

**Национальная академия микологии
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ**

Экзодерил
**новые подходы к терапии микозов
и инфекционно-воспалительных дерматозов**

Под редакцией академика РАЕН Сергея Ю. В.

Москва
2004

Рецензент:

Академик МАИ, профессор В. М. Лещенко

Руководитель городского микологического центра КВКД № 1 ДЗ Москвы

Редактор:

Академик РАЕН, профессор Ю. В. Сергеев, заслуженный врач РФ

Авторский коллектив:

Профессор Сергеев А. Ю., профессор Сергеев Ю. В., к.м.н. Богуш П. Г.,

Савченко Н. В., Мокина Е. В., Бучинский О. И., Кудрявцева Е. В.

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.

Издано в Российской Федерации в рамках программы и по рекомендации Ученого Совета Национальной академии микологии

Содержание

Введение	4
Дерматофитии и воспаление: клинико-патогенетические взаимосвязи	4
Микозы стоп.....	4
Дерматофитии гладкой кожи	6
Грибы-комменсалы кожи как триггеры воспаления	7
<i>Malassezia spp.</i> в патогенезе воспалительных дерматозов	8
<i>Candida spp.</i> , кандидоз кожи и воспаление	9
Проблемы наружной терапии микозов кожи и воспалительных дерматозов	10
Нафтифин: характеристики препарата	11
Строение.....	12
Механизм действия	12
Спектр действия.....	13
Противовоспалительная активность.....	14
Фармакокинетика в коже	15
Лекарственные формы и дозировки	15
Опыт клинического использования препаратов нафтифина.....	15
Нафтифин в терапии дерматофитии	16
Нафтифин в терапии кандидоза и <i>Malassezia</i> -инфекций кожи.....	17
Нафтифин при негрибковых инфекциях	17
Нафтифин при воспалительных дерматозах.....	17
Исследование эффективности препарата «экзодерил» при микозах и дерматозах смешанной этиологии	18
Дизайн исследования	18
Наблюдавшиеся больные.....	18
Методика использования препарата и оценки эффективности	19
Полученные результаты.....	19
Обсуждение полученных результатов.....	21
Заключение.....	21

Введение

Грибковые инфекции кожи и ногтей занимают важное место в современной дерматологической практике [1]. При этом значительное внимание в последнее время уделяют проблеме онихомикозов, поскольку поражение ногтей имеется, как правило, у большинства пациентов с дерматофитией. К сожалению, обращая все внимание на системное и комбинированное лечение онихомикоза, нередко забывают о наиболее эффективном способе борьбы с этим заболеванием и дерматофитией вообще – о ранней диагностике и терапии на той стадии, когда инфекционный процесс еще ограничивается только кожей, не переходя на ногти. Мы убеждены и ранее неоднократно высказывались о том, что своевременное лечение микоза стоп – наиболее эффективный способ борьбы с дерматофитией в целом [2]. В тени проблемы онихомикоза порой остаются незамеченными и другие грибковые инфекции – дерматофитии разных локализаций, кандидоз кожи, *Malassezia*-инфекция. Вместе с тем, дерматофития гладкой кожи и крупных складок прочно занимает свое место в структуре заболеваемости [3]. Распространенность кандидоза и малассезиозов кожи обусловлена частым носительством потенциальных возбудителей – *Candida* и *Malassezia spp.*, в то же время – причинных факторов и антигенных триггеров ряда воспалительных дерматозов.

В связи с актуальностью указанных проблем местная или наружная терапия грибковых заболеваний кожи различной этиологии по востребованности нисколько не уступает системной терапии. Наружная терапия является единственно оправданным и рациональным подходом при различных дерматомикозах.

Как правило, в последние годы наружная терапия подразумевает использование официальных, серийно выпускаемых антимикотиков, окончательно сменивших ранее использовавшиеся антисептики и средства сложного состава. На отечественном рынке лекарственных средств наружные антимикотики входят в число лидеров по объему продаж [4]. Выбор лекарственного препарата включает несколько химических классов (азолы, аллиламины и др.) и поколений противогрибковых средств, всего более десяти применяемых препаратов, выпускаемых в нескольких лекарственных формах. Наиболее массово использовавшиеся последние 10 лет наружные средства, как правило, теперь выпускаются разными производителями и под разными марками. Есть препараты (тербинафин, клотримазол), насчитывающие не 2–3, а целый десяток синонимов. Есть и препараты, не имеющие аналогов на отечественном и зарубежном фармацевтическом рынке. К таким уникальным, стоящим особняком, препаратам можно отнести нафтифин («экзодерил»). Настоящее пособие посвящено опыту и перспективам использования данного препарата в современной дерматологической и микологической практике. Однако прежде чем перейти к освещению характеристик препарата и тактики его использования, рассмотрим современные клинические и патогенетические особенности микозов кожи и ассоциированных с грибковой инфекцией воспалительных состояний.

Дерматофитии и воспаление: клинико-патогенетические взаимосвязи

Микозы стоп

Микозы стоп – наиболее распространенная форма дерматофитии (код МКБ-10 В35.3). Дерматофития стоп (*tinea pedis*) – инфекционное заболевание, поражающее кожу подошв и межпальцевых складок стоп, вызываемое разными видами дерматофитов [5]. Наряду с онихомикозом микозы стоп, по нашим данным, поражают не менее 5% всего взрослого городского населения [3]. Отечественные авторы традиционно приводят более высокие показатели. Согласно данным международных эпидемиологических проектов, микоз стоп выявлялся в 22,3% случаев при обращении к участковым (семейным) врачам-терапевтам и

до 29% случаев – к дерматологу. Заболеваемость микозом стоп неуклонно возрастает, объясняя общий рост заболеваемости дерматофитией [3].

Микоз стоп является основным источником распространения инфекции среди населения. При синдроме хронической руброфитии это основной «перевалочный пункт» для распространения процесса на ногти стоп, ладони и ногти кистей, а оттуда и на гладкую кожу, тогда как наиболее стойким резервуаром является онихомикоз. Последовательность микоз стоп – онихомикоз во многом объясняет современный характер заболеваемости. Дело в том, что передается, как правило, легко излечиваемый микоз стоп (кожные чешуйки), а не собственно онихомикоз. Однако онихомикоз излечивается гораздо труднее, с большими затратами и, кроме того, меньше влияет на качество жизни больного. А излеченный микоз стоп при неизлеченном онихомикозе, как правило, рецидивирует. Подобная последовательность приводит не только к поддержанию популяции больных-носителей микоза стоп, но и к ее распространению.

