

Выводы Пилотного Исследования, влияния использования крема

Меланил (Melanil[®]), компании КАТАЛИСИС С.Л. (CATALYSIS, S. L.) Мадрид,

у пациентов, страдающих хлоазмой или мелазмой и другими видами пигментных заболеваний, как лентиго солнечное или лентиго старческое (lentigo solaris or lentigo senilis) с локализацией в области лица, шеи и линии декольте

Итоговый отчет

Главный исследователь: Кандидат Наук Др. Хана Зеленкова (Dr. Hana Zelenková, Ph.D.)

Предоставлен: Кандидат Наук Др. Хана Зеленкова (Dr. Hana Zelenková, Ph.D.)

Кому: компании КАТАЛИСИС С.Л. (CATALYSIS, S. L.) Мадрид

Свидник, Ноябрь 2008

Пигментация кожи

Цвет кожи человека определяется генами, меланином и воздействием УФ лучей. Меланин защищает базальный слой эпидермиса. В сущности, мы проводим различие между двумя видами меланина: темно-коричневого до черного эумеланина, и феомеланина, который может быть желтого, коричневого, красного цвета или с содержанием некоторого количества зеленовато-желтого цвета. Другие пигменты в теле человека содержат гемоглобин и каротин.

Биохимический состав меланогенеза основан на каталитической активности тирозиназы → тирозина → L-дигидроксифенилаланина → допахинона. Последовательность окислительных реакций приводит к образованию хинона, и в результате пигмента.

Разумеется, также существуют внешние условия, которые влияют на меланогенез, где особо важную роль играет солнце. Ультрафиолетовые лучи спектра А и В вызывают окислительный стресс, что приводит к воспалительной реакции, которая, в свою очередь вызывает выработку цитокинов, что является сигналом для стимуляции механизма пигментации. Способность нашей кожи приобретать солнечный загар индивидуален и сильно зависит от фототипа кожи (I – IV, при этом фототип кожи V – VI представлен этнической группой с темной кожей)

Аномалии в пигментации могут быть поделены на группы с **гиперпигментацией** и **гипопигментацией**. Оба изменения в пигментации могут быть наследственными либо приобретенными.

Различного рода механизмы влияют на приобретение пигментных пятен, такие как физическое воздействие (УФ лучи, травма, болезни и т.д.). **Все случаи требуют использования конкретного терапевтического подхода, частью которой всегда должна быть профилактика и повышенная информированность среди больных.**

Гиперпигментация – Основная информация

На протяжении многих лет, побочное воздействие УФ облучения всегда находилось в центре внимания медицинского сообщества. На переднем плане стоит разработка и производство солнцезащитных кремов, в соответствии с современными знаниями в области влияния УФ облучения. Была разработана подробная концепция по защите кожи, которая не забыла упомянуть защиту на клеточном уровне (ВЮprotection® (СВР)). Существуют подробные клинические характеристики, относящиеся к **гиперпигментации**. Огромная группа пациентов, приходящая на прием к дерматологам, состоит из тех, имеющих нежелательные изменения в пигменте кожи лица.

Лентиго (лентиго солнечное или лентиго старческое) образуется под влиянием солнца, но также, является одним из основных проявлений старения. Клинически, лентиго проявляется в виде коричневых пятен до 3 см в диаметре, образуется в незащищенных от солнца областях кожи, как например, на лице, но также в местах залысин, на голове у мужчин. Например, у молодых людей пятна образуются в результате солнечного дерматита. У пожилых пациентов пятна образуются в результате постоянного солнечного воздействия.

Проявлением гиперпигментации является появление различной степени **веснушек** не только на лице, но и на других частях тела, а также **пигментный невус**.

Мелазма (хлоазма) появляется, в основном, в результате гормональных изменений (прием противозачаточных средств, беременность) или в силу генетического фактора. Обычно, такого рода проявления достаточно распространенные, имеют неправильную форму, неоднородные, и имеют тенденцию к увеличению под влиянием солнца.

Встречаются три основных клинических типа мелазмы:

1. **Тип поражения лица** – щеки, кожа над верхней губой, нос и подбородок
2. **Тип поражения щек** – только щеки и нос
3. **Тип поражения челюсти** – район нижнечелюстного нерва

Клиническая оценка

Помимо клинической оценки гиперпигментации терапевтом, гистологического и дерматологического исследования, можно применить лампу Вуда, очень практичная и удобная в использовании, которую можно найти в любом отделении дерматологии. В практике мы различаем четыре типа пигментных пятен, опознаваемые при освещении Лампой Вуда.

Наблюдения отложений меланина при помощи лампы Вуда, можно хорошо сопоставлять с гистологическими анализами.

