

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЦИНОКАП КРЕМ

А.А. ДАНИЛОВА, И.М. КОСОРУКОВА

Results of the study of Cinocap cream clinical efficacy and safety

A.A. DANILOVA, I.M. KOSORUKOVA

Об авторах:

А.А. Данилова — врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического отделения ФГ У «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

И.М. Косорукова — врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического отделения ФГ У «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

У 40 больных псориазом проведены изучение эффективности и безопасности применения препарата пиритиона цинка Цинокap® крем, а также оценка его терапевтической эквивалентности оригинальному препарату Скин-кап® крем. Пациенты были рандомизированы на две группы: больным 1-й группы проводили лечение препаратом Цинокap® крем, 2-й группы — препаратом Скин-кап® крем в течение 45 дней.

Установлено, что Цинокap® крем является эффективным лекарственным средством лечения псориаза и сопоставим по терапевтическому действию и безопасности с оригинальным препаратом Скин-кап® крем.

Ключевые слова: псориаз, пиритион цинка, Цинокap®, эффективность, безопасность, терапевтическая эквивалентность, Скин-кап®.

There was a study of the efficacy and safety of a zinc pyrithione drug, Cinocap® cream, in 40 psoriasis patients. The therapeutic equivalence of the drug to the original drug, Skin-Cap® cream, was also assessed. Patients aged 18—65 were randomized into two groups: patients from the first group received a treatment with Cinocap® cream while patients from the second group were treated with Skin-Cap® cream for 45 days. It was proved that Cinocap® cream is an efficient drug for the treatment of psoriasis and is comparable to the original drug, Skin-Cap® cream, by its therapeutic effect and safety.

Key words: psoriasis, zinc pyrithione, Cinocap®, efficacy, safety, therapeutic equivalence, Skin-Cap®.

Псориаз — хроническое рецидивирующее мультифакторное заболевание кожи. Это один из наиболее распространенных дерматозов. Его частота в разных странах, по данным разных авторов, колеблется в очень широких пределах — от 0,1 до 3% населения (Lomholt G. 1965; Baker H. 1966; Hellgren L. 1967). Другие авторы указывают частоту встречаемости псориаза 1,5—2% [1]. В США популяционная частота составляет 0,5—1,5 % (Farber E.M., Nail L., 1985), в России около 1% [2].

Этиология заболевания остается неизвестной. Одной из основных причин возникновения псориаза являются генетические механизмы. Наследуется нарушение кератинизации: предрасположенность кератиноцитов к ускоренному делению и, как следствие, — замедлению их дифференцировки и возникновению избыточной пролиферации и очагов воспаления в эпидермисе и дерме [2—4]. В пораженном эпидермисе клетки, презентующие антиген, продуцируют интерлейкин-1, активирующий

T-лимфоциты эпидермиса. Интерлейкин-1 стимулирует миграцию активированных T-лимфоцитов и инфильтрацию эпидермиса этими клетками. Интерлейкины и интерфероны, продуцируемые T-лимфоцитами, сами могут быть медиаторами в процессах гиперпролиферации кератиноцитов и воспаления, способствуя поддержанию порочного круга, который определяет хроническое течение псориаза. Пролиферативная активность эпидермиса при псориазе во много раз выше, чем в здоровой коже, а продолжительность клеточного цикла кератиноцитов составляет 3—4 дня вместо 28 дней. Таким образом, образуется избыточное количество кератиноцитов, которые очень быстро созревают и не могут завершить свой жизненный цикл естественной гибелью.

В 44 % случаев характерно начало заболевания в молодом возрасте, у таких больных процесс протекает наиболее тяжело.

При дебюте псориаза в пожилом возрасте отмечается его более легкое течение.

При тяжелом течении псориаз может приводить к выраженной инвалидизации и психосоциальной дезадаптации пациентов и оказывать существенное

негативное влияние на качество жизни пациентов, о чем свидетельствуют результаты опросов.

Современные методы лечения направлены в основном на коррекцию патогенетических звеньев псориаза [1, 5, 6].