По данным эпидемиологического проекта «горячая линия» [6], проведенного Национальной академией микологии в 2001–2002 гг., у 73,6% больных с поражениями ногтей отмечалось и поражение кожи стоп. При этом по отчетам врачей по локализации поражения на стопе, у большинства была поражена подошва (70,1%), почти в 3 раза реже отмечалось межпальцевое поражение.

Анализируя восприятие пациентами симптомов поражения стопы при онихомикозе, нами было установлено, что примерно равное количество больных отметили изменения кожи подошвы (8,1%) или между пальцами (7,4%). Оба типа поражения сообщались 2% респондентов. Это указывает на меньшую манифестацию подошвенных изменений, зачастую протекающих, не привлекая внимания больного. В то же время, подошвенная локализация в настоящее время преобладает. Это указывает на распространенность так называемой «стертой» формы микоза стоп, представляющей скорее эпидемиологическое понятие.

Наиболее характерными симптомами современного микоза стоп по восприятию пациентами можно считать шелушение, зуд и покраснение кожи. Реже отмечается болезненность. Эти явления ощущаются пациентами и при подошвенной, и при межпальцевой локализации микоза стоп.

Выделяют следующие формы микоза стоп: 1) Межпальцевая; 2) Сквамозная; 3) Дисгидротическая; 4) Острая форма. Могут встречаться смешанные типы.

Некоторые отечественные авторы выделяют как клиническую также стертую форму – начало других форм, проявляющуюся минимальными симптомами [5]. Зарубежные авторы вместо дисгидротической выделяют везикулобуллезную или «воспалительную» форму, вместо острой – язвенную. Следует отметить, что воспалительные явления в той или иной степени при микозе стоп всегда имеют место, от умеренной эритемы до отека, экссудации и болезненности.

В частности, *межпальцевая форма* характеризуется появлением мацерации и трещин на фоне эритемы в четвертой, реже в третьей межпальцевых и подпальцевых складках. Из-за частого сходства с опрелостью межпальцевую форму называют также интертригинозной. В межпальцевой складке на фоне отека и гиперемии имеется четко отграниченный участок белесой, мацерированной кожи, иногда бахромкой окружающей трещину в середине складки. Под мацерированной кожей находится красная поверхность эрозии. Высыпания нередко болезненны, сопровождаются зудом и жжением, имеют неприятный запах. Возможно более острое течение, образование эрозий и глубоких трещин, мокнутие. В таких случаях нередко присоединение бактериальной (грамотрицательной) инфекции.

Дисгидротическая форма проявляется многочисленными пузырьками, расположенными на коже свода и нижнебоковой поверхности стопы, а также в межпальцевых складках. Начинается процесс, как правило, из области межпальцевых складок.

Пузырьки разного размера, с толстой покрывкой и прозрачным содержимым, располагаются чаще на фоне негиперемированной кожи. Они располагаются группами и нередко

сливаются, с образованием многокамерных и крупных пузырей. После вскрытия пузырей остаются быстро подсыхающие эрозии с неровным краем. По периферии вскрывшихся пузырьков образуются новые. Возможно присоединение бактериальной инфекции, образование пустул, лихорадка, регионарный лимфаденит. При дисгидротической форме встречаются и дерматофитиды, дисгидротические пузырьковые высыпания на коже стоп и кистей. Характерно хроническое волнообразное течение с обострениями весной и осенью. Обострения сопровождаются выраженным зудом.

Острая дерматофития стоп проявляется эритемой, отечностью, выраженной мацерацией с образованием пузырьков и пузырей, обильной десквамацией с образованием эрозий и язв. При острой форме часто присоединяется вторичная инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями. Развивается регионарный (пахово-бедренный) лимфаденит и лимфангит, общие симптомы – лихорадка, недомогание.

Острая форма также часто сочетается с дисгидротической аллергической реакцией – дерматофитидами.

Сквамозную форму микоза стоп необходимо различать с псориазом и тилотической экземой, точечным кератолизом, кератодермиями, ювенильным дерматозом подошв.

Межпальцевую форму дифференцируют с банальной опрелостью, стафилококковым и грамотрицательным интертриго, кандидозом межпальцевых складок и эритразмой. Несмотря на преобладание дерматофитии в этиологии микозов стоп, они могут быть обусловлены и *Candida spp.*, и плесневыми грибами. Возможны смешанные инфекции.

Дисгидротическую – с дисгидротической экземой и ладонно-подошвенным пустулезом.

Необычайно широкая распространенность микоза стоп вынуждает исключать его при практически любом поражении подошв или межпальцевых складок.

Дерматофитии гладкой кожи

Синоним дерматофитии гладкой кожи – «кольцевидный лишай» (лат. *tinea circinata*) обязан типичным округлым очертаниям очагов с характерным периферическим валиком и разрешением в центре. После внедрения возбудителя на каком-либо участке начинается периферический рост первичного очага.

Ответом организма на появление и размножение дерматофитов в коже является воспалительная реакция. Антигены дерматофитов включают кератиназы и некоторые гликопротеины. С излечением и резистентностью к дерматофитии ассоциируется гиперчувствительность замедленного типа, клеточный иммунитет. С другой стороны, антителообразование с участием всех классов иммуноглобулинов: А, М, G, Е, наиболее интенсивно при хронической дерматофитии. На этих основаниях иммунопатогенез дерматофитии в настоящее время рассматривается в свете классической Th1–Th2 концепции. Внешним проявлением воспалительной реакции являются эритема и инфильтрация. Воспаление сопровождается ускоренной регенерацией эпидермиса, что проявляется шелушением, и приводит к удалению возбудителя. К моменту развития видимой воспалительной реакции возбудитель продвигается еще дальше от центра очага. Поэтому наиболее активная инвазия идет всегда по краям очага, у границы воспалительного валика. Край очага всегда содержит наиболее жизнеспособных возбудителей, и поэтому отсюда следует брать соскоб для лабораторного исследования. Чередование фаз инвазии гриба, воспаления и отслоения эпидермиса обуславливает характерную кольцевидность очагов. На периферии кольца идет невидимая глазу инвазия новых участков кожи, за ней – воспалительный вал, и затем к центру – шелушение на фоне стихающей воспалительной реакции.

