

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ
ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ

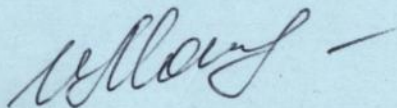
На правах рукопису

МАШТАКОВА Ірина Олексіївна

**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА
ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ
КОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ МАЗІ “ТРИМІСТИН”
У ЗОВНІШНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНІ ДЕРМАТОЗИ**

(14.01.19 - шкірні та венеричні хвороби)

Автореферат
дисертації на здобуття вченого ступеня
кандидата медичних наук



Харків - 1996

16.4
Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Українському науково-дослідному інституті дерматології та венерології МОЗ України

16.36.156
ЛНБ України ім.В.Стефаніка



00757070 (Q)

Наукові керівники:

- доктор медичних наук, старший науковий співробітник Кутасевич Яніна Францівна;
- доктор фармацевтичних наук, професор Ляпунов Микола Олександрович.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор Проценко Тетяна Віталіївна;
- кандидат медичних наук, старший науковий співробітник Резенкіна Людмила Дмитрівна.

Провідна організація - Український національний медичний університет ім. акад. О.О.Богомольця МОЗ України, м.Київ.

Захист відбудеться "18" жовтня 1996 р. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 02.04.01 при Українському науково-дослідному інституті дерматології та венерології за адресою: 310057, м.Харків, вул. Чернишевського, 7/9 о 10 годині.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Українського науково-дослідного інституту дерматології та венерології (м.Харків, вул.Чернишевського, 7/9).

Автореферат розіслано "16" листопада 1996 р.

Вчений секретар спеціалізованої ради, кандидат медичних наук, доцент

Л.С.ТАЦЬКА

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми і ступень дослідження тематики. Хронічні поширені дерматози привертають особливу увагу у зв'язку з дедалі більшим зростанням їх частоти, в тому числі серед дітей, а також поширенням тяжких, здебільшого торпідних і резистентних до терапії форм цих захворювань. Захворюваність на алергодерматози становить 6-15%, на псоріаз - 2-4% населення земної кулі, що визначає актуальність проблеми та соціально-економічну значущість [Г.М.Біляїв, 1986; Б.Т.Глухенький, С.О.Грандо, 1990; Г.С.Цераїдіс, 1990; В.М.Мордовцев і співавт., 1991; Е.М.Солошенко, 1991; Л.Д.Калюжна, 1996; В.Г. Коляденко, 1996; Я.Ф.Кутасевич, 1996; С.Surber et al., 1995].

Нині відзначається тенденція до збільшення кількості хворих на хронічні поширені дерматози із схильністю до дисемінації шкірних висипів, ускладнених приєднанням бактеріальних та грибкових інфекцій [Л.Д.Калюжна, 1986; І.І.Мавров і співавт., 1990; А.А.Антоньев, 1995; Т.В.Проценко, 1996].

Різноманітність застосовуваних лікарських засобів за відсутності бажаного клінічного ефекту спонукає клініцистів та теоретиків до пошуку нових методів терапії цієї численної групи хворих [Б.А.Задорожний, 1983; В.В.Кулага, 1995; Ю.К.Скрипкін і співавт. 1995; І.М.Романенко, 1996].

Сьогодні інтерес до кортикостероїдної терапії підвищився, що пов'язано з розробкою і впровадженням у медичну практику місцевих засобів, які дозволяють спрямовано впливати на ділянки локалізації патологічного процесу та звести до мінімуму ускладнення, що виникають у разі перорального або парентерального використання. У цьому напрямку ведеться робота щодо створення комбінованих засобів зовнішньої терапії, яка включає різні сполучення кортикостероїдних препаратів та антисептиків. Це зумовлено тим,

що основа існуючих мазей не дозволяє застосовувати їх у період виражених запальних явищ, ексудації, мокнуття. Крім того, включення у комбіновані мазі антибіотиків як антисептиків у разі їх непереносності поглиблює перебіг алергічного процесу [М.Д.Тронько, 1994; І.Я.Шайхтмейстер, Г.Я.Шварц, 1995; Я.Ф.Кутасевич, 1996; D.Duval et al., 1992; G.S.Duncan et al., 1993; S.M.Wilkinson et al., 1994]. Звідси очевидна актуальність розробки мазі на гідрофільній основі, яка дає змогу використовувати її на найранніших етапах запального процесу, навіть у період мокнуття. Важливим є також включення у склад мазі антисептика, який не чинить алергічної дії.

Мета та основні завдання дослідження. Метою нашого дослідження стало підвищення ефективності комплексного методу лікування хворих на хронічні поширені дерматози з використанням для зовнішньої терапії знову створеної комбінованої кортикостероїдної мазі “Тримістин”, що відповідає сучасним медико-біологічним вимогам.

Для досягнення зазначеної мети було поставлено такі завдання:

1. Розробити й вивчити дію комбінованої кортикостероїдної мазі “Тримістин”, що містить триамцинолону ацетонід та катіонний антисептик (мірамістин) на моделі ДНХБ-дерматиту у морських свинок та аеросильного набряку у шурів.
2. Провести порівняльне вивчення терапевтичної ефективності та морфологічних змін при лікуванні ДНХБ-дерматиту мазями “Тримістин”, “Синафлан”, “Лоринден С” в експерименті на морських свинках.
3. Вивчити можливі місцевоподразнюючі та алергізуючі властивості розробленої мазі “Тримістин” в експерименті на цих тваринах (морські свинки).
4. Дослідити фармакокінетику триамцинолону ацетоніду, що входить до складу мазі “Тримістин”, в експерименті на тваринах

(щури) і при нанесенні на шкіру здорової людини.

