

Современные аспекты наружной терапии микозов различной локализации

А. С. Черновол

Клиника R+ Medical Network ООО «Familia medicus»

Резюме

Освещены особенности течения, а также подходы к наружной терапии микотической инфекции кожи и ногтей на современном этапе. Показаны преимущества препаратов, содержащих нафтифина гидрохлорид, в лечении микозов различной локализации, в том числе смешанных бактериально-грибковых поражений. Обсуждаются возможности повышения эффективности топической терапии микозов путем совместного использования препаратов на основе нафтифина гидрохлорида и салициловой кислоты.

Ключевые слова: дерматофития, онихомикоз, нафтифин, салициловая кислота.

Актуальность проблемы микотической инфекции кожи и ногтей определяется прежде всего ее широкой распространенностью среди всей дерматологической патологии, а также прогрессирующим увеличением числа больных во всем мире [20].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, грибковые поражения различной локализации встречаются у 20% населения земного шара, а в структуре дерматологических заболеваний на долю микозов приходится до 25% больных [1, 7]. В исследовании А.Ю. Сергеева, проводившемся в течение 11 лет, показано, что микозы кожи, волос и ногтей обуславливают около 1/3 обращений к дерматологу, а онихомикозы – около 25% [6].

Отмечено, что лидирующие позиции занимают микозы стоп и крупных складок, а также онихомикозы [5]. Кроме того, обращает на себя внимание высокая распространенность кандидозных поражений кожи, а также *Malassezia*-инфекция, связанная с частым носительством потенциальных возбудителей – *Candida* и *Malassezia* spp. [9].

На сегодняшний день частота встречаемости онихомикозов у населения Европы достигает уровня 10–12%, что значительно превышает показатели предыдущего десятилетия [8]. Микозы являются серьезной медико-социальной проблемой, поскольку у некоторых больных приобретают хроническое рецидивирующее течение на многие годы, оказывая существенное влияние на качество жизни пациента [20].

Учитывая стабильно высокие уровни заболеваемости микозами во всем мире, потребность в использовании безопасных и эффективных топических противогрибковых препаратов не теряет своей актуальности [15]. Особенности современного течения грибковой инфекции обуславливают трудности

в терапии данной патологии. Отмечается неуклонный рост микст-инфекций, а также формирование резистентности возбудителей к проводимому лечению, что в большей мере определяет терапевтическую тактику и выбор лекарственных средств [14]. Известно множество наружных антимикотических препаратов, тем не менее, поиск и создание новых эффективных лекарственных форм остается актуальной задачей современной дерматологии [4].

Среди широкого спектра наружных противогрибковых средств, представленных на рынке, наиболее часто применяются препараты группы аллиламинов и азолов. Производные азолов – итраконазол, кетоконазол, миконазол, клотримазол – обладают фунгистатическим действием, обусловленным повышением проницаемости мембран и, вследствие этого, снижением скорости деления клеток. Представители аллиламинов (тербинафин, нафтифин) помимо фунгистатического эффекта, за счет ингибирования скваленоксидазы, также обладают фунгицидным действием, которое реализуется путем накопления сквалена в клетках [22].

Аллиламины подавляют синтез эргостерина, который обеспечивает целостность мембраны и активность ассоциированных с мембраной ферментов. Снижение удельного веса эргостерина приводит к фунгистатическому эффекту, а выраженная нехватка эргостерина или его разрушение под действием противогрибкового препарата приводят к фунгицидному эффекту ввиду дестабилизации мембраны, нарушения градиента ионов и, в результате этого, образования пор в мембране и потери компонентов цитоплазмы [10].

Классическим представителем класса аллиламинов является нафтифин, зарекомендовавший себя как эффективный, безопасный, обладающий широким спектром

противогрибковой активности препарат [22]. Показано, что нафтифин эффективен не только в отношении возбудителей дерматофитии, кандидоза или других микозов, но также в отношении *Staphylococcus* и *Streptococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, других грамположительных и грамотрицательных бактерий, что позволяет использовать его для лечения как дерматомикозов любой этиологии, так и смешанных бактериально-грибковых инфекций [19].