Известно, что инфекция, вызываемая *T. rubrum*, сопровождается значительно менее интенсивной воспалительной реакцией, чем при микроспории (например, от *M. canis*). Кроме того, дерматофитии с выраженной воспалительной реакцией (например, от *T. verrucosum*) часто приводят к последующей невосприимчивости к данному возбудителю. Это отчасти можно объяснить тем, что антигены зоофильных видов более чужды организму человека, а антропофильных – наоборот, приспособлены для паразитирования. Выраженное воспа-

ление приводит к формированию инфильтративно-нагноительных очагов, нередко осложняющихся присоединением вторичной бактериальной инфекции. Глубокая инфильтративно-нагноительная дерматофития, вызванная зоофильными и геофильными видами, в настоящее время встречается довольно редко. Среди городских жителей зоонозная трихофития поражает лабораторных работников, контактирующих с животными (белые крысы и др.), лиц, содержащих этих животных в качестве домашних, а также работников библиотек, складов и хранилищ, содержащих материалы, загрязненные шерстью домашних мышей. Инкубационный период при инфекции, обусловленной *T. verrucosum*, составляет 1–2 мес., *T. mentagrophytes var. mentagrophytes* – 1–2 нед. Сопровождающаяся умеренными воспалительными явлениями зооантропонозная микроспория, как микоз гладкой кожи, как и при поражении волосистой части головы – преимущественно детская инфекция.

В клинической практике при фактически любом воспалительном или шелушащемся кольцевидном очаге на гладкой коже приходится исключить дерматофитию.

Другим проявлением воспалительной реакции на внедрение возбудителей являются *дерматофитиды* (общее название, частные – трихофитиды, эпидермофитиды). Ими называются кожные сыпи, возникающие при дерматофитной инфекции, с элементами, удаленными от очага инфекции, и, как правило, не содержащими возбудителя. Дерматофитиды являются вторичной воспалительной реакцией кожи на дерматофитную инфекцию, представляя, по мнению ряда авторов, местный воспалительный ответ на проникновение грибкового антигена в кровь. Обычно эти реакции сопровождаются положительной кожной пробой (с трихофитином). Механизмы, лежащие в основе дерматофитидов, в целом отражают Th2-профиль реакции на антиген возбудителя.

Еще одним клинико-патогенетическим аспектом, связывающим дерматофитии и воспаление, является так называемая форма *tinea incognito*.

Tinea incognito – дерматофития гладкой кожи, своевременно не распознанная и леченная местными кортикостероидными препаратами. Характерно расположение очагов на лице, тыле кистей, в паховых складках (в данном случае *tinea incognito* относится столько же к дерматофитии гладкой кожи, сколько к микозу паховых складок). В очагах *tinea incognito* типичная картина с периферическим валиком и шелушением стирается, формируются глубокие узелковые элементы. Впоследствии, в связи с частым применением кортикостероидов, дающих лишь кратковременный эффект, к клинической картине добавляются атрофия кожи, гиперпигментация и телангиэктазии.

Подобные формы инфекции приобретают не типичный для дерматофитии характер, мало манифестные или, наоборот, глубокие и резистентные к терапии формы. Проблема дифференциальной диагностики дерматофитии и других воспалительных дерматозов является весьма острой, хотя далеко не всеми врачами это ощущается. Все чаще встречаются случаи диагностических ошибок при атипичных, но иногда и обычных локализациях дерматофитии с менее характерными проявлениями (лицо, кисти, крупные складки). Диагностические ошибки порождают ошибки лечебные – назначение кортикостероидных гормонов, усугубляющих течение инфекции.

Грибы-комменсалы кожи как триггеры воспаления

Поверхность кожи заселена разнообразной микробиотой, постоянной или временной. Условно-патогенные грибы и бактерии, заселяющие кожу, могут выступать в качестве возбудителей оппортунистических микозов или провоцировать воспалительные реакции.

***Malassezia* spp. в патогенезе воспалительных дерматозов**

Грибы-комменсалы кожи или слизистых человека играют не последнюю роль в развитии осложнений ятрогенной и вообще любой иммуносупрессии локального характера [5]. Так, активация грибов из рода *Malassezia* (старое название *Pityrosporum*), помимо разноцветного лишая, фолликулитов и редких диссеминированных инфекций, приводит к возникновению обострений при себорейном дерматите, атопическом дерматите и псориазе. Это объясняется тем, что *Malassezia* spp. – постоянный компонент нормальной микрофлоры кожи. Считается, что не менее 90% всего населения являются носителями *Malassezia*. На коже человека наибольшая плотность колонизации кожи отмечается в наиболее богатых сальными железами участках: в области волосистой части головы (особенно около ушей), на лице и посередине груди и спины, а также в области гениталий. Степень колонизации в этих участках составляет не менее 1×10^4 КОЕ/мл.

Взаимодействие *Malassezia* с иммунокомпетентными клетками и их захват последними осуществляется по-разному. В эпидермисе такие контакты могут происходить между антигенами *Malassezia* и CD1a рецепторами клеток Лангерганса, а также между маннозиллированными протеинами *Malassezia* и эпидермальными рецепторами маннозы (CD206) на «воспалительных» дендритных клетках, а также через бета-глюкановые рецепторы или после опсонизации. Клетки инфильтрата, появляющиеся в дерме при *Malassezia*-инфекции, представлены в основном Т хелперами. Клетки *Malassezia* в эксперименте повышают активность фагоцитов, за счет чего могут проявлять иммуномодулирующую активность. В присутствии *Malassezia* возрастает продукция провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF α кератиноцитами. Вместе с тем, отдельные исследования показали, что клетки *Malassezia* могут и подавлять образование ряда цитокинов, в том числе провоспалительных IL-1 α , IL-6, TNF α , индуцировать образование TGF β -1, IL-10, противостоять захвату и уничтожению фагоцитами.

Таким образом, иммуносупрессивное действие кортикостероидных гормонов и в целом иммунодефицит на разных уровнях предоставляют возможность развития *Malassezia*-инфекции или иммунопатологических реакций на эти антигены.

