	0,86
лейкоцитурия после (в поле зрения)	40	1,65	0,18	1,12	1,26	1,78	0,37	2,94	0,73	1,29	2,01		

Примечания: z – статистика знакового критерия Вилкоксона; a – Используются отрицательные ранги; b – Используются положительные ранги, p – уровень значимости.

Единичные эритроциты (1-2 в поле зрения) выявлены у 2 испытуемых до и у 2 испытуемых после применения препарата, причем не у одних и тех же. Различия данного показателя в группах также статистически не значимы (точный критерий Фишера=1,0; критерий  $\chi^2$  с поправкой на правдоподобие=0,00 ( $p >> 0,05$ )).

Соли в моче (ураты, оксалаты) в количестве от ++ выявлены у 4 испытуемых в группе до применения и у 7 испытуемых после применения, что также статистически не значимо (точный критерий Фишера=0,36; критерий  $\chi^2$  с поправкой на правдоподобие=0,96 ( $p >> 0,05$ )).

Таблица 4

Влияние применения препарата «Аяфрол, мазь 3%» на показатели свертывающей системы крови

Показатели	N	M	m	SD	$\delta^2$	A <sub>s</sub>	m <sub>A</sub>	E <sub>x</sub>	m <sub>E</sub>	95% CI		z	p
										-	+		
t-свертываемости крови до (мин)	40	3,64	0,07	0,46	0,21	0,88	0,37	0,14	0,73	3,49	3,78	-0,363 <sup>b</sup>	0,72
t-свертываемости крови после (мин)	40	3,62	0,08	0,50	0,25	0,94	0,37	0,53	0,73	3,46	3,78		
Фибриноген до (г/л)	40	3,68	0,12	0,73	0,53	-0,29	0,37	1,01	0,73	3,45	3,91	-0,684 <sup>a</sup>	0,49
Фибриноген после (г/л)	40	3,82	0,10	0,64	0,41	0,25	0,37	-0,34	0,73	3,61	4,02		

Примечания: z – статистика знакового критерия Вилкоксона; a – Используются отрицательные ранги; b – Используются положительные ранги, p – уровень значимости.

Незначительные колебания времени свертываемости крови на 0,02 мин ( $p=0,72$ ) и фибриногена на 0,14 г/л ( $p=0,49$ ) свидетельствуют об отсутствии значимых влияний применения препарата на гемостаз у здоровых лиц.

В целом следует также отметить, что средние значения всех изучаемых показателей лабораторных исследований в обеих группах находятся в пределах нормальных (с учетом возраста и пола) значений, установленных лабораторией для данных методов исследования. Наблюдающиеся колебания значений показателей крови и мочи в ту или другую сторону статистически и клинически не значимы.

**Выводы**

При применении мази «Аяфрол, 3%» в течение 14 суток ни у одного из 40 испытуемых не возникло неприятных или болезненных ощущений, связанных с нанесением мази. Также не отмечено ни одного случая

местного раздражения кожных покровов в зоне нанесения мази. Не зафиксировано ни одного случая токсического или аллергического действия препарата.

Таким образом, исследование по применению новой мази у 40 здоровых добровольцев показало отсутствие каких либо реакций, осложнений, побочных эффектов, связанных с использованием препарата «Аяфрол, мазь 3%».

**Литература**

- Ордабаева, С.К. Современные представления о применении мазей в терапии гнойных ран / С.К. Ордабаева // Фармация Казахстана. – 2006. – №3. – С. 32-34.
- Mamedov, N. Medicinal plants used in Russia and Central Asia for the treatment of selected skin conditions / N. Mamedov // Journal of Herbs, Spices and Medical Plants. – 2004. – Vol. 11, No 1-2. – P. 191-222.