

УДК 615.262:616.5-002

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА
НАРУЖНОГО СРЕДСТВА ДЛЯ БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ В МЕЖРЕЦИДИВНЫЙ ПЕРИОД**

^{1,2}Кунгуров Н.В., ¹Зильберберг Н.В., ¹Кохан М.М., ¹Воронова О.А.,

¹Евстигнеева Н.П., ²Харсевич Е.Л., ¹Полищук А.И.

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург,

e-mail: voronova.70@mail.ru

²Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования

«Уральский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Екатеринбург, e-mail: n.kungurov@gmail.ru

Разработан новый, оригинальный компонентный состав наружного средства в виде спрея, оказывающий противовоспалительное, протективное, противомикробное, реабилитирующее действие с фактором восстановления физиологических параметров кожи, применяемого у больных хроническими дерматозами в межрецидивный период. В формате одноцентрового, двойного слепого рандомизированного, сравнительного исследования, изучены органолептические характеристики кожи, побочные действия и переносимость разработанного нового средства в виде спрея для больных атопическим дерматитом в межрецидивный период. Использование нового топического средства повышает общую результативность терапии, удлиняет клиническую ремиссию заболевания, улучшает качество жизни пациентов, способствует импортозамещению на отечественном фармацевтическом рынке.

Ключевые слова: наружные средства, атопический дерматит, терапия, цинк пиритион (ЦП).

**SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF THE COMPONENT COMPOSITION
OF EXTERNAL FUNDS FOR PATIENTS WITH CHRONIC DERMATOSES
OUTSIDE RECURRENT PERIOD**

^{1,2}Kungurov N.V., ¹Zilberberg N.V., ¹Kokhan M.M., ¹Voronova O.A.,

¹Evstigneeva N.P., ²Kharsevich E.L., ¹Polishchuk A.I.

¹Federal state institution «Ural scientific research Institute of dermatovenerology and immunology» of the Ministry of health of the Russian Federation, Ekaterinburg, e-mail: voronova.70@mail.ru

²State institution of higher professional education «Ural medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, Ekaterinburg

A new original blend composition of a dermatic spray with anti-inflammatory, protective, anti-infective, rehabilitative effect was created. It can be used within patients with chronic dermatoses in interrecurrent period. Organoleptic characteristics, side effects and skin tolerability of developed dermatic spray for patients with chronic dermatoses in interrecurrent period were studied during single-center, double-blind, randomized comparative study. Usage of a new spray increases the overall effectiveness of therapy, prolongs clinical remission of the disease, improves the quality of patients life, contributes to import substitution within domestic pharmaceutical market.

Keywords: external remedy, atopic dermatitis, therapy, zinc pyrithione (ZP).

Введение

Атопический дерматит (АтД) – это наследственно обусловленное хроническое, рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, отличающееся широким спектром клинических проявлений, эволютивным возрастным полиморфизмом, постоянным и мучительным симптомом которого является зуд кожи. В России, несмотря на совершенствование клинико-терапевтических подходов, проводимую диспансерную и профилактическую работу специалистов, одногодичная заболеваемость АтД среди детей в 2009 – 2010 гг. достигала 1134,0 – 1082,0 на 100 тысяч детского населения, а

среди взрослых составила 96,6 – 87,7 случаев на 100 тысяч взрослого населения, при этом доля взрослых пациентов среди всех больных АтД составляет 36,7 – 35,1% [3,10,13,18,19,22,25].

Особенности длительного течения АтД, сопровождающегося частыми обострениями, локализацией очагов на открытых участках кожного покрова, с выраженным зудом и вынужденным ограничением в образе жизни, приводят к социальной дезадаптации пациентов, трудностям межличностного общения и, в отдельных случаях, критично снижают качество их жизни [10,11,23].

Среди всего многообразия средств наружной терапии наиболее востребованными, в силу быстроты развития и активности противовоспалительного действия, при АтД являются кортикостероидные препараты. Однако, бесконтрольное применение наружных кортикостероидных средств, особенно у детей, требует более строгого подхода [6,7,28,29,31,32].

Концепция необходимости пролонгированной наружной терапии и перманентного ухода за кожей у больных АтД, с целью длительного сдерживания субклинического воспаления и продления состояния ремиссии, в сочетании с риском формирования осложнений при длительном использовании как топических глюкокортикостероидных средств (ТГКС), так и топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) обусловили необходимость разработки новых наружных средств для длительного применения у больных АтД в межрецидивный период, содержащих противовоспалительные действующие вещества, адьювантные ингредиенты для смягчения, увлажнения и ожирения кожи [5,8,12,14,15,21,22].