Хронический рецидивирующий характер течения заболевания, снижение качества жизни, появление резистентности к лечению диктуют необходимость применения различных методов терапии (ароматические ретиноиды, цитостатики, кортикостероидные препараты, системные биологические препараты, витамины, физиотерапевтические воздействия, а также наружно салициловая кислота, нафталан, деготь, кортикостероидные препараты, производные витамина D₃, и др.) [5, 7, 8].

Большой интерес представляет разработка препаратов, содержащих пиритион цинка.

Цинк хорошо известен как жизненно важный элемент и компонент многих дерматологических лекарственных средств. В литературе имеются различные сообщения об антибактериальных, противовоспалительных и антипролиферативных свойствах пиритиона цинка, в то же время на нормально делящиеся клетки он не оказывает негативного действия.

Пиритион цинка приводит к деполяризации клеточных мембран, резкому снижению синтеза АТФ и поглощения энергетических субстратов микробными и грибковыми клетками с последующей их гибелью. Помимо этого, пиритион цинка нарушает процессы трансмембранного переноса, может связывать ионы металлов внутри клеток, тем самым нарушая функцию многих ферментов и клеточных структур, что приводит к гибели микроорганизмов. Пиритион цинка активизирует фагоцитарную способность кератиноцитов, ионы цинка оказывают токсическое действие на микроорганизмы. Его противогрибковая активность особенно выражена при действии на *Pityrosporum ovale* и *Pityrosporum orbiculare*, вызывающих воспаление и шелушение кожи. Установлена также способность цинка ингибировать выделение гистамина тучными клетками и уменьшать зуд кожи [9].

Благодаря активации апоптоза (естественной гибели) клеток воспалительного инфильтрата пиритионом цинка достигается значительное уменьшение количества клеток-эффекторов воспаления, что приводит к снижению уровня воспаления и проявляется клиническим улучшением. При этом гибель клеток происходит по апоптотическому пути и не сопровождается дополнительным выбросом медиаторов воспаления из погибших клеток.

Проапоптогенная активность пиритиона цинка доказана как *in vitro*, так и *in vivo*. Установлено, что пиритион цинка обладает выраженной проапоптогенной активностью в отношении тимоцитов и лимфоцитов селезенки мыши, а также лимфоцитов человека [10]. Доказательства активации апоптоза клеток получены при анализе гистологических

изменений кожи под действием пиритиона цинка [11]. Применение его при неосложненном бляшечном псориазе сопровождается резким ростом активности апоптоза клеток нижних слоев эпидермиса уже через 48 ч. от начала терапии и полной нормализацией гистологической картины к 14-му дню лечения. Свойство пиритиона цинка активировать апоптоз определяется не только наличием в нем ионов цинка, но и структурой молекулы в целом. Активации апоптоза кератиноцитов пиритионом цинка предшествует выраженное противовоспалительное действие препарата, которое проявляется снижением количества нейтрофилов и лимфоцитов в коже, угнетением синтеза провоспалительных цитокинов лимфоцитами и кератиноцитами. Уменьшаются признаки воспаления в коже (инфильтрация, эритема, отек), нормализуется гистологическая картина рогового слоя, снижается количество Т-лимфоцитов. Противовоспалительный эффект проявляется быстро: при применении пиритиона цинка дважды в день уже через 5 ч. после первого нанесения препарат приводил к снижению количества нейтрофилов в дерме и эпидермисе. Через 48 ч. после начала терапии эти клетки воспаления обнаруживались только в микроабсцессах в пределах рогового слоя кожи. Кроме того, пиритион цинка обладает способностью усиливать биосинтез липидов, что приводит к улучшению барьерной функции кожи и снижению ее чувствительности к повреждающему воздействию продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и других раздражающих факторов [10, 11].

Компанией ОАО «Фармстандарт» разработан препарат Цинокап®, имеющий действующее вещество пиритион цинка и являющийся первым генерическим препаратом оригинального пиритиона цинка в форме крема и аэрозоля.