Необходимо учитывать основные типы гиперпигментации, которые представлены ниже:

1. **Эпидермальный тип**- гиперпигментация, в основном светло-коричневого цвета, наблюдаемая при освещении лампой Вуда
2. **Дермальный тип** – гиперпигментация пепельно-серого цвета, выделяемые при освещении лампой Вуда.
3. **Комбинированный тип** – в основном темно-коричневого цвета, при освещении лампой Вуда.

В вышеупомянутых фототипах кожи V-VI, поражения заметны при дневном свете, но исчезают при освещении лампой Вуда!!!

Что касается гистопатологии гиперпигментации, мы **различаем два типа пигментных пятен:**

- A. **Эпидермальный тип** – отложения меланина преимущественно локализованы в базальном и над базальном слоях эпидермиса
- B. **Дермальный тип** – с макрофагами, содержащих меланин в дерме

Лечение

Лечение гиперпигментации является длительным и тяжелым процессом, обычно с применением консервативных методов лечения, в которых мы в основном различаем физические и химические методы лечения. Один из популярных хирургических методов лечения включает **криотерапию**, но у некоторых чувствительных пациентов его применение ведет к риску получения противоположного результата, а именно постоянной депигментации обработанных участков.

Можно достигнуть хороших результатов принимая **различные таблетки** (поверхностного действия, средней глубины действия, глубокого действия), содержащие, например, фенол, трихлоруксусную кислоту (30% трихлоруксусная кислота, однако, также возможен риск гиперпигментации после перенесенного воспалительного процесса!), 50 – 70% гликолиевую кислоту, другие альфа-гидроксикислоты, салициловую кислоту, или липоевую кислоту.

У многих пациентов хорошие результаты достигаются с помощью **микродемабразии, дермабразии, лазерной обработки**, (в последнее время, лазерная обработка широко используется, а методика лечения тщательно разработана, однако, лазерное лечение является наиболее дорогостоящим) или **комбинированным лечением**.

Средства местного применения по-прежнему очень популярны, в том числе **мази, кремы, гели и лосьоны**, однако, такого рода лечение является длительным, требует денежных затрат и не всегда оказывает значительный эффект. Первые результаты заметны только после 4-5 недель постоянного нанесения два раза в день. Более того, во многих случаях, неизбежно объединение лечения с использованием крема с высоким солнцезащитным фактором на протяжении всего года, поскольку лица с гиперпигментацией показывают более высокую чувствительность к УФ лучам.

Компоненты для депигментации, используемые в средствах местного применения, включают **производные гидрохинона** (использование гидрохинона запрещено в Словакии и Чешской республиках), производные гидрохинона растительного происхождения, как экстракт Арбутина – Медвежьих ушек. Другие известные средства состоят из комбинирования гидрохинона и **ретиноидов, кортикостероидов, ингибиторов тирозиназы, стабилизированного витамина С, экстракта медвежьих ушек, Глицирризиновой кислоты, Экстракта шелковицы белой - пропилен гликоль, и новейшего тренда - руцинола.**

Эффект от средств местного применения оценивается объективными методами при помощи клинических испытаний (применение дерматоскопии, гистологического исследования до и после нанесения тестируемого препарата, исследование лампой Вуда и колориметрия)

Так как гиперпигментированные пятна, появляющаяся на лице, часто считаются «косметическим» нежелательным изменением внешности у женщин всего мира и всех возрастов, поэтому каждый продукт способный устранить эти изменения легко, недорого и элегантно будет приветствоваться всегда.

В период с 1 февраля 2007г по 30 ноября 2007г, ДОСТ Частное Отделение дерматовенерологии, г. Свидник в Словакии, проводили пилотное испытание применения средства местного назначения - крема Меланил (Melanil®) компании "Каталисис, С. Л.", Мадрид у женщин, страдающих гиперпигментацией хлоазмы – по типу мелазмы или лентиго солнечной, с локализацией лица, шеи и линии декольте. В целях испытания, предпочтение отдавалось пациенткам с более обширными проявлениями вышеупомянутых признаков.

Материалы и методы:

Цент по проведению испытаний: ДОСТ Свидник

Продолжительность испытания: 10 месяцев: 1 февраля 2007 – 30 Ноября 2007 (применение средств было прервано на 3 летних месяца)

Основной курс лечения: свести к минимуму возможные побочные явления при воздействии УФ лучей, во время испытания все пациенты должны использовать крема с высоким солнцезащитным уровнем

Главный исследователь: Главный врач Кандидат Наук Др. Хана Зеленкова, ДОСТ Свидник

Вид испытания: рандомизированное одностороннее слепое контролируемое испытание типа IV с последующей регистрацией контроля и постоянное привлечение пациентов к испытанию в соответствии с установленными критериями.