В настоящее время разработана методология альтернативного подхода к наружному лечению АтД, названного «проактивной терапией». «Проактивный» подход к наружному лечению предусматривает: интенсивную топическую противовоспалительную терапию в период обострения дерматоза, продолжающуюся до полного регресса высыпаний; последующее долгосрочное применение наружного лечения противовоспалительными средствами в низкодозовом режиме, как правило, 2 раза в неделю с интервалом в 2-3 дня. При этом аппликации активного противовоспалительного лекарственного средства назначаются на участки кожи, где ранее были высыпания, и одновременно на непораженную кожу перманентно используются эмоленты [5,8,14,15]. Проведенный контент-анализ материалов по использованию в терапии больных дерматозами наружных средств в виде спреев показал, что в качестве лекарственной формы спрей в настоящее время активно используются в медицинской практике [1,2,4,16,17,20,24,26,27,30].

Цель исследования

Разработать новое наружное средство в виде спрея для ухода за кожей больных АтД в межрецидивный период для минимизации последствий воспалительного процесса с функцией восстановления барьерных свойств кожи, способствующих увеличению периода клинической ремиссии и профилаксирующим развитие обострений кожного процесса.

Материалы и методы

Исследования, проводились в рамках Государственного задания ФГБУ «УрНИИДВиИ» Минздрава России Раздел 2: выполнение прикладных научных исследований – «Разработка новых средств топической терапии для больных хроническими дерматозами», утвержденное Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 24.12.2012 г. Номер государственной регистрации № 01201282285 (в ФГАНУ «ЦИТиС» Минобрнауки России¹).

Информационно-аналитический поиск отечественных и зарубежных публикаций за период 1990-2012 гг. по разделам: современный подход к использованию наружных средств терапии больных atopическим дерматитом в межрецидивный период, показал, что фармакологические свойства цинк пиритиона (ЦП) и фармакологические свойства мочевины в виде эмульсий, кремов и мазей при наружном применении изучены достаточно. В то же время, клинически опыт свидетельствует о частом желании пациентов использовать в амбулаторной практике средства, оставляющие жировые следы на коже, пачкающие одежду, ограничивающие возможность частого нанесения препаратов на кожу вне дома. В этой связи, большую популярность приобрели лечебные и профилактические средства в жидкой фазе: растворы, аэрозоли, спреи. Это связано с тем, что разработаны высокоэффективные и качественные микронасосы, которые создают необходимые параметры подачи веществ. Спрей фактически приходит на смену аэрозолям. Основным принципиальным отличием спрея является то, что в аэрозоле подача препарата производится за счет избыточного давления, а извлечение происходит посредством клапана. При этом, создается мелкодисперсная взвесь с размером частиц 1-5 мкм с высокой кинетической энергией. При использовании спрея подача препарата производится за счет его механического выдавливания поршнем микронасоса, при этом давление во флаконе близко к атмосферному. Размеры частиц у спрея больше, чем у аэрозоля (10-50 мкм), скорость их невысока. Лекарства в форме спрея используются для местного, наружного, интраназального применения. Анализ показал, что среди средств, содержащих в качестве действующего вещества ЦП, наиболее близким по показаниям является аэрозоль для наружного применения Цинокap (содержание ЦП 0,2 %).

Для разработки нами была избрана лекарственная форма спрей для наружного применения и предложен его состав, содержащий ЦП и другие ингредиенты, обеспечивающие одновременно: противовоспалительное, увлажняющее и смягчающее действие на кожу больных АтД в межрецидивный период. Основными преимуществами лекарственной формы спрей являются:

- при диспергировании повышается химическая и, следовательно, фармакологическая активность лекарственного средства, вследствие этого терапевтический эффект можно получить при меньшей дозе препарата;
- небольшой размер частиц обуславливает высокую степень их проникновения в складки, трещины,

¹ Федеральное государственное автономное научное учреждение «Центр информационных технологий и систем органов исполнительной власти» Министерства образования и науки Российской Федерации

полости и другие труднодоступные места на коже, слизистых оболочках и в дыхательных путях;