5. Вивчити спектр мікробної флори у хворих на поширені дерматози, а також антимікробну дію мазі “Тримістин”.
6. Простежити терапевтичну ефективність комбінованої мазі “Тримістин” при комплексному лікуванні хворих на хронічні поширені дерматози.
7. Вивчити динаміку деяких показників функціонального стану організму (імунна система, кора надниркових залоз) при застосуванні мазі “Тримістин”.

Наукова новизна і теоретичне значення. Уперше розроблено й досліджено комбіновану кортикостероїдну мазь “Тримістин” на новій гідрофільній гелювій основі, якій притаманна гіперосмолярна активність та потенціююча дія триамцинолону ацетоніду. На склад основи отримано дозвіл про видачу патенту України за заявкою №96062333 від 13.06.1996р. Уперше вивчено: терапевтичну ефективність та морфологічні особливості шкіри при лікуванні експериментального ДНХБ-дерматиту у морських свинок маззю “Тримістин”; антибактеріальні властивості мазі “Тримістин” *in vitro* та *in vivo*; фармакокінетика мазі “Тримістин” в експерименті на тваринах і у здорових осіб; динаміка показників функції кори надниркових залоз, імунної системи при використанні мазі “Тримістин”.

Практична значущість і впровадження. Запропоновано метод лікування хворих на хронічні поширені дерматози (алергодерматози, псоріаз тощо) із застосуванням для зовнішньої терапії знов розробленої комбінованої кортикостероїдної мазі “Тримістин”.

До особливих цінностей мазі слід віднести можливість використання її при ускладнених піококовою та дріжджевою інфекціями форм дерматозів, а також можливість застосування її для терапії за амбулаторних умов. Гідрофільна мазева основа дає змогу

призначати лікування в гострому періоді захворювань при вираженому ексудативному компоненті, гострозапальних процесах.

Комбіновану кортикостероїдну мазь “Тримістин” впроваджено в медичну практику у клініці Українського НДІ дерматології та венерології (м.Харків), клініці кафедри Українського державного медичного університету ім. акад. О.О.Богомольця клініці кафедри дерматовенерології Київського державного інституту удосконалення лікарів.

Було складено й затверджено Інструкцію до використання мазі “Тримістин” (протокол №6 від 29.06.1995 р.). Фармакологічним комітетом МОЗ України рекомендовано до медичного застосування (протокол №6 від 29.06.1995р.). Мазь “Тримістин” планується до впровадження у виробництво на АТ “Фармацевтична фірма “Дарниця” в 1997 році.

Апробація роботи. Матеріали дисертації доповідалися й обговорювалися: на обласній науково-практичній конференції дерматовенерологів (м.Харків,1994); конференції молодих учених УГУЛ (м.Харків, 1994); конференції “Нейрогуморальні розлади у осіб молодого віку (м.Харків, 1994); міській конференції молодих учених (м.Харків, 1995); Українській конференції “Актуальні питання дитячої та підліткової ендокринології” (м.Харків, НДІОЗДП, 1995); нараді-семінарі головних лікарів обласних шкірно-венерологічних диспансерів та завідуючих кафедрами шкірних та венеричних хвороб (м.Харків, 1995); науково-практичній конференції, присвяченій 75-річчю Української Фармацевтичної академії “Досягнення сучасної фармації - в медичну практику” (м.Харків, 1996).

Публікації. З теми дисертації опубліковано 12 друкованих праць, в т.ч. 1 інформаційний лист, і подано дві заявки на винахід.

Зв'язок з основним планом науково-дослідних робіт. Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи

№01.02.04/121-93 “Розробка та впровадження комбінованих мазей з триамцинолону ацетонідом для лікування запальних захворювань у дерматології (виконувана в рамках ДКНТ № держреєстрації 0195V006278).

Декларація особистого внеску дисертанта. Дисертант є співавтором розробленої мазі “Тримістин”. Дисертантом самостійно проведено аналіз літературних даних, зроблено необхідні висновки, розроблено та запропоновано практичні рекомендації. Автором здійснено експериментальне вивчення розробленої мазі на тваринах та клініко-лабораторні обстеження і динамічне спостереження 112 хворих на хронічні поширені дерматози, яких лікували цією маззю. Самостійно проводилися забір та підготовка матеріалів для гістологічних, гормональних досліджень. Значну частину лабораторних досліджень виконано за участю автора. Дисертант брала безпосередню участь у розробці комплексно-послідовного методу лікування хронічних поширених дерматозів, в оцінці терапевтичної ефективності, проведенні статистичної обробки.

Основні положення, що виносяться на захист.