В свою очередь, антигены или суперантигены грибов могут способствовать развитию тех или иных воспалительных дерматозов [5]. У больных атопическим дерматитом неоднократно обнаруживались специфические антитела класса IgE к *Malassezia*, а также положительные кожные пробы с этим антигеном. Такие реакции достоверно отличаются от реакций как здоровых лиц, так и больных себорейным дерматитом. В то же время, при атопическом дерматите с обнаружением специфических антител класса IgE связана именно локализация сыпи на лице. Открыты основные антигены *Malassezia*, на которые вырабатываются антитела класса IgE у больных атопическим дерматитом. С помощью антигенов *Malassezia* показана также индукция IL-4 и пролиферации лимфоцитов у больных атопическим дерматитом. Кроме того, предполагается, что грибы *Malassezia* приводят к развитию реакций Th2 профиля, способствуя созреванию дендритных клеток моноцитарной линии.

Одним из наиболее ранних и очевидных доказательств участия *Malassezia* spp. в патогенезе псориаза является эффективность лечения его некоторых форм, прежде всего волосистой части головы, противогрибковыми средствами (местные и системные препараты кетоконазола). Кроме того, рядом исследований было показано наличие как антител к *Malassezia* в крови больных псориазом, так и реактивных лимфоцитов. Помимо специфических иммунологических реакций, присутствие *Malassezia* может провоцировать псориаз по неспецифическому механизму типа реакции Кебнера: за счет усиления хемотаксиса лейкоцитов.

При себорейном дерматите бурный рост овальных форм *Malassezia* приводит к резкому повышению их содержания на коже волосистой части головы. Условиями, способствующими

щими гиперактивации грибковой флоры, считают те нейрогенные, гормональные, и возможно, генетические факторы, которые приводят к нарушению образования липидов на поверхности кожи, а также повреждение иммунных механизмов, препятствующих избыточному росту *Malassezia*.

В очагах поражения повышено содержание NK1+ и CD16+ клеток, что может указывать на реакции воспаления, независимые от Т-лимфоцитов (антиген-независимые). В то же время, наряду с повышением уровня провоспалительных цитокинов типа IL-1, IL-6, в очагах повышается содержание и регуляторных Т-хелперных интерлейкинов. Себорейный дерматит, встречающийся у 8 % здорового населения, поражает 36 % ВИЧ - инфицированных и до 80 % больных СПИД.

Установление ведущей роли грибов *Malassezia* в патогенезе себорейного дерматита и перхоти привело к широкому применению противогрибковых препаратов в терапии этих состояний. В настоящее время противогрибковое лечение себорейного дерматита включает ся наряду с противовоспалительной кортикостероидной терапией.

***Candida spp.*, кандидоз кожи и воспаление**

Грибы роды *Malassezia* – не единственные комменсалы кожи. Носительство грибов *Candida* на коже наблюдается у 30–50 % населения. Сюда относятся случаи постоянной или транзитной колонизации. Последние, по-видимому, обеспечивают большую часть наблюдаемых случаев кандидоза кожи. Из общих 30–50 % случаев колонизации кожи здоровых лиц грибами *Candida* на долю *C. parapsilosis* приходится наибольшее число, но *C. guilliermondii* тоже часто выделяют с кожи. Особенно важной считается колонизация кожи кончиков пальцев на участке под свободным краем ногтя. Транзитная колонизация происходит чаще всего за счет *C. albicans* и других представителей кишечной микрофлоры. Кроме того, кандидоз кожи часто возникает в крупных складках, близких к выходным отверстиям кишечной трубки и влагалища. Несмотря на то, что в патогенезе кандидоза кожи на первый план выходят нарушения целостности эпидермального барьера, изменения местной иммунорезистентности также имеют место. Нередки и аллергические, иммунопатологические реакции на носительство *Candida spp.*, кандидоз слизистых оболочек или кожи – так называемые кандида-микиды, или левуриды.

Из местных факторов к кандидному интертриго, т.е. опрелости складок предрасполагают повышенная влажность и температура в складках кожи, а также ее раздражение повязками, пластырями, пеленками у лежачих больных. Эти факторы приводят к мацерации эпидермиса. Кроме того, вторичная *Candida* - инфекция может осложнять дерматозы, поражающие складки кожи, сгибательные поверхности – например, экзему или псориаз.

Кандидоз крупных складок, называемый также «кандидное интертриго» или «интертригиозный кандидоз», у взрослых поражает складки промежности, ягодичные, паховые и подмышечные, складки на животе и шее у тучных людей; у женщин часто встречаются поражения вульвы, кожи под молочными железами. В начале заболевания в глубине складки появляется белесоватая полоска мацерированного рогового слоя. Здесь формируются поверхностные трещины и эрозии. Вокруг основного очага – эрозии – появляются высыпания-«отсевы», представленные мелкими поверхностными пузырьками и пустулами. Вскрываясь, эти элементы превращаются в эрозии, также склонные к росту и слиянию. В редких случаях эрозии трансформируются в язвы. Поражения сопровождаются значительным зудом.

Кандидные поражения гладкой кожи по клинической картине могут напоминать интертриго складок: мелкие пузырьки, и эритематозные папулы в начале заболевания, образование точечных эрозий, рост и слияние очагов, крупные эрозии с белесой бахромкой по краю. Течение заболевания острое, очаги склонны к разрешению после устранения провоцирующих мацерацию факторов. Сыпь сопровождается зудом. Дифференциальная диагностика таких поражений обычно проводится с микробной экземой.

Таким образом, грибы-возбудители и комменсалы кожи связаны с процессом кожного воспаления. Эта связь представляется многоплановой. С одной стороны, воспалительная реакция – постоянный спутник почти всех форм микозов кожи. Присутствие дерматофитов, плесневых или дрожжевых грибов может провоцировать аллергические или хронические иммунопатологические и воспалительные реакции как в месте своего присутствия (например, при себорейном дерматите), так и в свободных от нее локализациях (микиды). С другой стороны, современная терапия воспалительных дерматозов может приводить к развитию или усугублению грибковой инфекции как вследствие местного иммунодефицита ятрогенного характера (кандидоз), так и при диагностических ошибках (*tinea incognita*).