– использование лекарственной формы спрей дает возможность применять лекарственные вещества в случаях, когда нанесение мазей и кремов на кожу затруднено;

– нанесение веществ в форме спрея на кожу, слизистые оболочки или ингаляции позволяют уменьшить побочное действие лекарственных средств, которое возникает при их парентеральном введении;

– лекарственные препараты в форме спрея приводят к быстрому терапевтическому эффекту;

– не существует опасности загрязнения лекарственного препарата извне, так как баллон герметически закрыт; предотвращается высыхание препарата и происходит защита гигроскопических вещества от дополнительной влаги;

– обеспечивается точная дозировка при использовании дозирующих клапанов;

– способ применения является удобным и быстрым.

Нами разработан компонентный состав наружного средства и приготовлено 2 опытных образца спрея, содержащего в качестве действующего вещества 0,2 % – ЦП и 1,5 % – мочевину, в составе основы – гидратирующие, ожиряющие компоненты.

Микробиологический анализ экспериментальных образцов нового наружного средства проводили с соблюдением правил асептики, для исключения вторичного микробного загрязнения. Лабораторные испытания качества образцов топического средства по микробиологическим показателям безопасности для здоровья человека проводились согласно «МУК 4.2.801-99»². От каждой партии образцов, подлежащих контролю, брали не менее трех единиц. Результаты оценивали по каждому образцу отдельно. Просмотр посевов осуществлялся ежедневно. Микробиологический анализ включал следующие этапы:

- *Подготовка проб для определения микробиологической чистоты.*

- *Определение собственной антимикробной активности образцов.*

- *Контроль образцов изучали стандартизованным методом анализа.* При микробиологическом контроле образцов использовали стандартизованные методы микробиологического посева. Определяли следующие группы микроорганизмов: мезофильные аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; дрожжи, дрожжеподобные и плесневые грибы; бактерии семейства *Enterobacteriaceae*; бактерии вида *S.aureus*; бактерии вида *P. aeruginosa*.

- *Определение общего количества мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных бактерий.* Метод основан на выявлении и количественном подсчете всех выросших колоний микроорганизмов при культивировании посевов в аэробных условиях при температуре (30 +/- 1)° С в течение (72 +/- 3) ч в пересчете их количества на 1 г (куб. см) исследуемого образца.

- *Определение количества дрожжей, дрожжеподобных и плесневых грибов по вышеописанной методике.*

² «МУК 4.2.801-99. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Методы микробиологического контроля парфюмерно-косметической продукции. Методические указания» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 27.12.1999).

- *Выявление и идентификация бактерий сем. Enterobacteriaceae, грамотрицательных неспорообразующих палочек P. aeruginosa и грамположительных кокков S. aureus* Метод выявления данных микроорганизмов основан на использовании накопительных и селективных питательных сред с дальнейшей идентификацией выявленных бактерий по биохимическим тестам.

Сравнительные клинические испытания органолептических свойств образцов нового наружного средства в сравнении с официальным средством в виде аэрозоля проводились в группе добровольцев общей численностью 20 человек в возрасте от 18 до 30 лет, с отсутствием в анамнезе аллергических заболеваний, с клинически здоровой кожей. В рамках слепого сравнительного испытания всем выдавались флаконы со спреем (2 варианта образцов разного компонентного состава), содержащим 0,2 % ЦП. Все флаконы имели только идентификационный номер. Критериями оценки служили цвет, запах, текстура, консистенция, распределение и впитывание в кожу, которые оценивались испытуемыми по возрастанию позитивности показателя от 0 до 5 баллов.

Для исследования характеристик кожи, побочных действий и переносимости нового наружного средства и средства сравнения была использована оригинальная «Анкета участника клинического исследования нового средства для больных АтД», предусматривающая оценку характеристик кожи и выраженности возможных побочных явлений при использовании нового наружного средства, всего по 12 признакам с использованием визуально-аналоговых шкал (ВАШ) от 0 до 10 баллов.

Для определения значимости различий полученных параметров в исследуемой и в контрольной группах использовали параметрические и непараметрические методы статистического анализа на основе использования методов доказательной медицины. Различия считались достоверными, если уровень значимости не превышал 0,05.