1. Комбінована кортикостероїдна мазь “Тримістин” має виражену протизапальну, антибактеріальну та фунгіцидну дію, є високоефективним засобом зовнішньої терапії хронічних та поширених дерматозів (алергодерматози, псоріаз тощо).
2. Запропонована мазева основа потенціює дію триамцинолону ацетоніду і забезпечує підтримання достатньої його концентрації у шкірі, при цьому рівень кортизолу у плазмі крові не виходить за межі норми.
3. Мазь “Тримістин” має переваги перед аналогами “Синафлан” та “Лоринден С” - висока терапевтична ефективність у сполученні з можливістю використання її в гострому періоді, а також

при дерматозах, ускладнених піококовою та дріжджевою інфекціями.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 128 сторінках машинопису і складається із вступу, огляду літератури, описання матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, заключення, висновків, списку опрацьованої літератури, що містить 121 вітчизняних та 51 зарубіжних джерел, а також містить 16 таблиць і 20 рисунків.

ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Об'єкти та методи дослідження. Об'єктом дослідження були піддослідні тварини (морські свинки - 56, шури - 36); 112 хворих на хронічні поширені дерматози (алергодерматози - 78 чоловік, псоріаз - 11 та інші дерматози - 23), жінок було - 61 (54,5%), чоловіків - 51 (45,5%), віком від 10 до 78 років, які перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у клініці УНДДіВ, кров хворих (плазма та сироватка), сеча, біоптати тварин (40); здорові особи (контрольна група - 20 чоловік).

Усі пацієнти обстежувалися за допомогою клінічних, біохімічних, гормональних методів дослідження.

Клініко-біологічні показники визначали за допомогою уніфікованих біохімічних методів: загальний білок сироватки за біуретовою реакцією, білірубін та його фракції - колориметричним діазометодом, глюкозу цільної крові - ортотолуїдиновим методом, активність трансфераз у сироватці крові встановлювали колориметричним динітрофенілгідразиним методом (у системі СІ) [Й.Тодоров, 1968].

Паралельно із загальноприйнятими лабораторними дослідженнями визначали такі показники: стану клітинного імунітету, методом спонтанного розеткоутворення за загальноприйнятими методиками

[Р.В.Петров із співавт., 1984], рівень сироваточних імуноглобулінів (Ig G, A, M, E імуноферментним методом [Д.Кетті, 1991], вміст кортизолу у плазмі крові - радіоімунологічним методом із застосуванням стандартного набору реактивів СТЕРОН-К125 I-M (Інститут біоорганічної хімії, Беларусь), радіометрію проб проводили на спектрометрі "Гамма NZ-322" (Угорщина); вміст-17-кетостероїдів (17-КС) - уніфікованим методом за кольоровою реакцією з метадинітробензолом у добовій сечі [В.В.Меншиков із співавт., 1987]; вміст 17-оксикетостероїдів (17-ОКС) у добовій сечі - за реакцією з фенілгідразиниовим реактивом після ферментативного гідролізу [В.В.Меншиков із співавт., 1987], кількісний вміст трімацинолону ацетоніду у шкірі щурів — методом високоефективної рідинної хроматографії на рідинному хроматографі "Міліхром-4" [Н.Н.Дементьєва, 1979].

Величину інгібуючого ефекту розраховували за ступенем інгібування приросту набряку стопи щурів на електронному плетизмометрі мод. 7150 (Італія) до і через 24 години після введення аеросилу на піку набрякової реакції.

Матеріалом морфологічного дослідження стали біоптати шкіри 40 морських свинок. Гістоморфологічне вивчення проводили за допомогою звичайних гістологічних методів.

Бактеріологічні дослідження у хворих здійснювали до та після лікування. Флору визначали за загальноприйнятими методиками [М.О.Біргер, 1982]. Антимікробні властивості (антибактеріальні та антифунгальні) досліджували методом серійних розведень із визначенням мінімальних подавляючих концентрацій та мінімальних бактерицидних концентрацій, а також методом дифузії в агар (метод "колодязів") [Б.М.Даценко та ін., 1989].

Здобуті при дослідженнях результати оброблялися статистично. Обробка результатів вимірювання виконувалася за допомогою

стандартного пакету прикладних програм Microsoft Excel 5 на ПЕОМ. Обчислено значення арифметичного, середнього квадратичного відхилення, помилки визначення середньої арифметичної, коефіцієнт варіації, рівень вірогідності відмінностей порівнюваних групових середніх за допомогою t-критерію Фішера-Стьюдента [В.К.Кузнецов, 1978].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

При визначенні протизапальної дії на моделі аеросильного набряку було встановлено, що вираженість набряку у щурів, яких лікували маззю “Тримістин” (інгібуючий ефект - 62,4%) у 2,5 раза менша, ніж у контрольних тварин, і ефективніша, ніж при лікуванні маззю “Лоринден С” (інгібуючий ефект - 57,0%).

Як виявилось в результаті оцінки терапевтичної ефективності в експерименті на тваринах, розв’язання ДНХБ-дерматиту при застосуванні мазей “Тримістин”, “Синафлан”, “Лоринден С” настало відповідно на 9-й, 13-й та 11-й день. У всіх тварин у міру клінічного розв’язання з вогнища ураження було взято матеріал для патогістологічного вивчення. При взятті біопсії було встановлено, що застосування мазі “Синафлан” - у 20%, мазі “Лоринден С” - у 75% спричинило підфасціальний набряк, телеангіектазії, а також згодом у місці взяття біопсії - сильну кровоточивість. Подібних ускладнень не відзначалося у разі використання досліджуваної мазі “Тримістин”.