Проблемы наружной терапии микозов кожи и воспалительных дерматозов

Воспаление и воспалительные изменения кожи как непереносимое условие течения дерматозов самой разной этиологии обусловили необходимость использования эффективных противовоспалительных средств, хотя бы для первоначального купирования симптомов, но нередко также в качестве базисной и поддерживающей терапии. Однако быстрое развитие синдрома отмены все чаще накладывает запрет на использование системных кортикостероидов при таких дерматозах, как псориаз или атопический дерматит. В то же время, использование местных кортикостероидных средств зачастую приводит к побочным эффектам. К ним относят атрофию эпидермиса, телеангиэктазии, фолликулиты, гипертрихоз и др. Необходимо учитывать и то, что длительное применение этих средств ведет к ослаблению местной иммунологической резистентности. Важность данной проблемы, по-видимому, не удастся преодолеть в обозримом будущем. Тем более актуально изучение последствий ятрогенной иммуносупрессии местного характера, как следствия терапии воспалительных дерматозов.

Клинически локальная иммуносупрессия чаще всего проявляется присоединением или активацией местной инфекции, как бактериальной (фолликулиты, импетиго), так и грибковой. Инфекционные осложнения длительного лечения местными стероидами – вполне ожидаемое явление. И бактериальные (*Staphylococcus*, *Streptococcus*), и грибковые (*Candida*, *Malassezia*) компоненты микробиоты в меру своей патогенности могут вызывать те или иные инфекционные осложнения местной кортикостероидной терапии. Лечение дерматологических больных в стационарах обусловило проблему и внутрибольничной оппортунистической инфекции. Поражение кожи внутрибольничными штаммами (например, *Staphylococcus spp.*) иногда приводит к развитию распространенной инфекции, плохо поддающейся стандартной антибиотикотерапии.

Проблема воспаления и ассоциированной с ним грибковой инфекции на фоне лечения кортикостероидами представляется многоплановой и имеющей разные последствия для диагностики и терапии как неинфекционных воспалительных дерматозов, так и самой грибковой инфекции. Чередование воспалительного процесса, местного иммунодефицита и оппортунистической/смешанной инфекции нередко принимает характер порочного круга (рис. 1) [7].

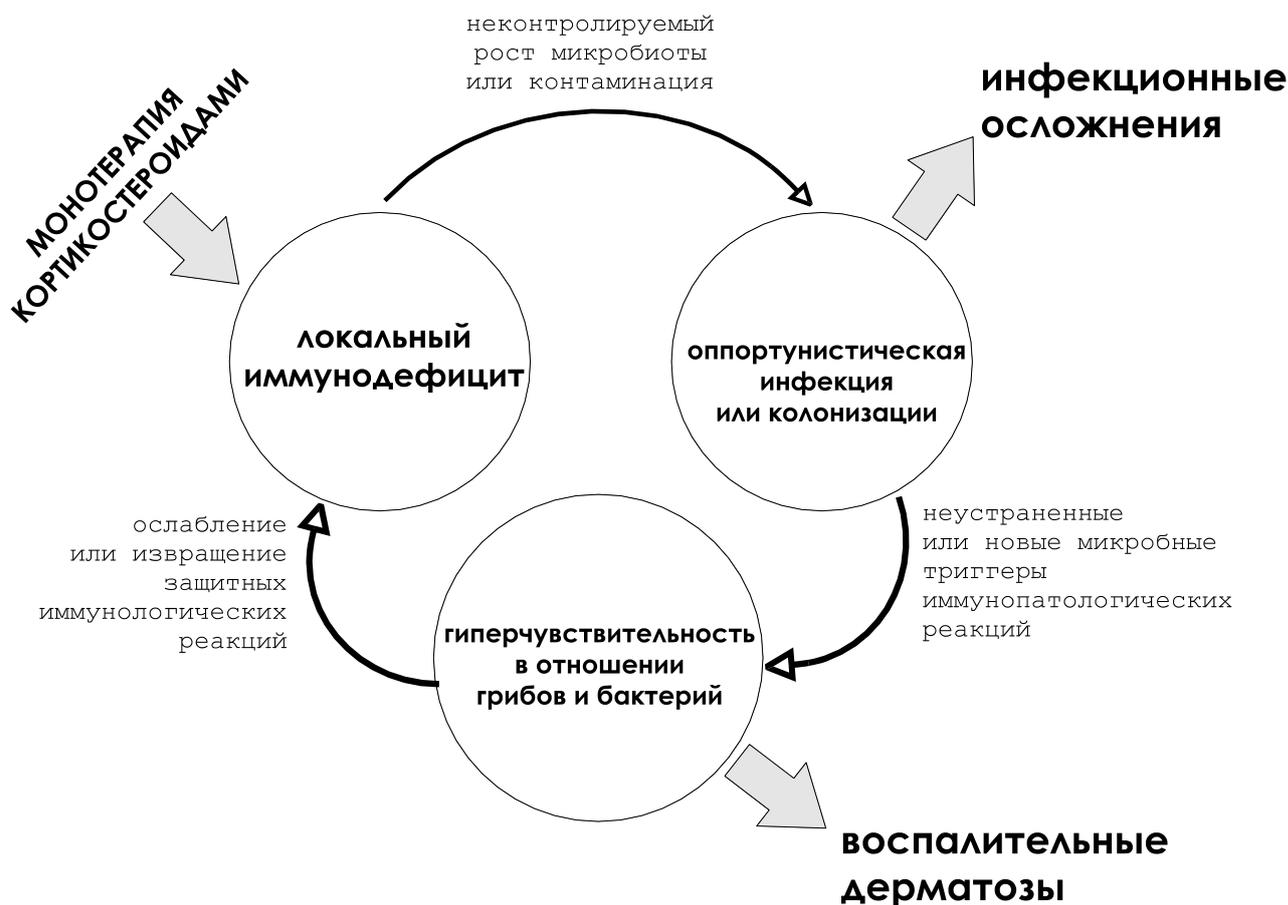


Рисунок 1.
Взаимосвязь воспаления, иммунодефицита и инфекции

Несомненно, что подобная проблема требует комплексного решения. Причем вариантов такого решения может быть несколько. При неинфекционной патологии кожи (атопический дерматит) назначение новых иммуномодуляторов местного действия может приводить к восстановлению функции кожного барьера, как правило, нарушенной в ходе воспалительного процесса. Восстановление барьерной функции кожи приводит к снижению микробной колонизации кожи (в частности, *Staphylococcus aureus*). Это тем более важно, поскольку микробные факторы (антигены, суперантигены) нередко выступают в качестве триггеров заболевания.