Благодаря взаимодополняющим фармакологическим свойствам входящего в его состав пиритиона цинка (противовоспалительного, проапоптогенного, антибактериального, противогрибкового, способности уменьшать зуд кожи) Цинокап® влияет одновременно на несколько звеньев патологического процесса и может быть использован как в монотерапии, так и в комплексной терапии псориаза, атопического и себорейного дерматита.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности препарата Цинокап® крем в сравнении с препаратом Скин-кап® крем у пациентов с ограниченными формами псориаза.

При проведении исследования ставились следующие задачи:

- оценка влияния терапии препаратами Цинокап® крем и Скин-кап® крем на тяжесть клинических проявлений псориаза — по динамике индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index);
- оценка влияния терапии препаратами Цинокап® крем и Скин-кап® крем на площадь пораженной псориазом кожи — BSA (Body Surface Area);

- оценка влияния терапии препаратами Цинокап® крем и Скин-кап® крем на качество жизни больных псориазом;
 - проведение сравнительного анализа результатов терапии препаратами Цинокап® крем и Скин-кап® крем;
 - оценка терапевтической эквивалентности препаратов Цинокап® крем и Скин-кап® крем;
 - оценка безопасности препарата Цинокап® крем.
- Исследование проведено в 2008 г. на базе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий».

Материал и методы

Проведено проспективное открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование.

Критерии включения пациентов в исследование:

- желание участвовать в исследовании, подписанное информированное согласие;
- пациенты в возрасте от 16 до 68 лет (мужчины и женщины);
- пациенты с установленным диагнозом: псориаз, ограниченная или ладонно-подошвенная форма.

Критерии исключения:

Лечение системными глюкокортикоидами или антибиотиками в течение 30 дней, предшествовавших включению больного в исследование;

- применения в момент включения в исследование или менее чем за 4 нед. до включения в исследование биологических препаратов, метотрексата, циклоспорина А, неотигазона;
- использование наружных лекарственных средств, содержащих глюкокортикостероиды, в течение недели, предшествовавшей включению в исследование;
- распространенные формы заболевания, в том числе псориаз эритродермия, а также пустулезный псориаз, псориаз артрита;
- наличие в анамнезе указаний на развитие аллергических реакций или индивидуальную непереносимость компонентов, входящих в состав препаратов Цинокап® крем или Скин-кап® крем;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, ограничивающих участие пациента в исследовании;
- беременность, период лактации.

Под наблюдением находились 40 пациентов в возрасте от 18 до 68 лет (15 — мужского, 25 — женского пола). У 36 больных диагностирован обыкновенный псориаз (ограниченная форма), у 4 — ладонно-подошвенная форма заболевания. Длительность заболевания варьировала от 4 мес. до 30 лет.

Пациенты были рандомизированы в две группы, по 20 пациентов в каждой. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, клиническим формам псориаза, локали-

зации поражения кожи, результатам лабораторных показателей и физикального обследования.

Распределение больных по возрасту, полу, клиническим формам и длительности заболевания в группах представлено в табл. 1.

Пациенты 1-й группы получали терапию препаратом Цинокап® крем, 2-й группы — препаратом Скин-кап® крем. Препараты наносили тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 45 дней. На протяжении всего периода наблюдения не использовались средства патогенетической и симптоматической терапии, кроме исследуемых препаратов, имеющих в составе пирицион цинка.

Оценка эффективности терапии проводилась с использованием индекса площади пораженной кожи BSA (Body Surface Area) и индекса тяжести клинических проявлений псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index), а также индекса качества жизни дерматологических больных DLQI (Dermatology Life Quality Index). Индекс PASI рассчитывали на основании определения интенсивности эритемы, инфильтрации, шелушения в четырех анатомических частях тела (голова, туловище, верхние и нижние конечности) по шкале со значением от 0 до 4 баллов в зависимости от степени поражения (0 — отсутствие признака, 1 — незначительно, 2 — умеренно, 3 — выражено, 4 — очень выражено). Оценка исследуемых показателей проводилась на момент включения пациента в исследование (исходный объективный статус пациента), а также на 10, 20 и 45-й дни терапии и через 7 дней после окончания лечения.