Для оценки эффективности, переносимости и безопасности нового наружного средства в виде спрея, содержащего ЦП в концентрации 0,2%, проведено одноцентровое, двойное слепое компаратор-плацебо контролируемое исследование в параллельных группах у взрослых больных АтД легкого и среднетяжелого течения в межрецидивный период. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом при ФГБУ «УрНИИДВиИ» Минздрава России (протокол заседания ЛЭК № 6 от 26.12.2012 г. для продолжения исследования протокол № 2 от 14 февраля 2013 г).

Для объективизации оценки эффективности терапии используется стандартизованный индекс SCORAD (баллы), исчисляемый врачом на каждом из визитов, начиная со 2 визита вычисляется по степени регресса показателя SCORAD (доля регресса показателя (в %) по отношению к таковому до лечения).

Для оценки влияния болезни (АтД) на качество жизни пациентов использовался дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) – стандартизованный вопросник, заполняемый пациентом на каждом из визитов, начиная со 2 визита вычислялась степень регресса ДИКЖ, % регресса показателя по отношению к таковому до лечения (Кочергин Н.Г., 1998). Индивидуальная регистрационная карта клинического исследования (ИРК) заполнялась врачом-исследователем на каждом из визитов.

Критерии включения: возраст от 18 лет; установленный диагноз АтД легкой и средней степени тяжести с поражением не более 30% от площади тела, не экссудативная форма, отсутствие вторичных инфекционных осложнений; диагноз АтД в стадии неполной ремиссии; значение стандартизованного индекса SCORAD до начала лечения не более 20 баллов; четкое соблюдение протокола исследования и графика визитов.

Критерии исключения: применение топических стероидов или системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессантов, препаратов антибактериальной терапии, физио- и фототерапии как минимум за 30 дней до включения пациента в исследование и начала терапии; наличие инфекционных осложнений (пиогенных, вирусных, грибковых) как минимум за 30 дней до включения пациента в исследование и начала терапии; участие в другом клиническом исследовании в течение 30 предшествующих дней и одновременное участие в другом клиническом исследовании; наличие противопоказаний к поименованным в протоколе исследования наружным средствам; гиперчувствительность к активным субстанциям и ингредиентам основы поименованных в протоколе препаратов; неготовность пациента следовать рекомендациям исследователя.

Результаты и обсуждение

На основании анализа результатов научно-информационного поиска разработан компонентный состав и изготовлены два варианта опытных образцов спрея, содержащего в качестве действующего вещества 0,2 % ЦП и мочевины 1,5 %, в составе основы – гидратирующие, ожиряющие компоненты: топическое средство №1 – Спрей-1 (В-32) и топическое средство №2 – Спрей-2 (В-33), по 5 проб каждого тестируемого образца.

При клиническом испытании, для сравнения органолептических свойств образцов

спрея, добровольцам (n=20) выдавались флаконы со спреем, на которых был написан идентификационный номер. Критериями оценки образца служили цвет, запах, текстура, консистенция, распределение и впитывание в кожу, оцениваемые испытуемыми по возрастанию позитивности показателя от 0 до 5 баллов. В качестве контроля использовали образец официального аэрозоля Цинокап, результаты приведены в таблице 1.

Оба образца спрея (В-32 и В-33) при тестировании показали высокие значения комфортности нанесения, однако один из образцов (В-33), продемонстрировал наилучшую бальную оценку органолептических свойств (29,8 из 30 максимально возможных баллов), оптимально подходит для сухой и чувствительной кожи. Установлено, что преимущество образца (В-33) достигается за счет соблюдения баланса содержания действующего ингредиента (ЦП) и наличия в спрее значимого количества увлажняющих и ожиряющих кожу ингредиентов (эмолиентов).

В лаборатории ОАО Концерн «Калина» проведены испытания физико-химических свойств нового наружного средства (спрей) в соответствии с СанПиН 1.2.681-97³, результаты представлены в таблице 2 и 3.

³ СанПиН 1.2.681-97 Гигиена, токсикология, санитария. Гигиенические требования к производству и безопасности парфюмерно-косметической продукции (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ Г.Г.Онищенко от 20 ноября 1997 г. № 26, с изм., внесенными Постановлениями Главного государственного санитарного врача РФ от 08.02.2001 № 3, от 11.01.2002 № 3, от 11.06.2002 № 20, от 10.12.2002 № 46).