I. Rotta и P. Ziegelmann в 2013 г. был проведен метаанализ 4400 исследований, целью которого была сравнительная оценка эффективности наружных противогрибковых препаратов, используемых при лечении дерматофитий различной локализации. Для анализа были выбраны 65 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали топические антимикотики друг с другом или с плацебо. Отмечено отсутствие статистически значимой разницы по критерию микробиологического излечения при применении препаратов разных классов. Однако длительность ремиссии была более выраженной при применении аллиламинов, чем при использовании препаратов азольного ряда. Продемонстрирована более высокая эффективность нафтифина в поддержании стойкой ремиссии по сравнению с клотримазолом [23].

В другом метаанализе, включающем данные 11 исследований, E. Crawford и S. Hollis установили достоверные отличия в отношении эффективности нафтифина в сравнении с препаратами других групп и плацебо [12].

Нафтифин оказывает более выраженную активность, чем эконазол, при лечении дерматофитии гладкой кожи, что было продемонстрировано в исследовании с участием 104 больных. Частота побочных эффектов отмечена у 3% пациентов, применявших нафтифин, и у 13% – эконазол [18].

Установлено наличие нафтифина в коже больных дерматофитией через 28 дней после отмены наружной терапии, что обусловлено липофильными и кератинофильными свойствами препарата. Принимая во внимание полученные данные, наносить нафтифин можно реже, в отличие от большинства других топических антимикотиков [22].

В проведенных исследованиях доказано, что однократное применение 1% крема нафтифина равносильно по эффективности двукратному нанесению 1% клотримазола [16, 24].

Ряд исследований был посвящен оценке противовоспалительной активности нафтифина. Так, при сравнении эффективности фиксированной комбинации, включающей 1% клотримазол и 1% гидрокортизон, с 1% нафтифином не было выявлено статистически значимых отличий в регрессе воспалительных явлений. Подобные результаты были получены при сравнении клинического эффекта от сочетанного применения эконазола с триамцинолоном ацетонидом и нафтифином [13, 25].

В одном из исследований отмечена высокая клиническая и микологическая эффективность нафтифина

в терапии отрубевидного лишая, где полное выздоровление было достигнуто у 92% больных [3].

Показано, что при дистальной форме ониомикоза назначение 1% нафтифина в течение 6 мес дважды в день с механическим удалением пораженной части ногтевой пластины привело к клинико-микологическому выздоровлению у 80% больных [17].

По результатам исследования, проведенного в 2013 г. M. Ghannoum и соавт., отмечено отсутствие формирования резистентности наиболее распространенных видов дерматофитов к нафтифину. Выраженная фунгицидная активность нафтифина гидрохлорида продемонстрирована против 85% протестированных штаммов *Trichophyton* spp. (к 81% штаммов *T. mentagrophytes*, 74% – *T. tonsurans* и 96% штаммов *T. rubrum*). Кроме того, сохранялась фунгистатическая активность в отношении 72% штаммов *Epidermophyton floccosum* и 83% протестированных штаммов *Microsporum canis* [14].

Установлено антибактериальное действие нафтифина по отношению к возбудителям эритразмы [11]. При сравнении антибактериальной активности нафтифина и гентамицина в терапии пиодермий S. Nolting показал, что клиническое выздоровление было достигнуто в 25 из 30 (83%) случаев как при использовании нафтифина, так и при назначении гентамицина [21].

С целью повышения эффективности терапии микозов, в зависимости от локализации патологического процесса, выраженности воспалительных явлений, шелушения и кератоза, могут быть использованы дополнительные лекарственные препараты [10]. Салициловая кислота в виде мази давно зарекомендовала себя в качестве эффективного лекарственного средства в терапии различной дерматологической патологии. Благодаря своему антисептическому, противовоспалительному, кератолитическому и кератопластическому действию она широко применяется в терапии воспалительных и инфекционных поражений кожи, ихтиоза, экземы, псориаза, себореи, гиперкератозов, а также микозов различной локализации [4].

В наружной терапии дерматофитий кожи, ногтей и волос применялась фиксированная комбинация гризеофульвина с салициловой кислотой. Благодаря салициловой кислоте, входящей в состав препарата, действующее вещество активнее проникает в глубокие слои пораженной кожи и ногтевой пластинки [2].