Критериями эффективности проводимой терапии препаратами Цинокап® крем и Скин-кап® крем считались изменения индексов PASI и BSA на 75 и 50% по сравнению с их исходными значениями.

Оценка безопасности применения препаратов включала регистрацию нежелательных явлений, регистрацию изменений показателей клинических лабораторных исследований и основных витальных показателей (уровень систолического и диастолического артериального давления, пульс, частота дыхательных движений, температура тела).

Для статистического анализа использовались методы описательной статистики по всем регистрируемым в ходе исследований параметрам. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS 6.0.

Результаты исследования

Исследование завершили 40 человек. По полученным данным, представленным в табл. 2, можно сделать вывод об уменьшении индекса PASI в исследуемых группах на фоне терапии.

Снижения индекса PASI на 75% по завершении первых 10 дней терапии в обеих группах не выявлено. На 20-й день терапии индекс PASI снизился

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту, клиническим формам и длительности заболевания

Показатель	Препарат	
	Цинокап®	Скин-кап®
Возраст, годы:		
min	18,3	18,1
max	67,8	68
<i>M</i>	40,9	37,9
Пол, абс.:		
муж.	5	10
жен.	15	10
Клиническая форма заболевания, абс.:		
обыкновенный псориаз	18	18
ладонно-подошвенный псориаз	2	2
Длительность заболевания, годы:		
min	1,0	0,25
max	20,0	30,0
<i>M</i>	7,2	7,7
Продолжительность текущего обострения заболевания, дни:		
min	10	14
max	45	120
<i>M</i>	27,8	37,0

Таблица 2

Изменения величины индекса PASI в ходе терапии

Этап наблюдения	Цинокап®	Скин-кап®
До начала терапии	7,29 ± 4,67	6,91 ± 3,71
На 10-й день терапии	5,06 ± 4,04	5,06 ± 3,37
На 20-й день терапии	3,26 ± 3,87	3,20 ± 3,25
На 45-й день терапии	1,73 ± 3,91	1,70 ± 3,11
Через 7 дней после завершения терапии	1,60 ± 3,95	1,58 ± 3,14

на 75% у 40 % пациентов из группы, применявшей Цинокап®, и у 15% пациентов из группы, применявшей Скин-кап®. На 45-й день терапии и через неделю после ее окончания снижение индекса PASI на 75% отмечено у 80 % пациентов из группы, применявшей Цинокап® крем, и у 85% пациентов из группы, применявшей Скин-кап® крем (рис. 1).

У пациентов, получавших Цинокап крем, снижение индекса PASI на 50% отмечено на 10-й день терапии у 10%, на 20-й день терапии — у 60 %. В группе, применявшей Скин-кап® крем, индекс PASI снизился на 50% на 20-й день терапии у 75% пациентов. На 45-й день наблюдения снижение индекса PASI на 50% зарегистрировано у 90% больных обеих групп (табл. 3).

При оценке эффективности проведенной терапии на основании изменения индекса площади пораженной кожи BSA были получены следующие результаты. До лечения площадь пораженной кожи в области туловища составила в группе Цино-

кап® крем 2,8%, в группе Скин-кап® крем — 2,1%. На 10-й день терапии индекс BSA не изменился в обеих группах, на 20-й день терапии этот показатель в группе Цинокап® крем снизился до 2,16%, в группе Скин-кап® крем до 1,83%. На 45-й день (после окончания курса терапии) индекс BSA составил соответственно 1,16 и 0,16%, через 7 дней после завершения терапии — 0,88 и 0,61% соответственно.

Индекс BSA верхних конечностей до лечения в группе пациентов, применявших препарат Цинокап® крем, составил 10,25%, в группе Скин-кап® крем — 7,75%, на 10-й день терапии — 10,25 и 7,63% соответственно. На 20-й день терапии — 8,25 и 7,13% соответственно, а по завершении периода активной терапии, т. е. на 45-й день, — 3,58 и 3,88% соответственно. Через 7 дней индекс BSA снизился до 2,63% в группе пациентов, применявших Цинокап® крем, и 2,58% в группе пациентов, применявших Скин-кап® крем (рис. 2).