Паралельно з вишеописаним експериментом було проведено дублюючий - для взяття біопсії на 7-у добу випробування одночасно у тварин усіх груп для порівняльної оцінки терапевтичної ефективності трьох мазей. Спостереження за розв’язанням ДНХБ-

дерматиту у морських свинок, яким призначали мазі “Тримістин”, Синафлан” та “Лоринден С”, виявили максимальні відновні властивості у “Тримістину”, про що свідчить практично повна епітелізація ерозій, відновлення нормального кровотоку і проникності капілярів, залишкові елементи набряку сполучної тканини, відсутність клітинного елемента запалення, повне відновлення колагенових та еластичних волокон.

Експериментальне вивчення показало, що алергічних властивостей та місцеподразнюючої дії розроблена мазь “Тримістин” не має.

У 20 хворих на поширені дерматози було визначено спектр мікробної флори: *Staphylococcus aureus* - 60%, *Streptococcus hemolyticus* - 15%, *Staphylococcus Epidermalis* - 15%, *Proteus vulgaris* - 5%; після лікування - не було росту - 65%, *Staphylococcus Epidermalis* - 35%.

Антимікробні властивості мазі “Тримістин”, наведені в табл.1, свідчать про те, що мазь має необхідний спектр бактеріостатичної та фунгістатичної дії, яка необхідна для запобігання інфекційним ускладненням при лікуванні алергодерматозів, а також у терапії мікробної екземи та піодермій.

Таблиця 1

Антимікробна активність мазі “Тримістин”

Штам	Зони затримання росту, мм	
	Мазь “Тримістин”	Мазь “Лоринден С”
<i>St. aureus</i> 25923	16±1,9	10±0,8 (p < 0,05)
<i>Strept.hemolyticus</i> 25922	14±1,1	10±0,1 (p < 0,05)
<i>Pr. vulgaris</i> 4636	14±2,3	рост
<i>C. albicans</i> 187	18±1,4	10±0,2(p < 0,01)
n = 6		

p - вірогідність щодо мазі “Тримістин”

Як видно з табл.1, за антимікробною активністю мазь “Тримістин” перевершує зарубіжний аналог - мазь “Лоринден С”, яка також містить комбінацію глюкокортикостероїду (0,2 мг флуметазону півалату) з антисептиком (30 мг йодхлоргідроксидініну).

Триамцинолону ацетонід визначали у шкірі щурів при одноразовому нанесенні мазі на її поверхню в дозі 1,25 мг/100 г маси тварини. Експерименти показали, що при нанесенні мазі “Тримістин” на поверхню шкіри щурів триамцинолону ацетоніду позначався у зразках тканини від 1 до 6 годин з моменту нанесення препарату і зникав на 8-му годину (табл.2). У плазмі крові щурів триамцинолону ацетонід не виявлявся в усьому досліджуваному інтервалі часу, що відповідає даним літератури щодо біодоступності кортикостероїдів, які містять у молекулі фтор, при нашкірному застосуванні [В.М.Грецький із співавт., 1981].

Таблиця 2

Рівень триамцинолону ацетоніду у тканині шкіри щурів (мкг/г)
(доза 1,25 мг/100 г)

№№ пп	Концентрація триамцинолону ацетоніду у шкірі через (годин)				
	1	2	4	6	8
1	0,13	0,17	0,21	0,12	0
2	0,18	0,03	0,04	0,09	0
3	0,09	0,19	0,13	0,10	0
4	0,1	0,08	0,11	0,08	0
5	0,27	0,12	0,08	0,21	0
х	0,154	0,12	0,114	0,12	0

Таким чином, триамцинолону ацетонід вивільняється з мазі “Тримістин” та всмоктується у шкіру, що є основною передумовою для виявлення його специфічної дії при місцевому застосуванні. У той самий час препарат не виявляється у крові, що дає змогу припустити

відсутність побічних системних ефектів від використання мазі “Тримістин”. Слід зазначити, що таке припущення стосується загальноприйнятих дозировок для мазей з глюкокортикостероїдами.

Нами було досліджено зміну концентрації кортизолу у плазмі крові при нанесенні мазі “Тримістин” на шкіру здорової людини. При одноразовому нанесенні 10 г мазі “Тримістин” (із розрахунку 2,5 мг триамцинолону ацетоніду на 90% шкірного покриву) на шкіру здорової людини вагою 60 кг здійснювався забір крові до нанесення мазі на шкірні покриви, потім після нанесення через 1, 2, 3, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72 години. Концентрація кортизолу у плазмі крові протягом зазначеного часу відповідала коливанням від 350 до 720 нмоль/л. Аналізуючи здобуті дані, можна дійти висновку про те, що розроблена мазь “Тримістин” не спричиняє підвищення кортизолу у плазмі крові.

Таким чином, доклінічні дослідження довели специфічну ефективність “Тримістину”, а також відсутність його негативного впливу на організм піддослідних тварин. У зв'язку з цим Фармакологічний комітет МОЗ України дав дозвіл на клінічні випробування (протокол №2 від 24.02.94) мазі “Тримістин”.

Терапевтичну ефективність вивчено у процесі лікування 112 хворих, з яких 69,7% склали хворі на алергодерматози (істинна екзема - 25,0%, мікробна екзема - 17,0%, мікотична екзема - 4,5%, atopічний дерматит - 15,2%, контактний дерматит - 2,7%, алергічний дерматит - 5,3%), 9,8% на псоріаз, 20,5% - решту патологій (парапсоріаз, себореїний дерматит, дерматит Дюрінга, вульгарний пухирник, лімфома, червоний плоский лишай, свербіць Гайда, багатоформна ексудативна еритема, алопеція, пізня шкірна порфірія, токсикодермія, дискоїдний червоний вовчак, фотодерматит, бульозний епідермоліз).