Таким образом, учитывая распространенность микотической патологии и формирование микст-инфекций, зачастую резистентных к проводимой терапии, разработка новых комбинированных наружных средств не теряет своей актуальности. Одним из возможных путей оптимизации наружной терапии микозов различной локализации является совместное применение наружных препаратов, включающих нафтифина гидрохлорид и салициловую кислоту. Перспективным является использование данной комбинации в терапии грибковых инфекций кожи и кожных складок, ониомикозов, отрубевидного лишая, кандидоза кожи, а также смешанных бактериально-грибковых поражений.

Список литературы

- Динамика заболеваемости дерматомикозами в Российской Федерации в 2003–2007 гг. / М.А. Иванова, Е.В. Огрызко, И.А. Бендиковская и др. Клин дерматол и венерол. 2009. № 2. С. 26–31.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Гризеофульвин-фаркос, ФАРКОС НПФ, ООО.
- Котрехова Л.П., Васькевич А.А., Цуруга Е.Н. Раствор и крем нафтифина гидрохлорида в терапии отрубевидного лишая. Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 2. С. 103–109.
- Маркетинговые исследования группы лекарственных средств салициловой кислоты. Материалы межрегиональной научной конференции с международным участием рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. Под общей редакцией В.А. Кирушина / Д.А. Кузнецов, Л.Ю. Кулешова, В.А. Погугаева, Д.А. Волкова. 2014. С. 322–323.
- Лещенко В.М., Богуш П.Г., Лещенко Г.М. Комбинированное лечение руброфитии. Усп мед микол. 2003. № 2. С. 91–92.
- Исследование современной эпидемиологии онихомикоза / А.Ю. Сергеев, О.Л. Иванов, Ю.В. Сергеев и др. Вест. дерматол. и венерол. 2002. № 3. С. 31–35.
- Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. М: Бином, 2008. 480 с.
- Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека. Consilium medicum. Дерматология. 2008. № 1. С. 30–5.
- Сергеев Ю.В. Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей. М., 2003.
- Экзодерил: новые подходы к терапии микозов и инфекционно-воспалительных дерматозов. Пособие для врачей. Под ред. Сергеева Ю.В. М.: Национальная академия микологии, 2004. 24 с.
- Burkhardt C.G., Burkhardt C.N., Isham N. Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species. Br J Dermatol. 2006. 154. P. 341–343.
- Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. 2007 Jul 18; (3): The Cochrane Collaboration. 123 p. CD001434.
- Evans EG, James IG, Seaman RA, Richardson MD. Does naftifine have antiinflammatory properties? A double-blind comparative study with 1% clotrimazole/1% hydrocortisone in clinically diagnosed fungal infection of the skin. Br J Dermatol. 1993 Oct; 129(4):437–442.
- Ghannoum M, Isham N, Verma A, Plaum S, et al. In vitro antifungal activity of naftifine hydrochloride against dermatophytes. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(9):4369–4372.
- Havlickova A, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. Mycoses. 2008;51(4):2–15.
- Meinicke K, Striegel C., Weidinger G. Treatment of dermatomycosis with naftifin. Therapeutic effectiveness following once and twice daily administration. Mykosen. 1984 Dec; 27(12):608–14.
- Meyerson M.S., Scher R.K., Hochman L.G. et al. Open-label study of the safety and efficacy of naftifine hydrochloride 1 percent gel in patients with distal subungual onychomycosis of the fingers. Cutis. 1993;51(3):205–7.
- Millikan L.E., Galen W.K., Gewirtzman G.B., Horwitz S.N., Landow R.K. et al. Naftifine cream 1% versus econazole cream 1% in the treatment of tinea cruris and tinea corporis. J Am Acad Dermatol. 1988; 18:52–6.
- Monk J.P., Brogden R.N. Naftifine. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial dermatomycoses. Drugs. 1991;42:659–72.
- Nenoff P., Krüger C., Ginter Hanselmayer G., Tietz H.J. Mycology—an update. Part 1: Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. J Dtsch Dermatol Ges. 2014;12(3):188–210.
- Nolting S. Investigation of the antibacterial effect of the fungal agent naftifine – «Left versus right» clinical comparative study between naftifine and gentamycin in pyoderma. Mycosen. 1987; 30 (Suppl 1):124–128.
- Plaum S., Verma A., Fleischer A.B. Jr. et al. Detection and relevance of naftifine hydrochloride in the stratum corneum up to four weeks following the last application of naftifine cream and gel, 2%. J Drugs Dermatol. 2013;12(9):1004–8.
- Rotta I., Sanchez A., Goncalves P.R. et al. Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: a systematic review. Br J Dermatol. 2012;166(5):927–933.
- Smith E.B., Wiss K., Hanifin J.M. et al. Comparison of once- and twice-daily naftifine cream regimens with twice-daily clotrimazole in the treatment of tinea pedis. J Am Acad Dermatol. 1990 Jun; 22 (6 Pt 1): 1116–7.
- Tronnier H. Inflammatory dermatomycoses – comparative study of naftifine and a combination of a corticosteroid and an imidazole derivative. Mykosen. 1987;30(1):98–103.