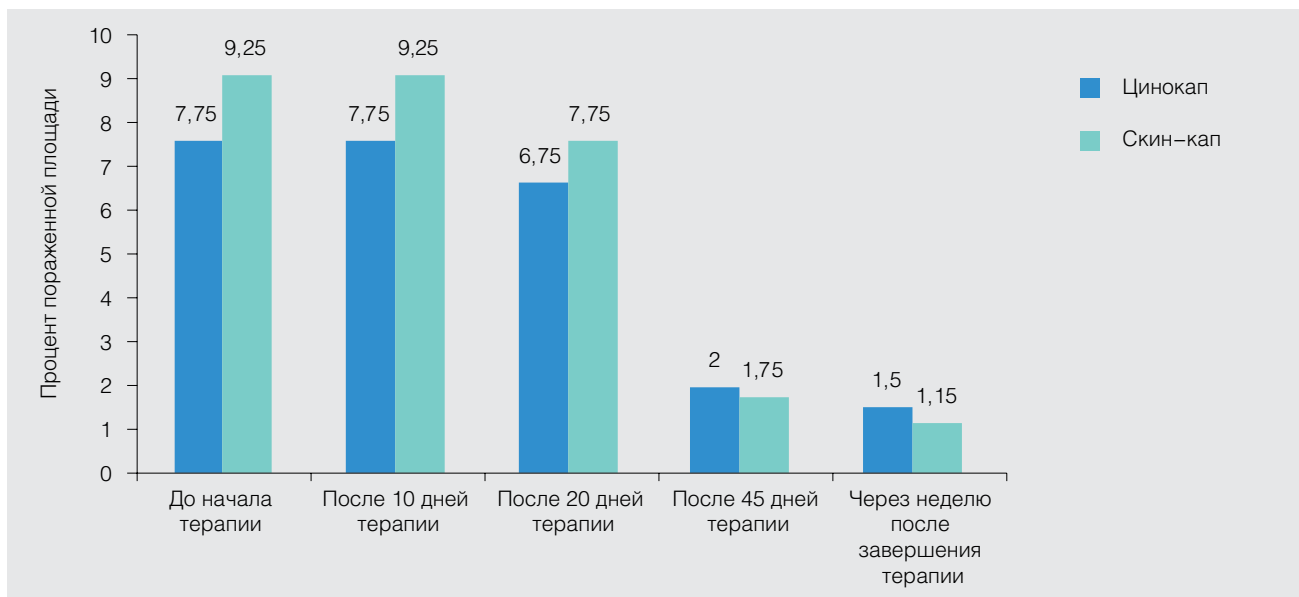


Рис. 1. Динамика изменения площади пораженной псориазом кожи головы под влиянием терапии препаратами Цинокап и Скин-кап

Таблица 3

Число пациентов, у которых в ходе терапии зарегистрирован регресс индекса PASI на 50%

Этап наблюдения	Цинокап®		Скин-кап®	
	абс.	%	абс.	%
На 10-й день терапии	2	10	0	0
На 20-й день терапии	12	60	15	75
На 45-й день терапии	18	90	18	90
Через 7 дней после завершения терапии	18	90	18	90