Цель испытания: определить эффективность и переносимость применения крема Меланил (Melanil®), продукции компании "Каталисис С.Л.", Мадрид, у женщин, страдающих гиперпигментацией, а именно хлоазмой или мелазмой, или лентиго солнечной, с локализацией лица и оценить различия в переносимости и эффекте депигментации у отдельных пациентов

Диагнозы: гиперпигментация по типу хлоазмы или мелазмы, или лентиго солнечной, с локализацией лица, шеи и линии декольте

Количество пациентов: 24 женщины, все женщины прошли испытание до конца

Средний возраст: 34.2 лет

Страдают гиперпигментацией на протяжении: в среднем 4.2 года

(минимум 1.6 года, максимум 9.5 лет)

Прием противозачаточных средств: перестали принимать как минимум 3 месяца до включения в испытание

Оценка очагового наблюдения: 3 раза у каждого пациента, при привлечении к испытанию и после 4 и 8 недель

Примечание*: 15 пациентов были под наблюдением в течение 3-х месяцев после окончания испытания

Применяемый препарат: Крем Меланил (Melanil[®]) компании Каталисис С.Л. Мадрид

Состав препарата: КРЕМ МЕЛАНИЛ

г / 100г

Вода

Экстракт солодки гладкой –ферменты аспергиллус-
Этоксидигликоль Отбеливающая кислота 10%

Шелковица белая-Пропилен Гликоль Шелковица
белая 10%

Диоксид титана-Диметикон T-Cote 031 10%

Цетил Алкоголь-Глицерил Стеарат-ПЭГ-75 Стеарат-Цетет-20- Стеарет-20 Эмулиум
дельта 8%

Этилгексил Метоксицинномат Парсол МСХ 7,5%

Глицерилдибехенат -Трибехинин-Глицерил бехенил АТО 3%		Компритол 888	
Минеральное масло		Вазелин	3%
Толокнянка обыкновенная		Толокнянка обыкновенная	2%
Керамид 3-Керамид 6II- Керамид 1- Фитосфингозин-			
Холестерин-натрий Лаурил лактилат-Ксантановая смола Influx (концентрат липидов) 2 %			SK-
Алоэ Вера	Алоэ Вера	2 %	
Октилдодецил Миристат (эмомент)		MOD	2%
Изопропил дибензоилметан		Eusolex 8020	1,5%
Феноксиэтанол-Этилгексилглицерин		Euxyl 9010	1%
Ретинил пальмитат		Витамин А	0,3%
Просульфит натрия		Метабисульфит натрия	0,2%
двунатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты 0,1%		двунатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	
Отдушка	Отдушка		0,2%

Другие препараты – солнцезащитные крема Anthelios +60

(гамма Фармацевтической лаборатории La Roche Posay),

Photoderm Max 100

(Фармацевтической лаборатории Биодерма)

Критерии включения в испытание

- Хлоазма – форма мелазмы с локализацией лица

1. Тип поражения лица – щеки, кожа над верхней губой, нос и подбородок

2. Тип поражения щек – только щеки и нос

3. Тип мандибулярного поражения – *нижнечелюстной нерв*

- Стареющая кожа или пораженная кожа на лице, шее и линии декольте лентиго солнечной или старческой
- Статус амбулаторных пациентов
- Возраст: 20 – 55 лет
- Добровольное участие в испытании
- Письменное подтверждение пациентом, заполнение формы
- Разовое участие в испытании

Критерии исключения

Конкретные критерии исключения

- Прием противозачаточных средств
- Аллергия на тестируемый препарат
- Проявления инфекции в результате заболевания (суперинфекция, требующая лечения)
- Иммуносупрессивная терапия
- Рак
- Злокачественная опухоль
- Прием других лекарств/ и /или препаратов при лечении

Общие критерии исключения:

- Употребление Алкоголя и наркотиков
- Употребление обезболивающих средств
- Участие в другом клиническом испытании за предшествующие 30 дней
- Одновременное участие в других клинических испытаниях
- Другие причины, не позволяющие включить пациента в испытание
- Ограниченная способность пациента следовать инструкциям лечения
- Другие физические или психические расстройства, влияющие на план испытания
- Возможный отказ в согласии пациента в принятии участия в испытании, в связи с ненадежностью пациента

Применение: 2 раза в день

Продолжительность: мин. 42 дня, макс 100 дней

Информация о применении: предписываются лечащим врачом, как в устной, так и в письменной форме

Документация: Рабочие протоколы, таблицы

Основной лабораторный отбор: проводится для каждого пациента

Основное исследование: дерматоскопия, лампа Вуда

Фото подтверждение: снятие на фото каждого пациента 2 – 3 раза

Рекомендуемая ежедневная гигиена: не раздражающие лекарственные средства, не влияющие на процесс лечения

Другие медицинские средства: только медицинские средства необходимые для комфортного самочувствия пациента, прием которых назначен по рекомендации другого эксперта-медика.