В усіх хворих були яскраво позначені гострозапальні прояви захворювань, із вираженим ексудативним компонентом. Серед спостережуваних нами хворих жінок було 61, чоловіків - 51, віком від 10 до 78 років. Таким чином, як серед чоловіків, так і серед жінок переважали пацієнти, що перебували в активному трудовому віці - 86 чоловіка (76,8%).

Імунологічні показники, що характеризують функціональний стан специфічної реактивності організму, досліджували у 41 хворого на алергодерматози, з них 18 (43,9%) чоловіків і 23 (56,1%) жінки віком від 10 до 78 років.

Проведений аналіз стану клітинного імунітету у обстежуваних хворих у період гострих клінічних проявів дав змогу виявити зміни в імунному статусі, які виражаються вірогідним зниженням відносного числа лімфоцитів, абсолютного числа Т-РУК, а також Т-супресорів щодо контрольної групи (відповідно $26,5 \pm 1,08$ проти $33,9 \pm 1,3\%$, $p < 0,001$; $0,87 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ проти $1,05 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$; $14,9 \pm 1,95\%$ проти $21,3 \pm 0,9\%$, $p < 0,01$). Абсолютне число лейкоцитів та відносне число Т-РУК у обстежених хворих суттєво не відрізнялося від тих самих значень у здорових осіб. Позначалися тенденція до підвищення абсолютного числа В-РУК ($0,26 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ проти $0,21 \pm 0,003 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,1$) та статистичне підвищення відносного числа В-РУК ($13,9 \pm 1,5\%$ щодо $10,6 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$). Індекс співвідношення T_x/T_c , який є інформативним показником стану Т-клітинного імунітету у обстежених нами хворих, був значною мірою підвищений ($8,25 \pm 2,08$ щодо $1,5 \pm 0,02$, $p < 0,01$).

Дослідження показників гуморального імунітету показали, що у обстежених хворих відзначається вірогідне зниження вмісту Ig G у порівнянні з контрольною групою ($10,18 \pm 0,61$ г/л щодо $11,50 \pm 0,50$ г/л, $p < 0,05$), а також статистично значуще підвищення

вмісту Ig A і M (відповідно $2,49 \pm 0,14$ г/л щодо $1,90 \pm 0,08$ г/л, $p < 0,001$; $1,45 \pm 0,10$ г/л щодо $1,15 \pm 0,06$ г/л, $p < 0,01$). Вміст сироваткового Ig E коливався в широкому діапазоні від 31 до 7212 кЕ/л, при цьому середнє його значення становило $1006,7 \pm 247,5$ кЕ/л, що перевищує показник у контрольній групі ($40,3 \pm 10,3$ кЕ/л, $p < 0,001$).

Таким чином, у обстежених хворих спостерігаються виражені порушення імунного статусу, які характеризуються дефіцитом Т-лімфоцитів, дисбалансом хелперної та супресорної субпопуляцій, дисімуноглобулінемією.

Ступінь вираженості різних порушень імунного статусу корелювала з давністю захворювання, поширеністю патологічного процесу та віком хворих.

Для визначення впливу комбінованої кортикостероїдної мазі "Тримістин" на функціональний стан кори надниркових залоз нами було проведено визначення плазмокортизолу у 17 хворих на алергодерматози до та після лікування, з них - 7 чоловіків, 10 жінок. Вивчення динаміки 17-КС і 17-ОКС у добовій сечі було здійснено у 15 хворих на алергодерматози, з них чоловіків - 7, жінок - 8.

Комплексний метод лікування хворих на хронічні поширені дерматози включав як загальну, так і зовнішню терапію. Загальна терапія застосовувала гіпосенсибілізуючі засоби, антигістамінні препарати, засоби, що поліпшують мікроциркуляцію, седативні препарати і за показаннями симптоматичні призначення з урахуванням виявленої супровідної патології. Поряд із загальним лікуванням для зовнішньої терапії ми вживали розроблену нами кортикостероїдну мазь "Тримістин", що містить 0,025% триамцинолонову ацетоніду та 0,5% мірамістину на гідрофільній основі.

Купування гострозапальних процесів у хворих, які отримували комплексну терапію, наставало на 5-й день у 17,9%, на 10-й - у

38,4%, на 18-20-й - у 43,7%. Клінічну ремісію зазначено у 63,4%, значне поліпшення - 35,7%.

У хворих на псоріаз гострозапальні явища, ексудативний компонент купувалися, в основному, на 7-9-у добу, надалі ми застосували традиційні зовнішні засоби. А хворим на алергодерматози при ліхенізації (після купування ексудативних проявів) призначали фонорез із розробленою маззю.

Слід зазначити, що переносність мазі "Тримістин" була у всіх хворих доброю, у процесі її використання для зовнішньої терапії не спостерігалось алергічних реакцій.

Вивчення динаміки загальноклінічних показників (крові, сечі та ін.), проведене у всіх хворих, які отримали зовнішню терапію маззю "Тримістин", патологічних змін не виявило.