Таблица 1

Результаты сравнительной оценки добровольцами органолептических показателей экспериментальных образцов и официального препарата*

Органолептические показатели	Исследуемые наружные лекарственные средства, оценка в баллах		
	Экспериментальные образцы		Официальный препарат
	Спрей-1 (В-32)	Спрей-2 (В-33)	Аэрозоль
Цвет	5,0*	5,0*	5,0
Запах	4,2±0,3	5,0*	2,0
Комфортность нанесения	4,4±0,5	5,0*	4,0±0,8
Распределение	4,4±0,5	4,8±0,3*	4,6±0,5
Впитывание в кожу	4,5±0,7	5,0*	4,6±0,3
Последствие (состояние кожи) через 30'	4,9±0,7	5,0*	2,8±0,8
Итого из max 30,0	27,3±0,6	29,8±0,3**	23,0±0,7

Примечание: * – максимально положительная оценка 5 баллов; ** – $p < 0,05$ при сравнении образцов

Таблица 2

Физико-химические показатели нового наружного средства (спрей)

Наименование показателя	Характеристика и норма
Внешний вид	Однородная жидкость, не содержащая посторонних примесей
Цвет	Прозрачный
Запах	Свойственный запаху данного изделия
Массовая доля воды и летучих веществ, %	5,0-98,0
Водородный показатель pH	5,0-9,0
Коллоидная стабильность	Стабилен
Термостабильность	Стабилен
Массовая доля цинка пиритиона, % масс.	Не более 0,2
Массовая доля суммы тяжелых металлов, % (мг/кг), не более	0,0020 (20,0)

Результаты тестирования показали полное соответствие разработанной лекарственной формы с указанным СанПиН 1.2.681-97 и поименованными ГОСТами по физико-химическим показателям и содержанию токсичных элементов и радионуклидов.

Таблица 3

Содержание токсичных элементов и радионуклидов

Наименование показателя	Допустимые уровни, мг/кг, не более
Токсичные элементы:	
Свинец	Отсутствие (ГОСТ 26932-86)
Мышьяк	Отсутствие (ГОСТ 26930-86)
Ртуть	Отсутствие (ГОСТ 26927-86)

Проведены сравнительные микробиологические исследования образцов нового оригинального средства спрея ЦП согласно «МУК 4.2.801-99», исследованы: топическое средство №1 – Спрей ЦП 0,2 % (В-32) и топическое средство № 2 – Спрей ЦП 0,2% (В-33), по 5 проб из каждого тестируемого образца. Результаты исследования 2-х рецептур топического средства с ПЦ методом серийных разведений в жидкой питательной среде представлены в таблице 4.

Для исключения ложного помутнения, вызываемого добавлением пробы исследуемого образца, препятствующее учету результатов, из всех пробирок делали пересев петлей на плотные питательные среды (красящий агар и агар Сабура). Инкубированные посеvy просматривая ежедневно. Результаты микробиологического исследования рецептур топического средства с ЦП, методом секторальных посевов на плотной питательной среде, представлены в таблице 5.

Таблица 4

Микробиологическое исследование рецептур топического средства (спрей) методом серийных разведений в жидкой питательной среде

Тест-штамм	Спрей 1 В-32 (пробы 1-5)	Спрей 2 В-33 (пробы 1-5)	Контроль
1. <i>E. coli</i>	+/+	+/+	+
2. <i>S. aureus</i>	-/-	-/-	+
3. <i>P. aeruginosa</i>	+/+	+/+	+
4. <i>B. subtilis</i>	+/+	+/+	+
5. <i>C. albicans</i>	+/+	+/+	+

Примечание: (-) – отсутствие роста микроорганизмов; (+) – наличие роста микроорганизмов

Таблица 5

Микробиологическое исследование рецептур нового наружного средства методом секторальных посевов на плотной питательной среде

Тест-штамм	Спрей 1 В-32 (пробы 1-5)	Спрей 2 В-33 (пробы 1-5)	Контроль
1. <i>E. coli</i>	+/+	+/+	+
2. <i>S. aureus</i>	-/-	-/-	+
3. <i>P. aeruginosa</i>	+/+	+/+	+
4. <i>B. subtilis</i>	+/+	+/+	+
5. <i>C. albicans</i>	+/+	+/+	+

Примечание: (-) – отсутствие роста микроорганизмов; (+) – наличие роста микроорганизмов

В соответствии с данными таблицы 5, оба варианта топического средства, содержащего цинк пиритион, обладают антимикробным действием в отношении *S. aureus* в разведении 1:10 и титре микроорганизма 10^3 КОЕ/мл. Рост других представленных тест-штаммов данное средство не подавляет.