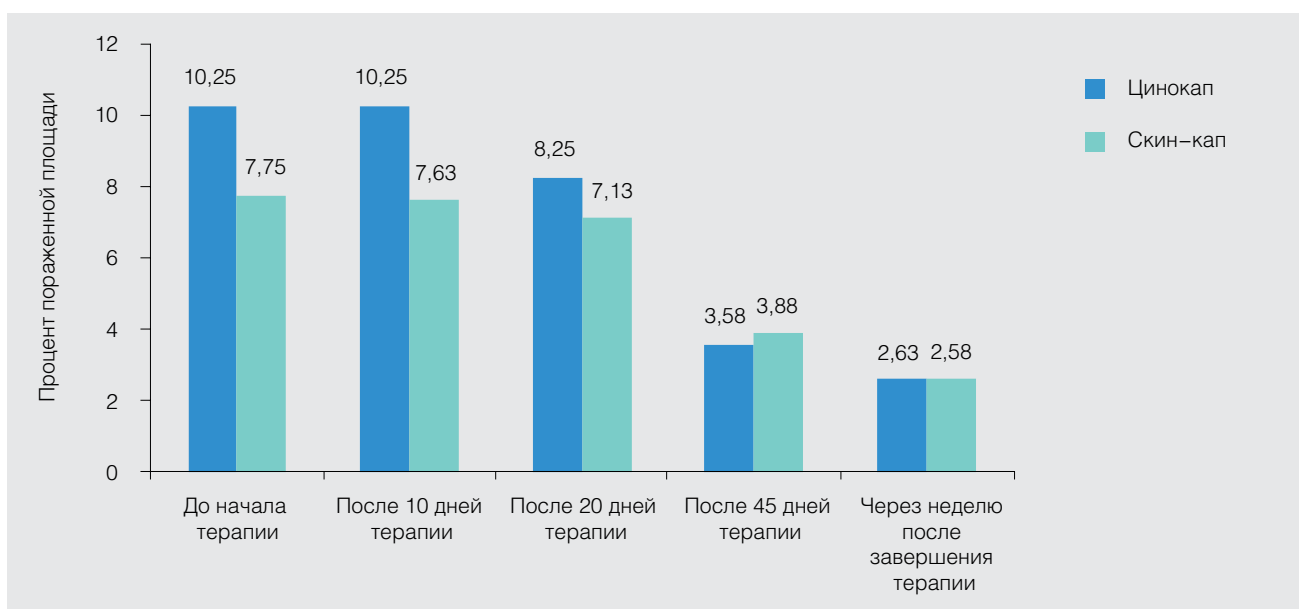


Рис. 2. Динамика изменения площади пораженной псориазом кожи верхних конечностей под влиянием терапии препаратами Цинокап и Скин-кап

Динамика индекса PASI в ходе терапии больных при оценке площади поражения кожи головы и нижних конечностей представлена в табл. 4.

Таким образом, уже через 10 дней от начала лечения и в дальнейшие сроки наблюдения за пациентами отмечался клинический эффект от проводимой терапии.

В обеих группах нами получены равноценные результаты. Отсутствие статистически значимых различий при сравнительной оценке всех результатов терапии в группах пациентов, получавших препараты Цинокап® крем и Скин-кап® крем, свидетельствует о терапевтической эквивалентности данных лекарственных средств.

Выявлено улучшение индекса качества жизни дерматологических пациентов (DLQI) в обеих группах. Так, при сравнении показателей индекса качества жизни до лечения и через 7 дней после окончания лечения в обеих группах отмечается статистически достоверное ($p \leq 0,05$) снижение значений DLQI.

Величины индекса качества жизни дерматологических больных — DLQI в группах в ходе терапии не имели статистически значимых различий (табл. 5).

В ходе терапии больных в обеих группах не зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

При проведении исследования у пациентов обеих групп не выявлено изменений гемодинамики, а также показателей биохимического анализа крови и гемограммы.

Выводы

1. При проведении терапии в обеих группах пациентов, применявших как Цинокап® крем, так и Скин-кап® крем, зарегистрировано уменьшение величины индексов PASI и BSA, отражающих тяжесть и распространенность клинических проявлений псориаза, а также дерматологического индекса качества жизни DLQI.

2. Препарат Цинокап® крем сопоставим по терапевтическому действию с препаратом Скин-кап® крем; их эффективность не имеет значимых различий.

3. Через 7 дней после окончания курса терапии у пациентов обеих групп не отмечалось отрицательной динамики показателей (при оценке индексов PASI, BSA и DLQI). Таким образом, окончание лечения препаратами с действующим веществом пирицион цинка не приводило к рецидиву заболевания.