Аналіз імунограм хворих на хронічні дерматози після комплексного лікування із застосуванням мазі "Тримістин" показав статистично значущі зміни до нормалізації зазначених показників.

Вміст абсолютного та відносного числа лімфоцитів, абсолютного числа Т-РУК вірогідно збільшився щодо показників до лікування. Так, після лікування відносне число лімфоцитів $32,8 \pm 1,83\%$ зросло в порівнянні з $26,5 \pm 1,08\%$, до лікування ($p < 0,001$); абсолютне число лімфоцитів має тенденцію до збільшення ($1,96 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$ у порівнянні з $1,63 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,05$). Вміст абсолютного та відносного числа В-РУК знижується - відповідно $0,18 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ у порівнянні з $0,26 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ до лікування ($p < 0,01$), $9,83 \pm 0,80\%$ у порівнянні з $13,9 \pm 1,5\%$ ($p < 0,01$), а також вміст Т-хелперів - $44,9 \pm 3,10\%$ відповідно з $46,9 \pm 2,7$ до лікування ($p < 0,01$). Вірогідно збільшився вміст Т-супресорів - $17,9 \pm 2,69\%$ у порівнянні з $14,9 \pm 1,95\%$ до лікування ($p < 0,01$).

Відзначається вірогідне зниження імунорегуляторного індексу

($4,10 \pm 0,75$ після лікування і $8,25 \pm 2,08$ до лікування, $p < 0,05$), проте цей показник не досягає рівня контролю ($1,5 \pm 0,2$, $p < 0,001$).

Динаміка показників абсолютного числа лейкоцитів, відносного числа Т-РУК та вмісту активних Т-РУК суттєво не відрізнялася від показників здорових осіб.

Аналіз динаміки показників гуморального імунітету свідчить, що вміст Ig G, A, M після лікування вірогідно нормалізується: вміст Ig G - $12,06 \pm 0,6$ г/л щодо періоду до лікування - $10,18 \pm 0,61$ г/л ($p < 0,01$); Ig A - $2,11 \pm 0,16$ і $2,49 \pm 0,14$ г/л ($p < 0,01$); Ig M - $11,14 \pm 0,06$ і $1,45 \pm 0,10$ г/л ($p < 0,01$) відповідно. Дані показники після лікування стали статистично нерозрізнені порівняно з такими у здорових осіб. Вміст Ig E після лікування знизився $825,4 \pm 171,8$ у порівнянні з $1006,7 \pm 247,5$ кЕ/л до лікування ($p < 0,001$), проте не досяг показників здорових осіб.

Отже, все вищезазначене дозволяє дійти висновку про те, що розроблена мазь "Тримістин" не справляє негативного впливу на стан імунної системи. У той самий час включення її в терапевтичний комплекс дає змогу нормалізувати ряд вихідних порушень імунного статусу.

Динаміку показників, що характеризують стан кори надниркових залоз у хворих, які отримували в комплексній терапії мазь "Тримістин", наведено на рис. 1, 2, 3.

Таким чином, було встановлено, що зовнішня терапія комбінованою кортикостероїдною маззю "Тримістин" не спричиняє вірогідних відмінностей у даних показниках. При цьому, показники 17-КС коливаються в діапазоні до лікування $38,55 \pm 3,93$, після - $33,74 \pm 3,60$ мкмоль/доб. (рис.1), показники 17-ОКС до лікування - $11,40 \pm 1,76$, після лікування - $10,80 \pm 1,95$ мкмоль/доб. (рис. 2), показники плазмокортизолу до лікування - $453 \pm 49,42$, після лікування - $413 \pm 35,44$ нмоль/л (рис. 3). Зазначені величини відповідають нормальним значенням показників.

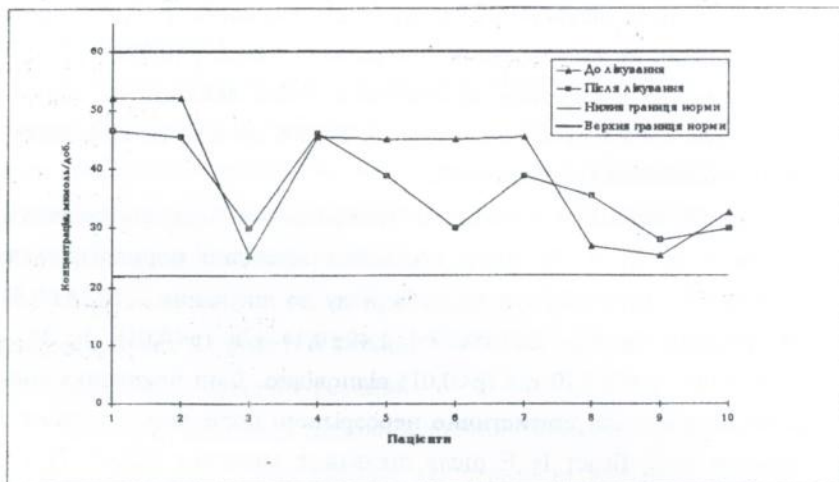


Рис. 1. Вміст 17-КС у хворих, які отримували комплексну терапію з маззю "Тримістин".