Оценка терапевтического эффекта врачом: шкала 1 - 4

- 1 отлично, уменьшение пигментации на 80 – 100% и великолепный косметический эффект
- 2 удовлетворительный эстетический и косметический эффект, с уменьшением пигментации на 70%
- 3 незначительные улучшения, с уменьшением пигментации на 30 %
- 4 неудовлетворительное состояние без изменений в пигментации

Оценка терапевтического эффекта пациентами: шкала 1 - 4

- 1 отличный эстетический и косметический эффект без нежелательных явлений
- 2 удовлетворительный косметический эффект
- 3 незначительные улучшения, недостаточно удовлетворительный со стороны пациента
- 4 Неудовлетворительный эффект

Оценка переносимости лечения, проведенные врачом и пациентами: шкала 1 - 4 (1-отлично, 2 – очень хорошо, 3 – хорошо, 4 – непереносимость)

Результаты

Тестируемый препарат крем Меланил (Melanil[®]), компании Каталисис С.Л. Мадрид, использовался 24 пациентками, страдающими гиперпигментацией на лице, на протяжении как минимум 1,6 года. Все пациентки получили инструкции по применению препарата как устно, так и письменно. Все они также приняли участие в консультации. Женщин, принимавших противозачаточные средства, попросили прекратить их прием, как минимум за 3 месяца до включения в испытание крема Меланила (Melanil[®]). Также

пациентов попросили сфотографироваться для документов, после 3-х месяцев использования крема Меланила (Melanil[®]).

12 пациенток были диагностированы на тип поражения лица хлоазмой – форма мелазмы с локализацией лица, **поражающие щеки, кожу над верхней губой, нос и подбородок**

9 пациенток были диагностированы на тип поражения щек, **когда поражаются только щеки и нос**

3 пациентки были диагностированы на Тип мандибулярного поражения – **когда поражается район нижнечелюстного нерва**

У 4-х пациенток также диагностировали изменения **пигментации на шее и линии декольте**.

В результате клинического исследования при помощи лампы Вуда было обнаружено наличие 13 случаев дермального типа и 11 случаев комбинированного типа пигментации.

Все 24 женщины использовали крем Меланил (Melanil[®]), компании Каталисис С.Л. Мадрид, в среднем на протяжении 3-х месяцев (как минимум 42 дня на шею и линию декольте, максимальный период составил 100 дней), причем все женщины прошли испытание до конца.

10 пациенток использовали Melanil[®] с 1 февраля 2007 по 31 Мая 2007г, а

14 пациенток использовали Melanil[®] с 1 сентября 2007 по 30 ноября 2007г.

Испытание прерывалось на 3 летних месяца, а пациенток использовавших крем Melanil[®] попросили использовать кремы с высоким солнцезащитным фактором и снова проверялись осенью.

Ни у одной из пациенток не было нежелательных явлений, как покраснение, жжение или каких-либо патологических изменений. Сразу после нанесения крема Melanil[®] кожа выглядела увлажненной, слегка натянутой, а после 4 недель использования крема Melanil[®] мы наблюдали уменьшение пигментных пятен, что характеризуется легкой депигментацией очагов на 30% .

В конце периода контроля – что примерно составляет 3 месяца использования крема Melanil[®], компании Catalysis Мадрид мы наблюдали следующее:

У 6 пациенток (24.96 %) мы наблюдали объективные улучшения локальных мест поражения, уменьшение пигментных пятен на 85%, и отличный эстетический эффект.

У 12 пациенток (49.92 %) эффект был удовлетворительный, с уменьшением пигментных пятен на 65%, при котором как эстетический, так и косметический эффекты были оценены как удовлетворительный.

У 5 пациенток (20.8 %) улучшения были менее значительными, с уменьшением пигментных пятен на 30%, и

У 1 пациента (4.16 %) эффект был оценен, как неудовлетворительный, а пигментные пятна не изменились, однако, исследователь считает, что незначительные улучшения имеются.

В итоге, эффект от использования крема Melanil[®], компании Каталисис Мадрид, был оценен как отличный или очень хороший у 74.88% пациенток, что является прекрасным результатом испытания.