References

- Ivanova MA, Ogrzyzko EV, Bendrikovskaya IA, et al. Dinamika zabolevaemosti dermatomikozami v Rossiyskoy Federatsii v 2003–2007 gg. (Dynamics of incidence of ringworm in the Russian Federation in 2003–2007). Klin dermatol i venerol. 2009;2:26–31.
- Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Grizeofulvin-farkos, FARKOS NPF, OOO (Instructions for medical use of the drug Griseofulvin-farkos, FARKOS NPF, LLC).
- Kotrехova LP, Vashkevich AA, TSurupa EN. Rastvor i krem naftifina gidrohlorida v terapii otrubevidnogo lishaya (Solution and cream Naftifine hydrochloride in the treatment of chirmails). Vestnik dermatologii i venerologii. 2016;(2): 103–109.
- Kuznetsov DA, Kuleshova LYu, Popugaeva VA, Volkova DA. Marketingovyye issledovaniya grup-pyi lekarstvennykh sredstv salitsilovoy kisloty. Materialy mejregionalnoy nauchnoy konferentsii s mej-dunarodnym uchastiem ryazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova (Marketing research group of drugs salicylic acid. Proceedings of the interregional sci-entific conference with international participation of the Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov). Pod obschey redaktsiyey V.A. Kiryuzhina. 2014. P. 322–323.
- Leschenko VM, Bogush PG, Leschenko GM. Kombinirovannoe lechenie rubrofitii (Combined treatment of rubrofitis). Usp med mikol. 2003;(2):91–92.
- Sergeev AYU, Ivanov OL, Sergeev YUV, et al. Issledovanie sovremennoy epidemiologii onihomikozov (The study of modern epidemiology of onychomycosis). Vest. dermatol. i venerol. 2002;3:31–35.
- Sergeev AYU, Sergeev YUV. Gribkovyye infektsii: Rukovodstvo dlya vrachey (Fungal Infections: A Guide for Doctors). Moscow: Binom, 2008. 480 p.
- Sergeev YUV, Sergeev AYU. Dermatofitii: novye v diagnostike, terapii i profilaktike naibolee rasprostranennyykh miko-zov cheloveka (Dermatophytosis: new in the diagnosis, treatment and prevention of the most common human mycoses). Consilium medicum. Dermatologiya. 2008; 1:30–5.
- Sergeev YUV. Mestnaya i kombinirovannaya terapiya onihomikozov (Local and combined therapy of onychomycosis). Pособie dlya vrachey. Moscow, 2003.
- Ekzoderil: novyye podhodyi k terapii miko-zovi i infektsionno-vo-spalitelnykh dermatozov (Exoderil: new approaches to the treatment of mycoses and infectious-inflammatory dermatoses). Pособie dlya vrachey. Pod red. Sergeeva YUV. Moscow: Natsionalnaya akademiya mikologii; 2004. 24 p.
- Burkhardt CG, Burkhardt CN, Isham N. Synergistic antimicrobial activity by combining an allyl-amine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species. Br J Dermatol. 2006;154:341–343.
- Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. 2007 Jul 18; (3): The Cochrane Collaboration. 123 p. CD001434.
- Evans EG, James IG, Seaman RA, Richardson MD. Does naftifine have antiinflammatory properties? A double-blind comparative study with 1% clotrimazole/1% hydrocortisone in clinically diagnosed fungal infection of the skin. Br J Dermatol. 1993 Oct; 129(4):437–442.
- Ghannoum M, Isham N, Verma A, Plaum S, et al. In vitro antifungal activity of naftifine hydrochloride against dermatophytes. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(9):4369–4372.
- Havlickova A, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. Mycoses. 2008;51(4):2–15.
- Meinicke K, Striegel C, Weidinger G. Treatment of dermatomycosis with naftifin. Therapeutic effectiveness following once and twice daily administration. Mykosen. 1984 Dec; 27(12):608–14.
- Meyerson MS, Scher RK, Hochman LG, et al. Open-label study of the safety and efficacy of naftifine hydrochloride 1 percent gel in patients with distal subungual onychomycosis of the fingers. Cutis. 1993;51(3):205–7.
- Millikan LE, Galen WK, Gewirtzman GB, Horwitz SN, Landow RK, et al. Naftifine cream 1% versus econazole cream 1% in the treatment of tinea cruris and tinea corporis. J Am Acad Dermatol. 1988;18:52–6.
- Monk JP, Brogden RN. Naftifine. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial dermatomycoses. Drugs. 1991;42:659–72.
- Nenoff P, Krüger C, Ginter Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology—an update. Part 1: Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. J Dtsch Dermatol Ges. 2014;12(3):188–210.
- Nolting S. Investigation of the antibacterial effect of the fungal agent naftifine – «Left versus right» clinical comparative study between naftifine and gentamycin in pyoderma. Mycosen. 1987; 30 (Suppl 1):124–128.
- Plaum S, Verma A, Fleischer AB Jr, et al. Detection and relevance of naftifine hydrochloride in the stratum corneum up to four weeks following the last application of naftifine cream and gel, 2%. J Drugs Dermatol. 2013;12(9):1004–8.
- Rotta I, Sanchez A, Goncalves PR, et al. Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: a systematic review. Br J Dermatol. 2012;166(5):927–933.
- Smith EB, Wiss K, Hanifin JM, et al. Comparison of once- and twice-daily naftifine cream regimens with twice-daily clotrimazole in the treatment of tinea pedis. J Am Acad Dermatol. 1990 Jun; 22 (6 Pt 1): 1116–7.
- Tronnier H. Inflammatory dermatomycoses – comparative study of naftifine and a combination of a corticosteroid and an imidazole derivative. Mykosen. 1987;30(1):98–103.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЗОВНІШНЬОЇ ТЕРАПІЇ МІКОЗІВ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