Сочетание наружных кортикостероидов с антибиотиками, антимикотиками или антисептиками также имеет свои ограничения. Прежде всего, побочного действия кортикостероидов, выходящего за рамки местного иммунодефицита – в первую очередь атрофии кожи – избежать не удастся. Поэтому они, как правило, не годятся для назначения на лицо и крупные складки и гладкую кожу. Кроме того, подобные комбинированные препараты можно рассматривать как средства, скорее предназначенные для борьбы с инфекционными осложнениями стероидного иммунодефицита, чем для купирования воспалительных реакций, ассоциированных с грибковой инфекцией.

Новым направлением в лечении воспаления, ассоциированного с грибковой инфекцией и инфекционно-воспалительных дерматозов, может стать использование специальных противогрибковых и противомикробных средств, оказывающих противовоспалительное действие. К таким средствам мы относим нафтифин («экзодерил»).

Нафтифин: характеристики препарата

Нафтифин – противогрибковый препарат из группы аллиламинов, появившийся в 1974 году. Нафтифина гидрохлорид используется в качестве препарата для наружного использования.

Строение

Формула нафтифина: (E)-N-Метил-N-(3-фенил-2-пропенил)-1-нафталинметанамин (рис. 2), эмпирическая формула $C_{21}H_{21}N$.

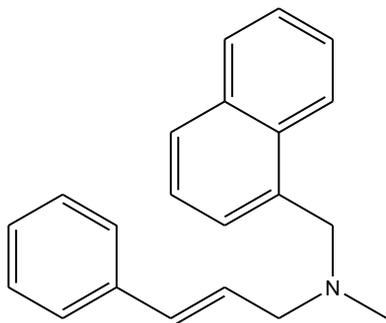


Рисунок 2

Строение нафтифина

Механизм действия

Нафтифин – типовой представитель класса аллиламинов, химического класса производных нафталина с противогрибковой и общей противомикробной активностью (включает также антимикотики тербинафин и бутенафин).

Аллиламины подавляют синтез эргостерина – сложный многоступенчатый процесс, включающий ряд ферментных систем. Эргостерин обеспечивает целостность и текучесть мембраны, обеспечивая ее барьерную функцию и деятельность ассоциированных с мембраной ферментов. Снижение удельного веса эргостерина приводит к фунгистатическому эффекту, поскольку эргостерин требуется как для построения мембран дочерней клетки, так и для работы связанных с мембраной материнских ферментов (например, хитин-синтазы), которые образуют материал новых клеток. Значительная нехватка эргостерина или его разрушение при непосредственной связи с противогрибковыми препаратами приводят к фунгицидному эффекту из-за дестабилизации мембраны, нарушения градиента ионов и, в конечном счете, образования пор в мембране и потери компонентов цитоплазмы.

Типовое для нафтифина и других аллиламинов звено-мишень воздействия – эпоксидаза сквалена (у дрожжей кодируется геном ERG1). Все аллиламины с помощью нафталенсодержащего центра своих молекул не конкурентно подавляют сквален-эпоксидазу, что приводит к остановке биосинтеза и истощению клеточных резервов эргостерина.

В работе Ryder и соавт. (1984) показано, что при действии нафтифина на *Candida albicans* содержание эргостерина в клетках падало на 60% при превышении концентрации препарата в 50 мг/л, что приводило к полной остановке роста гриба. При этом степень подавления активности биосинтеза эргостерина была выше, чем 99%. С этим совпадало накопление сквалена в клетке. Использование радиоактивных меток показало, что эргостерина в обработанных нафтифином клетках не обнаруживалось [8]

Аналогичные исследования со сквален-эпоксидазой *Trichophyton rubrum* показали, что подавление активности этого фермента (показатель IC50) под действием нафтифина отмечалась уже в наномолярных концентрациях (114,6 нМ) [9]

Кроме общего для аллиламинов «классового» действия на сквален-эпоксидазу, для нафтифина описана еще одна мишень – C24 метилтрансфераза (у дрожжей кодируется геном ERG6), катализирующая образование фекостерина из зимостерина, одной из конечных стадий биосинтеза эргостерина. Исследования с радиоактивными метками показали наличие второго механизма действия нафтифина, подавляющего биосинтез эргостерина у *C. albicans* при концентрациях 100 мг/л на данной стадии. [10]

Истощение клеточных резервов эргостерина обуславливает преимущественно фунгистатическое действие ингибиторов его биосинтеза. Дополнительным, но подчас более значи-

мым является эффект образования промежуточных и побочных продуктов стерина биосинтеза. Некоторые из этих продуктов, в частности, сквален, являются токсичными для грибковой клетки. Такие побочные продукты могут встраиваться в клеточную мембрану, но поскольку они, в отличие от эргостерина, не удовлетворяют стерической конформации, пригодной для стабилизации мембраны, их присутствие в мембране приводит к ее повреждению. Эти «индивидуальные» эффекты нафтифина обеспечивают его фунгицидное действие.

Губительное действие нафтифина на грибные клетки подтверждается рядом электронно-микроскопических исследований с разными возбудителями микозов. В частности, при действии нафтифина в концентрациях 0,01–0,5 мкг/мл на гифы *Trichophyton mentagrophytes* было установлено, что на их концах вначале образуются утолщения, а внутри – сферические или каплевидные отложения липидного характера. Аномальные образования были заметны не только в цитоплазме, но и в клеточной мембране и всех слоях клеточной стенки [11].

Похожие изменения, дополнявшиеся баллонной дистрофией гиф, наблюдались и при действии на *Epidermophyton floccosum* в концентрациях 0,2–2 мкг/мл. Затем развивались повреждения и эксфолиация стенки макроконидиев [12]

Аналогичные явления отмечались и при действии на *Microsporum canis*. При этом отмечались дезорганизация структуры клеточной стенки, лабильность плазматической мембраны и скопления крупных липид-содержащих пузырьков в цитоплазме [13]

Таким образом, нафтифин уже в сравнительно малых концентрациях оказывает выраженное противогрибковое действие в отношении возбудителей микозов, проявляющееся в остановке роста, дезорганизации метаболизма и гибели грибной клетки. В клинических условиях это проявляется первичной фунгицидностью и широким спектром действия препаратов нафтифина серии «экзодерил».

Спектр действия

Спектр действия нафтифина очень широкий и включает почти всех возбудителей микозов.