Для определения общего количества мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных бактерий ежедневно просматривали посеы. Результаты оценивались по каждому образцу отдельно, результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6

Общее количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных бактерий в исследуемых образцах нового наружного средства

№/п	Образец топического средства	Количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов МАФАНМ
1.	Спрей цинк-пиритиона 0,2% В-32 (пробы 1-5)	Менее $1,0 \times 10^1$ КОЕ/мл
2.	Спрей цинк-пиритиона 0,2% В-33 (пробы 1-5)	Менее $1,0 \times 10^1$ КОЕ/мл

Следуя данным таблицы 6, в обоих образцах нового лекарственного средства общее количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов количество МАФАНМ было минимальным. В отношении других тест-штаммов *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans*) и при определении количества дрожжей или плесневых грибов, не получено отрицательных результатов. Таким образом, проведенные микробиологические исследования наружного средства в виде спрея показали, что оба варианта топического средства в виде спрея с ЦП (В-32 и В-33), содержащие 0,2 % ЦП во всех пробах обладают антимикробным действием (бактерицидным) в отношении *S. aureus* в разведении 1:10 при титре микроорганизма 10^3 КОЕ/мл. В отношении других тест-штаммов (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans*) данное топическое средство антимикробным действием не обладает. Микробиологические показатели безопасности данного топического средства *соответствует* требованиям СанПиН 1.2.631-97.

Учитывая, что образец В-33, продемонстрировал наилучшую бальную оценку органолептических свойств (29,8 из 30 макси-

ально возможных баллов), и оптимально подходит для сухой и чувствительной кожи, что достигается за счет соблюдения баланса содержания действующих ингредиентов (ЦП и мочевины) и наличия в спрее значимого количества увлажняющих и оживляющих ингредиентов (эмоленгов), именно данный образец был подвергнут клинической оценке.

Для клинической оценки результативности применения нового наружного средства (по Общероссийскому классификатору продукции – косметическое средство особого назначения; код ОКП 915810) применяли для лечения больных АтД легкой степени ($n=13$), при этом стандартизованный индекс тяжести заболевания SCORAD до начала лечения составил $7,4 \pm 1,8$ балла. Группу сравнения составили больные ($n=13$) АтД легкой степени, до начала терапии среднегрупповой индекс SCORAD был $7,7 \pm 1,3$ балла, то есть статистически не отличался от показателя основной группы ($p > 0,05$). Возрастно-половые, клинические показатели групп были сопоставимы. Исследуемое средство (спрей ЦП 0,2 %) выдавалось пациентам в пластиковых флаконах с дозатором без идентификационных надписей, средство сравнения – во флаконах без маркировки. Наружное средство в виде спрея или аэрозоля использовали на участки типичной локализации АтД, наносили 2 раза в сутки.

После окончания 4-х недельного курса терапии в обеих группах была проведена оценка остаточных симптомов АтД лечащим врачом и изучено субъективное отношение пациентов к проведенному наружному лечению (факторы комплаентности терапии). Учитывалась выраженность указанных симптомов более (менее) 5 баллов по шкале ВАШ, исчислялась доля пациентов с выраженностью симптомов. Оценка характеристик кожи, побочных действий и переносимости при использовании нового наружного средства и аэрозоля – компаратора приведены в таблице 7.

Проведенные сравнительные исследования выявили значимые преимущества разработанного нового наружного средства в виде спрея перед лекарственной формой в виде аэрозоля и показали, что у больных АтД при использовании спрея в четыре раза реже, чем при лечении аэрозолем фиксировалось чувство стягивания кожи; и в три раза реже – сухость и шелушение кожи. Новое средство – спрей не приводило к возникновению покраснения и отека кожи, тогда как аэрозоль вызывал указанные явления у 15,4% и 7,7 % больных соответственно.