4. В ходе исследования у пациентов обеих групп не выявлено изменений гемодинамики, а также показателей биохимического анализа крови и гемограммы.

5. В период проведения исследования серьезных нежелательных явлений в группах больных не зарегистрировано.

6. В процессе проведения клинического исследования побочных эффектов при применении препарата Цинокап® крем не выявлено, препарат сопоставим по безопасности с оригинальным препаратом Скин-кап® крем.

Таблица 4

Изменение при проведении терапии индекса BSA области головы (в %)

Этап наблюдения	Цинокап® крем	Скин-кап® крем
До начала терапии	7,75 ± 12,62	9,25 ± 17,57
На 10-й день терапии	7,75 ± 12,62	9,25 ± 17,57
На 20-й день терапии	6,75 ± 10,55	7,75 ± 16,42
На 45-й день терапии	2,00 ± 3,77	1,75 ± 3,73
Через 7 дней после завершения терапии	1,50 ± 3,28	1,15 ± 3,10

Таблица 5

Динамика индекса качества жизни дерматологических больных (DLQI) у больных псориазом в ходе терапии препаратами Цинокап® крем и Скин-кап® крем

Этап наблюдения	Цинокап® крем	Скин-кап® крем
До начала терапии	11,95 ± 8,03	12,05 ± 8,51
На 10-й день терапии	8,00 ± 5,82	8,85 ± 6,97
На 20-й день терапии	4,85 ± 3,39	5,45 ± 4,73
На 45-й день терапии	2,15 ± 2,56	1,90 ± 2,05
Через 7 дней после завершения терапии	1,30 ± 2,45	1,05 ± 1,54

Заключение

Отсутствие статистически значимых различий, при сравнительной оценке всех результатов проведенной терапии, в группах пациентов, получавших терапию препаратом Цинокап® крем или Скин-кап® крем, свидетельствуют о терапевтической эквивалентности данных лекарственных средств.

Таким образом, препарат Цинокап® крем является эффективным и безопасным средством терапии больных псориазом.

Препарат Цинокап® крем может быть рекомендован для лечения больных обыкновенным и ладонно-подошвенным псориазом.

Литература

1. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология. М.: Практика, 2007; 98—126.
2. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1999; 2: 880.
3. Каламкарян А.А. и др. Редкие атипичные дерматозы. ВИН: Клиническая дерматология. Ереван: Айстан, 1989; 174—175.
4. Аласкевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. М.: Медицинская литература, 2006: 672.
5. Чистякова И.А. Соснина Е.А. Особенности клинических проявлений в терапии больных пустулезным псориазом. Concilium Medicum. 2009; 2: 11—17.
6. Джеймс Е. Фишпатрик, Джонс. Л. Элинг. Секреты дерматологии. М.: ЗАО Издательство Бином, 1999; 57—61.
7. Ricotti G, Kerdel FA. Treatment of pustular psoriasis: JEADV 2007; 5: 23—57.
8. Томас П. Хэбиф. Кожные болезни. Диагностика и лечение. М.: МЕД пресс-информ, 2008; 114—120: 632.
9. Скрипкин Ю.К., Петровский Ф.И., Феденко Е.С., Пампура А.Н., Коростовцев, Д.С. Фассахов Р.С., Сукманская Е.О. Рос. аллергол. журн., 2007; 3: 34—35.
10. Guthery E., Seal L.A., Anderson E.L. Zinc pyrithione in alcohol-based products for skin antiseptics: persistence of antimicrobial effects. Am. J. Infect. Control., 2005; 33 (1): 15—22.
11. Rogers J.S., Moore A.E., Meldrum H., Harding C.R. Increased scalp skin lipids in response to antidandruff treatment containing zinc pyrithione. Arch. Dermatol. Res., 2003; 295: 127—129.
12. Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Молокова А.В. Аллергология, 2006; 3: 15—16.
13. Казначеев К.С. и др. Рос. аллергол. журн., 2004; 2: 18—19.