Первые тестирования штаммов дерматофитов на чувствительность к нафтифину показали, что диапазон подавляющих концентраций (МПК) составил 0,1–0,2 мкг/мл. Для *Aspergillus spp.* этот показатель находился в пределах 0,8–12,5 мкг/мл, *Sporothrix schenckii* – 0,8–1,5 мкг/мл, а для *Candida spp.* – от 1,5 мкг/мл. Первичная фунгицидность действия нафтифина (соответствие МПК и фунгицидных концентраций) отмечалась и для дерматофитов, и для дрожжевых грибов [14]

Тестирования серии штаммов дерматофитов всех родов на жидкой среде дали диапазон МПК 0,01–0,2 мкг/мл, что было ниже, чем МПК имидазольных антимикотиков [15]

Тестирование методом дисков штаммов *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Microsporum canis* и *Epidermophyton floccosum* в сравнении с гризеофульвином, натамицином и 4 имидазольными антимикотиками показало, что нафтифин является самым активным препаратом, действующим в отношении дерматофитов. В концентрациях не выше 1,0 мкг/мл нафтифин подавлял 98,75% штаммов дерматофитов [16]

В другом исследовании диапазон МПК для нафтифина (изучались разные представители всех родов дерматофитов) составил 0,001–0,5 мкг/мл, а показатели МПК90 и МПК50 составляли 0,1 мкг/мл [17]

Сравнительное тестирование штаммов разных дерматофитов с итраконазолом и кетоконазолом показало, что по активности нафтифин превосходит оба этих антимикотика (МПК90 = 0,5 мкг/мл) [18]

Тестирование активности нафтифина в отношении других плесневых грибов, включая редких возбудителей поверхностных микозов, показали его действие на таких возбудителей, как *Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.*, *Cladosporium spp.*, *Rhizopus spp.*, *Paecilomyces*

spp., *Syncephalastrum spp.*, *Pyrenochaeta romeroi*, *Piedraia hortae* и *Mortierella spp.* с МПК50 от 1 мкг/мл [19]

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) нафтифина для дерматофитов в целом составляет до 0,1–0,2 мг/л, оказываясь выше для некоторых редких возбудителей микозов. Однако действительная рабочая концентрация 1% наружных форм нафтифина гидрохлорида (10 мг/л) всегда оказывается на 1–3 порядка выше МПК, чем можно объяснить и первично фунгицидное действие, и универсально широкий спектр действия препаратов «экзодерил».

Спектр действия указанных рабочих концентраций нафтифина не ограничивается возбудителями дерматофитии, кандидоза или микозов другой этиологии. В пределах их действия оказываются *Staphylococcus* и *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, другие грамположительные и грамотрицательные бактерии. Таким образом, спектр действия препарата достаточно широк для лечения как дерматомикозов любой этиологии, так и бактериальных и смешанных бактериально-грибковых инфекций [20].

Эффективность нафтифина *in vitro* была практически сразу подтверждена исследованиями *in vivo* [21], а затем и клиническими исследованиями.

Нафтифина гидрохлорид традиционно применяется в терапии дерматофитии, кандидоза кожи, онихомикозов, отрубевидного лишая, а также бактериальных инфекций: подкрыльцового трихонкардиоза и эритразмы.

Противовоспалительная активность

Одним из достоинств препарата считается противовоспалительный эффект. Было установлено, что нафтифин подавляет образование ряда простагландинов, а также влияет на хемотаксис и адгезию нейтрофилов и поэтому может подавлять местную воспалительную реакцию [20, 22].

В частности, стимулированные хемотактическим фактором (зимозан-активированная сыворотка) нейтрофилы не дают типичной реакции мембраны в присутствии нафтифина. При этом отмечалось также подавление окислительной активности и способности к образованию супероксид-аниона и «респираторного взрыва» фагоцитов, что определялось по снижению хемолуминесценции полиморфных нейтрофилов (ПЯЛ) [23]. Причиной такой иммуномодулирующей и противовоспалительной активности нафтифина может быть его связывание с мембраной лейкоцитов.

При этом действие нафтифина не приводит к ослаблению функции неактивированных лейкоцитов. В одной из работ установлено положительное, стимулирующее действие нафтифина на противогрибковый иммунный ответ, проявляющийся в усилении киллинга лейкоцитами бластоконидиев *Candida albicans* [24].

В то же время, подобно модулирующему действию нафтифина может быть объяснено снижением степени адгезии нейтрофилов к различным субстратам, в частности, эндотелию сосудов, что обуславливает противовоспалительную активность препарата [22]. В целом, экспериментальные данные, объясняющие противовоспалительный или иммуномодулирующий потенциал нафтифина, недостаточны и отчасти противоречивы. При этом сам факт противовоспалительной активности нафтифина представляется очевидным. Это определяется по реакции вазоконстрикции, обуславливающей снижение кожной температуры у лабораторных животных [20]. Реакция вазоконстрикции – стандартный тест, определяющий силу действия кортикостероидных гормонов.

Кроме того, в специальном внутрикожном («волдырном») тесте с гистамином противовоспалительная активность нафтифина была оценена в сравнении с клемастином («тавегил») по сокращению площади эритемы и отека. Была установлена активность нафтифина, составившая 60–70% от эффекта клемастина и существенно превысившая активность мази основы [25].

Противовоспалительная активность нафтифина имеет четкие клинические параллели. В частности, изучение активности нафтифина на модели УФ-индуцированной эритемы показало, что препарат не уступает кортикостероидам I класса (гидрокортизон в концентрациях 0,5–2,5% отдельно и в сочетании с имидазольными антимикотиками) по степени противовоспалительной активности [29]. Проводились также исследования, сравнившие противовоспалительную активность нафтифина с более сильными кортикостероидами, в частности – триамцинолоном и бетаметазона дипропионатом [25–28]. Активность нафтифина, как правило, оказывается сопоставимой с кортикостероидами первых 2 классов. Однако не всеми исследователями признается противовоспалительный эффект, равноценный действию кортикостероидных гормонов. Несомненно, нафтифин не может рассматриваться как однозначная замена местным кортикостероидам, тем более – средней и выраженной силы действия. Однако никто и не рассматривает препараты нафтифина как средства выбора в терапии воспалительных дерматозов вообще. Нафтифин может и должен найти применение в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и воспаления, ассоциированного с микозами.