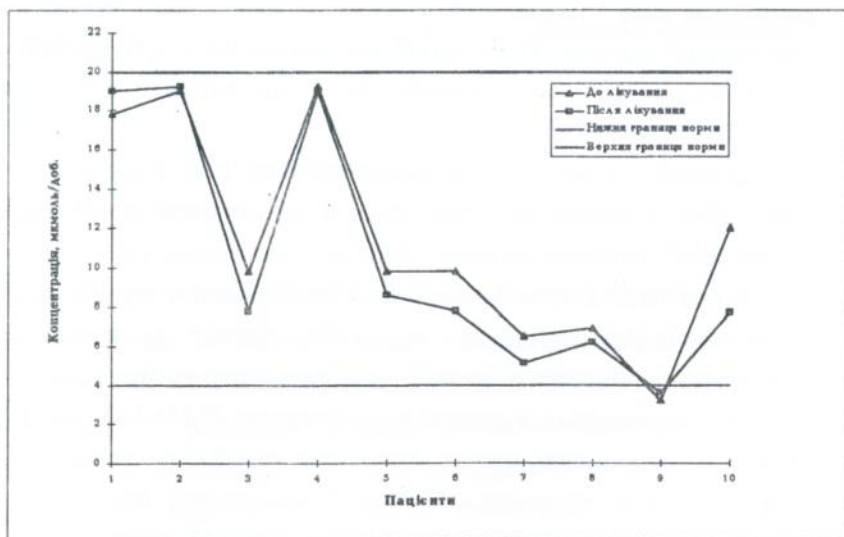


Рис. 2. Вміст 17-ОКС у хворих, які отримували комплексну терапію з маззю "Тримістин".

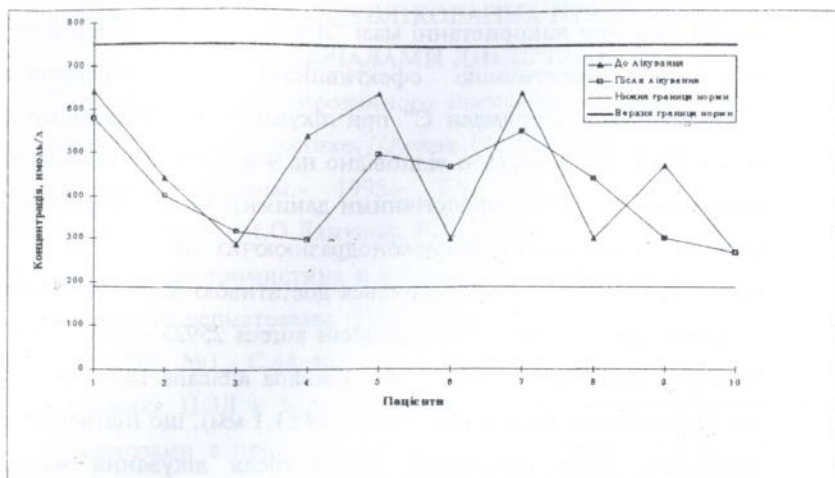


Рис. 3. Вміст кортизолу в плазмі крові у хворих, які отримували комплексну терапію з маззю “Тримістин”.

Наші спостереження показали, що знов розроблена комбінована кортикостероїдна мазь “Тримістин” забезпечує виражений терапевтичний ефект. За клінічними спостереженнями, динамікою клініко-біохімічних, імунологічних показників, а також за вмістом 17-КС, 17-ОКС, плазмокортисолу було встановлено відсутність негативної загальної реакції організму; переносність лікування була доброю, побічних явищ не відзначено.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено раціональний склад комбінованої мазі “Тримістин” для зовнішнього лікування хронічних та поширених дерматозів, що містить як діючі речовини 0,025% триамцінолону ацетонід та 0,5% мірамістину на гідрофільній гелювій основі.
2. Експериментально доведено, що інгібуючий ефект на моделі аеросильного набряку при застосуванні мазі “Тримістин” (62,4%)

вищий, ніж при використанні мазі “Лоринден С” (57,0%), а також за терапевтичною ефективністю вона перевершує “Синафлан” та “Лоринден С” при лікуванні ДНХБ-дерматиту, розв’язання якого настало відповідно на 9-й, 13-й, 11-й день (за клінічними та гістоморфологічними даними); мазь “Тримістин” не чинить алергічних та місцевопоздражуючих дій.