Улучшение кожи высоко оценили 23 пациентки. Многим уже не требуются маскирующие средства или нанесение макияжа.

Все пациентки посчитали консистенцию и текстуру крема достаточно приятной. Пациенткам с сухой кожей, можно наносить крем 3 раза в день. Двенадцать пациенток использовали крем как основу под макияж и результаты были очень хорошие, также все женщины использовали тестируемый крем вместе с рекомендованными солнцезащитными кремами (Anthelios +60 (гамма Фармацевтической лаборатории La Roche Posay, Photoderm Max 100 (Фармацевтической лаборатории Биодерма). Комбинирование крема и солнцезащитных средств не повлияло на конечный результат испытания.

Хорошее ощущение и общее улучшение эстетических параметров наблюдалось у пациенток по истечении 4-месяцев окончания испытания. 15 женщин были подвергнуты катамнестическому мониторингу. У вышеупомянутых пациенток эффект был удивительно стабилен и они были достаточно удовлетворены кремом Melanil[®] и его эффектом. Эти женщины не только наносили крем на лицо, но и на шею и линию декольте.

Никаких различий между качеством и эстетическими параметрами на лице не наблюдались у женщин, использовавших крем Melanil[®] весной и осенью.

Наиболее значительный эффект наблюдался у женщин, которые не использовали какую-либо особую продукцию для уменьшения отложений меланина перед их включением в испытание и у тех женщин, чья кожа была наиболее подвергнута влиянию солнца, погодных условий и другого агрессивного влияния окиси азота. Чтобы быть точными и объективными, и независимо от фото подтверждений, требуются другие методы документирования, как гистологическое исследование (которое запланировано на следующий этап в рамках международного многоцентрового испытания).

Во время испытания, при контроле пациенток, другие методы для уменьшения пигментных пятен не применялись, как например ,микродермабразия, лазерное сканирование, химический пилинг, и т.д.

Помимо контрольных пациенток, крем Melanil[®] использовался эффективно у 4-х пациенток с возрастной пигментацией рук и у 2-х пациенток с гиперпигментацией в местах заживления язв на ногах. И в этих случаях косметический эффект был на удивление хорош, с уменьшением гиперпигментации на 70%.

Обсуждение

Крем Melanil[®] компании Каталисис Мадрид является новейшим продуктом, разработанный как в целях влияния на гиперпигментные пятна, приобретенные пациентами, так и для профилактики и защиты. Препарат не является меланотоксичным.

Действующие вещества крема Melanil[®] - Экстракт солодки гладкой-Фермент аспергиллус- Этоксидигликоль, Шелковица белая-Пропилен Гликоль, Минеральное масло, Толокнянка обыкновенная, и экстракт медвежьих ушек также были использованы другими компаниями, производящие крема для устранения пигментных пятен. Компоненты в различных формах, как например, лосьоны, крема или гели наносятся местно.

Однако, меланил уникален, так как прошел процесс **молекулярной активизации**, что увеличивает активность всех используемых компонентов.

Состав крема Melanil[®] компании Каталисис Мадрид соответствует требованиям, основным новейшим знаниям положительного влияния активизированных веществ на кожу человека. В особенности Глицирризиновая кислота, также используется компанией в производстве других дермакосметических продуктов, из-за его необычного воздействия.

Заключение

Крем Melanil[®] производимый компанией Каталисис Мадрид, полностью соответствует всем заявленным целям использования. Крема представлены высоким качеством для ухода за кожей, пораженной пигментными пятнами, в том числе мелазма, холазма, стареющая кожа на лице, шее и линии декольте, пораженные под воздействием внешних факторов, или кожей пораженной лентиго солнечной или лентиго старческой.

Состав продукта носит эксклюзивный характер, а полученные результаты (хотя проводилось на небольшой группе пациенток) многообещающие в отношении адекватности дальнейшего применения у наиболее широкого населения.

Более того, диапазон показаний тестируемого препарата можно увеличить, включив такие диагнозы как, старческая пигментация на руках или гиперпигментация после перенесенной инфекции или гиперпигментация другого происхождения.

Положительный показатель эффективности (74.88%) крема Melanil[®] cream компании Каталисис Мадрид, предназначенный для уменьшения постоянных проблем в нашей группе, состоящей из 24 пациенток, является характерной чертой, которая должна позволить проложить путь для более широкого использования продукта.

Конечный удовлетворительный косметический и эстетический эффект имеют достаточно значимое влияние на душевное состояние пациенток, а также на их социальный статус. Мы не рекомендуем использовать препарат пациенткам страдающим повышенной аллергической реакцией и советуем провести тест на коже перед применением.