По оценке пациентов применение нового наружного средства в виде спрея не вызывало дискомфорта, тогда как средство сравне-

Таблица 7

Сравнительная оценка переносимости и побочных действий нового наружного средства спрей и аэрозоля

	Признаки	Удельный вес больных	
		Спрей N=13	Аэрозоль N=13
По оценке врача	Сухость	7,7%	23,1 %
	Чувство стягивания кожи	7,7%	30,8 %
	Зуд	-	7,7 %
	Жжение кожи	-	15,4 %
	Покраснение кожи	-	15,4 %
	Отечность кожи	-	7,7 %
	Шелушение кожи	7,7%	23,1 %
	Появление мелких пустул	-	-
По оценке пациента	Общий дискомфорт	-	23,1 %
	Переносимость препарата отличная, хорошая	92,3%	69,2 %
	Удовлетворенность от использования препарата	100,0%	73,3 %
	Общая удовлетворенность пациента свойствами кожи после лечения	100,0%	69,2 %

ния вызывало такое состояние у 23,1 % больных. Новое наружное средство в виде спрея характеризовалось отличной и хорошей переносимостью (92,3 %), высокой удовлетворенностью от использования препарата и общей удовлетворенности пациента свойствами кожи после лечения (100,0 %).

По результатам проведенных исследований была оформлена заявка № 2013108654 на изобретение «Средство наружной терапии для больных атопическим дерматитом», приоритет от 26.02.2013г.

Выводы

1. Проведенный контент-анализ материалов по наружному лечению больных АтД убедительно свидетельствует о необходимости пролонгированной терапии пациентов после регресса основных клинических проявлений, в межрецидивный период, что обосновано присутствием остаточного, субклинического воспаления в типичных местах локализации высыпаний и в видимо здоровой коже больных АтД. Предварительная рабочая гипотеза о возможности создания для больных АтД наружного средства для применения в межрецидивный период, сочетающего в себе противовоспалительные, кератолитические, гидратирующие, оживляющие компоненты, реализована в разработке экспериментальных композиций в лекарственной форме спрея. Все ингредиенты, составляющие композицию спрея, разрешены к наружному применению в установленном порядке.

2. Стандартные испытания нового наружного средства в виде спрея для ухода за кожей больных АтД установили соответствие образца СанПиН 1.2.631-97 и необхо-

димым ГОСТам по физико-химическим показателям и содержанию токсичных элементов и радионуклидов. Установлено, что наличия в новом наружном средстве дрожжей, дрожжеподобных и плесневых грибов – не обнаружено; бактерийсем. *Enterobacteriaceae* – не обнаружено; бактерии *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* – отсутствуют. Сравнительные микробиологические исследования, проведенные в соответствии с МУК 4.2.801-99, установили, что новое наружное средство для ухода за кожей больных АтД по микробиологическим показателям безопасности соответствует требованиям СанПиН 1.2.681-97.

3. Клиническая оценка нового средства выявила значимое превосходство нового наружного средства в виде спрея в сравнении с официальным аэрозолем-компаратром, содержащего цинк пиритион в аналогичной концентрации 0,2%. При этом, у больных АтД в 4,0 раза реже, чем при обработке аэрозолем фиксировалось чувство стягивания кожи; в 3,0 раза реже – сухость и шелушение кожи; новое средство не приводило к возникновению покраснения и отечности кожи, тогда как средство сравнения вызывало указанные явления у 15,4% и 7,7% больных соответственно.

4. Сравнительная ослепленная оценка добровольцами применения нового средства в виде спрея у больных АтД не имела дискомфорта, тогда как у применяющих средство сравнения данное состояние зафиксировано у 23,1 % больных. Новое средство характеризовалось отличной и хорошей переносимостью (92,3 %), высокой удовлетворенностью от использования препарата и общей удовлетворенности пациента свой-

ствами кожи после лечения (100,0 %). Наилучшую бальную оценку органолептических свойств добровольцами продемонстрирована спреем (5 баллов), что достигается за счет оптимального баланса содержания основных ингредиентов и наличия в экспериментальном образце значимого количества увлажняющих и оживляющих средств.