3. Мазь “Тримістин” характеризується достатньою бактерицидною та фунгіцидною діями (*Staphylococcus aureus* 25923 - $16 \pm 1,9$ мм, *Proteus vulgaris* 4636 - $14 \pm 2,3$ мм, *Candida albicans* 187 - $18 \pm 1,4$ мм, *Streptococcus hemolyticus* 25922 - $14 \pm 1,1$ мм), що підтверджує відсутність росту патогенної флори після лікування маззю “Тримістин” хворих на хронічні дерматози (до лікування *Staphylococcus aureus* - 60%, *Streptococcus hemolyticus* - 15%, *Staphylococcus epidermalis* - 15%, *Proteus vulgaris* - 5%).
4. Мазева основа забезпечує смоктування триамцинолону ацетоніду у шкіру шурів та підтримує його концентрацію протягом 6 годин, при цьому у крові цієї речовини не виявляється. Концентрація плазмокортизолу визначалася протягом 72 годин у межах 350-720 нмоль/л при одноразовому нанесенні 10 г мазі на шкіру здорової людини.
5. Розроблений метод комплексної терапії із застосуванням мазі “Тримістин” дозволяє досягти клінічної ремісії у 63,4% хворих на хронічні дерматози і значного поліпшення - у 35,7%.
6. Настання клінічної ремісії шкірного процесу супроводилося нормалізацією більшості показників функціонального стану організму хворих.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА МАТЕРІАЛАМИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Применение комбинированного препарата мирамистин в дерматологической практике //Архив клинической и экспериментальной медицины.- 1995.- Т.4, №1.- С.60-63. (співавт. Я.Ф.Кутасевич, М.О.Ляпунов, В.М.Волкославська та ін.).
2. Применение тримистина в комплексной терапии больных хроническими дерматозами //Информационный бюллетень.- Харьков, 1995.- №1.- С.44-46.
3. Динамика ПОЛ у больных хроническими распространенными дерматозами в процессе лечения //Актуальные вопросы медицины и биологии (сборник статей).- Днепропетровск, 1995.- Вып.6.- С.115. (співавт. І.О.Олійник, І.О.П'ятикоп та ін.).
4. Динамика плазмокортизола при применении комбинированной мази тримистин у больных алергодерматозами //Актуальные вопросы медицины и биологии (сборник статей).- Днепропетровск, 1995.Вып.6.- С.128.
5. Экспериментальное изучение комбинированной мази, содержащей триамцинолона ацетонид и катионный антисептик //Тез. докл. областной научно-практ. конф. дермато-венерологов "Актуальные вопросы дерматологии и венерологии".- Харьков, 1994.- С.32.
6. Наружная терапия хронических дерматозов комбинированным кортикостероидным кремом с фосфатидами //Актуальные вопросы дерматовенерологии.- Днепропетровск-Хмельницкий, 1996.- С.101. (співавт. Я.Ф.Кутасевич, М.О.Ляпунов).
7. Динамика индуцированной биохемилюминесценции сыворотки крови у больных распространенными дерматозами в процессе терапии //Тез. докл. конференции ученых Украинского института усовершенствования врачей "Актуальные проблемы клини-

- ческой медицины Харькова” .Харьков, 1994.- С.39. (співавт. І.О.Олійник, І.О.П’ятикоп та ін.).
8. Динамика показателей иммунного статуса у больных атопическим дерматитом при применении нового комбинированного препарата для наружной терапии //Тез. докл. конференции на тему: “Нейро-гуморальные расстройства у лиц молодого возраста”. Харьков, 1994.- С.34. (співавт. Е.М.Солощенко, О.П.Безугла).
 9. Терапевтическая эффективность при применении новой комбинированной мази тримистин у больных атопическим дерматитом //Тез. докл. конференции на тему: “Нейро-гуморальные расстройства у лиц молодого возраста”.- Харьков, 1994.- С.35.
 10. Динамика показателей функционального состояния коры надпочечников у больных, получавших разработанную кортикостероидную комбинированную мазь тримистин //Тез. докл. Украинской конференции на тему: “Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии”.- Харьков, 1995.- С.80.
 11. Новые комбинированные кортикостероидные препараты для наружного лечения хронических дерматозов //Матеріали науково-практичної конф., присвяченої 75-річчю Української Фармацевтичної академії “Досягнення сучасної фармації - в медичну практику”.- Харьков, 1996.- Т.2.- С.307-308. (співавт. Я.Ф.Кутасевич, М.О.Ляпунов).
 12. Основы для мазей и суппозиторий. (Пріоритетна довідка №96062333 від 13 червня 1996 року).
 13. Спосіб лікування мікозів стоп за допомогою мазі мірамістину 0,5%. (Пріоритетна довідка №96010264 від 23 січня 1996 року).
 14. Комплексный метод лечения хронических дерматозов с применением комбинированной кортикостероидной мази тримистин: Информационное письмо.- Харьков, 1996.- 2с.

АННОТАЦИЯ

Маштакова И.А. Клинико-экспериментальная оценка комбинированной кортикостероидной мази "Тримистин" в наружной терапии больных хроническими дерматозами.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 - кожные и венерические болезни. Харьков, 1996.

Разработана высокоэффективная комбинированная кортикостероидная мазь "Тримистин". Экспериментально доказано отсутствие аллергизирующего, местнораздражающего свойств и установлено противовоспалительное, антиаллергическое, антимикробное действия. Мазь "Тримистин" является высокоэффективным средством лечения хронических дерматозов.

ABSTRACT

Mashtakova I.A. The clinical and experimental evaluation of the combine corticosteroid ointment "Trimistin" for external application in therapy of chronic dermatoses.

Thesis for the Candidate of Medical Science Degree in speciality 14.01.19. - Skin and Veneral Diseases. Ukrainian Research Institute for Dermatology and Venerology. Kharkov, 1996.

New high-effective combine corticosteroid ointment "Trimistin" was elaborated. The absent of the local irritation and the allergic properties has been proved by the experimental; the antiphlogistic, antiallergic, antihistaminic and antimicrobial actions has been estimated. Ointment "Trimistin" is higheffective specimen for the treatment of the chronic dermatoses.

Ключові слова: комбінована кортикостероїдна мазь, триамцинолону ацетонід, мірамістин, зовнішня терапія, поширені дерматози.

43 E 689

АВ 36.156

Підписано до друку 15.11.96 р. Формат 60x84/16. Друк. арк.1.0.
Тир. 100. ТОО "Лібра", м. Харків, вул. Чернишевського, 41.