А. С. Чорновол

Клініка R+ Medical Network, ТОВ «Familia medicus»

Резюме

Висвітлено особливості перебігу, а також підходи до зовнішньої терапії микотичної інфекції шкіри та нігтів на сучасному етапі. Показано переваги препаратів, що містять нафтифіну гідрохлорид, у лікуванні мікозів різної локалізації, в тому числі змішаних бактеріально-грибкових уражень. Обговорюються можливості підвищення ефективності топічної терапії мікозів шляхом поєднаного використання препаратів на основі нафтифіну гідрохлориду та салицилової кислоти.

Ключові слова: дерматофітія, оніхомікоз, нафтифін, салицилова кислота.

MODERN ASPECTS OF MYCOSE EXTERNAL THERAPY OF DIFFERENT LOCALIZATION

A. S. Chernovol

Clinic R+ Medical Network, LLC «Familia medicus»

Abstract

Features of the course, as well as approaches to the external treatment of mycotic skin and nail infections at the present stage are highlighted. The advantages of drugs containing naftifine hydrochloride in the treatment of mycoses of various localization, including mixed bacterial and fungal lesions, are shown. The possibilities of increasing the effectiveness of topical mycosis therapy by sharing drugs based on naftifine hydrochloride and salicylic acid are discussed.

Key words: dermatophytosis, onychomycosis, naftifine, salicylic acid.

Сведения об авторе:

Черновол А. С. — канд. мед. наук, Клиника R+ Medical Network ООО «Familia medicus», Киев