Список литературы

1. Губин М.М. Особенности технологии производства новой лекарственной формы КАМЕТОН-СПРЕЙ (ЧАСТЬ I) // Ремедиум. – 2007. – № 3. – С. 61-63.
2. Губин М.М. Пропосол спрей – современная лекарственная форма // Фармация. – 2007. – №2.
3. Дети в России. 2009: стат. сб. // ЮНИСЕФ, Росстат. М., 2009. – 121с.
4. Желонкин Н.Н. Разработка комбинированной лекарственной формы «Спирулин-спрей» как перспективного препарата для лечения экологически обусловленных заболеваний ВДП // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2009. – Том 11. – №1(6). – С.1275-1277.
5. Казначеев К.С. Апоптоз клеток-мигрантов кожи у детей с атопическим дерматитом на фоне применения спрея «скин-кап» // Аллергология. – 2006. – № 3. – С.7-11.
6. Кениксфест Ю.В. Современный подход к наружной терапии и реабилитации кожи пациентов с атопическим дерматитом // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – №1. – С.59-62.
7. Кохан М.М. Эффективность сочетанного применение наружных средств и увлажнения кожи у больных атопическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – №4. – С.55-60.
8. Кубанова А.А. Оценка эффективности препарата “Скин-кап” в лечении псориаза и себореи волосистой части головы // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – №1. – С.45-46.
9. Кулагин В.И. и др. Нестероидная наружная терапия активированным цинк пиритионом атопического дерматита и псориаза у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2005. – №6. – С.57-61.
10. Кунгуров Н.В. Организационно-процессуальные аспекты оказания дерматовенерологической помощи в условиях реформирования здравоохранения / под ред. проф. Н.В. Кунгурова. Екатеринбург: Изд-во Ур. ун-та, 2007. – 276 с.
11. Кунгуров Н.В. Организационные аспекты оказания специализированной помощи детям, больным хроническими дерматозами // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №5. – С.22-28.
12. Латий О.В. Иммуногистологические особенности применения препарата Скин-кап в сравнении с наружными стероидами у больных атопическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №1. – С.46-50.
13. Малишевская Н.П. Состояние заболеваемости и диспансерного наблюдения больных хроническими дерматозам населения Свердловской области // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. – №6. – С.62-68.
14. Мокроносова М.А. Терапевтический эффект активированного цинка пиритиона у больных с синдромом атопического дерматита/экземы с сенсibiliзацией к дрожжеподобным грибам // Российский аллергологический журнал. – 2004. – №3. – С.83-87.
15. Скрипкин Ю.К. Активированный пиритион цинка («Скин-кап»). Механизмы действия. Клиническое применение // Российский аллергологический журнал. – 2007. – №3. – С.70-75.
16. Тадрос Т. Принципы составления эмульсий, используемых в форме спрея // SOFW journal. – 2004. – №2. – С.4-12.
17. Терешкина О.И. Разработка проекта общей фармакопейной статьи «Аэрозоли» // Фармация. – 2005. – №5. – С.3-7.
18. Тихомиров А.А. Атопический дерматит у детей – стратегия и тактика рациональной фармакотерапии // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – №6(2). – С.58-62.
19. Торопова Н.П. Атопический дерматит у детей – современные клинико-патогенетические аспекты заболевания и подходы к наружной терапии // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – № 8(5). – С. 98-105.
20. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств: учебник / под ред. проф. В.И. Чуешова. Харьков: МТК-Книга; Изд-во НФАУ, 2002. – 716 с.
21. Berth-Jones J. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study // BMJ. – 2003. – Vol. 326. – P.1367-1370.
22. Bieber T. Atopic Dermatitis // Ann. Dermatol. – 2010. – №22(2). – P.125-37.
23. Carroll C.L. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society // Pediatr Dermatol. – 2005. – №22. – P.192-99.
24. Danby S.G. A New Understanding of Atopic Dermatitis: The Role of Epidermal Barrier Dysfunction and Subclinical Inflammation // DERMA. – 2010. – №1(2). – P.33-46.
25. Grether-Beck S. Urea Uptake Enhances Barrier Function and Antimicrobial Defense in Humans by Regulating Epidermal Gene Expression // Journal of Investigative Dermatology. – 2012. – P.42[doi:10.1038/jid.2012.42]
26. Howell M.D. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – №124. – P.7-12.
27. Hvid M. IL-25 in atopic dermatitis: a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction? // Invest. Dermatol. – 2011. – №131. – P.150-157.
28. Nebus J. A daily oat-based skin care regimen for atopic skin // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2009. – № 60(1-3):AB. – P. 67.
29. Peserico A. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study // Br. J. Dermatol. – 2008. – №158. – P.801-807.
30. Thaçi D. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study // Br. J. Dermatol. – 2008. – №159(6). – P.1348-1356.
31. Wollenberg A. Proactive therapy of atopic eczema – an evidence-based concept with a behavioral background // JDDG. – 2009. – №7(2). – P. 117-121.
32. Wollenberg A. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept // Allergy. – 2009. – №64. – P.276-278.