Фармакокинетика в коже

В одной из экспериментальных моделей показано, что из препаратов 1% серии нафтифина гидрохлорида (в частности, 1% крем «экзодерил») активное вещество проникает в эпидермис человека в концентрациях, достаточных для подавления *T. rubrum* и *T. mentagrophytes* [30]. При этом после пенетрации в эпидермис нафтифин оказался более активным, чем имидазольные препараты.

Концентрации препарата, существенно превышающие МПК, сохраняются в коже в течение 4 дней после однократного нанесения 1% наружных форм нафтифина. В то же время на основании изучения кинетики и распределения препарата предположено, что в коже создается депо нафтифина. В целом, поверхностная природа грибковой инфекции, локализованной в роговом слое и не проникающей далее шиповатого слоя, а иногда и вообще эпикутанной локализации (малассезиозы, пьедра и др.) не требует глубокого проникновения препарата в кожу. Степень системной абсорбции нафтифина из его наружных форм незначительная и не превышает 2-3% [20].

Лекарственные формы и дозировки

Препараты нафтифина (нафтифина гидрохлорид) выпускаются под названием «экзодерил» и известен в нашей стране уже достаточно давно. Серия «экзодерил» включает крем и раствор, в 1 г (мл) содержащие 10 мг (1 %) нафтифина гидрохлорида. Крем «экзодерил» выпускается в тубах по 15 или 30 г, а раствор – в 10 мл флаконах. Производителем всех форм препарата является фирма «Biochemie» (Австрия), в настоящее время объединенная в рамках компании «Лек» (Словения).

Рекомендуемая схема лечения заключается в нанесении крема и раствора «экзодерил» на пораженные участки кожи 1 раз в день. Длительность лечения составляет в среднем 4 недели. При этом, как и для других антимикотиков, рекомендуется продолжать лечение еще не менее двух недель после достижения клинического излечения. При онихомикозах раствор нафтифина применяют дважды в день, в течение 6 месяцев.

Опыт клинического использования препаратов нафтифина

Эффективность нафтифина в сравнении с другими наружными антимикотиками также неоднократно изучалась разными авторами [31–33]. При этом эффективность нафтифина, как правило, оказывалась сопоставимой или более высокой, чем у ряда имидазольных препаратов. Собственно клинико-микологическая эффективность нафтифина, по данным разных исследователей, составляла от 75–80% [34–35]. Есть данные и по использованию препарата при негрибковых инфекциях и воспалительных заболеваниях кожи негрибковой

или неустановленной этиологии. Большинство авторов отметили высокую безопасность лечения, не сопровождающегося какими-либо нежелательными эффектами.

Нафтифин в терапии дерматофитии

В отношении эффективности и безопасности препаратов нафтифина при дерматофитии проведены как сравнительные исследования с плацебо или другими антимикотиками, так и более простые работы.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по лечению дерматофитии стоп у 60 взрослых больных было показано значительное преимущество и высокая клинико-микологическая эффективность препарата, заключающаяся в 100% показателях излечения [36].

Крем нафтифина оказался высокоэффективным в лечении дерматофитии гладкой кожи и складок. Это было установлено в исследовании с 70 больными. Процент излеченности в подгруппе нафтифина составлял 79, в то время, как у получавших мазевую основу положительная динамика отмечалась лишь в 31% [37].

Была показана эффективность нафтифина и в терапии дерматофитии торпидного течения, устойчивого к терапии другими антимикотиками [38].

Назначение препарата 51 пациенту с дерматофитией приводило к выраженному сокращению воспалительных явлений: эритемы, зуда, шелушения, инфильтрации и экссудации в течение 2–4 нед. К 8 неделе показатель микологического излечения достиг 100%, при этом полное купирование клинических симптомов отмечалось у 60% [20].

При онихомикозе, протекавшем в дистальной форме, назначение 1% формы нафтифина в течение 6 мес. дважды в день с механическим удалением пораженной части ногтя привело к клинико-микологическому излечению у 8 из 10 больных [39].

В сравнении с клотримазолом крем нафтифина в 14-дневной схеме терапии дерматофитии и кандидоза кожи показал преимущество уже на ранней стадии (контроль на 1 неделе лечения): 63,5% микологического излечения против 56% у клотримазола. Ко второй неделе терапии показатели клинического излечения достигли 84%, а микологического – 95%. Лечение переносилось хорошо, с низкой частотой рецидивов [40].

Более быстрое наступление клинического эффекта при использовании нафтифина было отмечено в другом сопоставлении препарата с клотримазолом у детей [41]. Это может быть обусловлено противовоспалительной активностью препарата.

Сравнительные исследования с нафтифином проводились и с использованием других антимикотиков, в частности – миконазола [35], клотримазола и толнафтата [42], оксиконазола и тербинафина [28]. Эффективность препаратов нафтифина в целом не уступала препаратам сравнения.

В частности, в сравнении эффективности 1% кремов нафтифина и эконазола в 4-недельной схеме лечения 104 больных с дерматофитией туловища и складок с назначением 2 раза в день было установлено преимущество нафтифина на ранних стадиях (1 неделя: общее излечение в 19% случаев против 4%), сохраняясь к концу терапии, когда эти показатели достигли 80%. Частота побочных эффектов была ниже у нафтифина: 3% против 13% у эконазола [43].

Крупное сравнительное исследование было проведено японскими авторами, обследовавшими 393 пациента с дерматофитией разной локализации (возбудители – *T. rubrum* и *T. mentagrophytes*). При назначении нафтифина или клотримазола в течение 5 нед. было выявлено существенное превосходство нафтифина. Также отмечался быстрый клинический эффект нафтифина, приводивший к купированию симптомов уже на первой неделе лечения [20].

Нафтифин в терапии кандидоза и *Malassezia*-инфекций кожи

Эффективность 1% раствора и крема нафтифина была отмечена в терапии разноцветного лишая [44].

В смешанной группе из 29 больных с дерматофитией, кандидозом и разноцветным лишаем 1% наружные формы нафтифина оказались высоко эффективны (показатель излечения составил 96,4%) с очень активной положительной динамикой. Побочные эффекты (раздражение в месте аппликации) отмечались только у 2 больных [45].

В лечении кандидоза кожи у 60 больных известный дерматомиколог N. Zaias и соавт. отметили высокую эффективность 1% крема нафтифина. Микологическое излечение после 3 нед. терапии наблюдалось у 77% (против 3% у плацебо-группы) [46].

Нафтифин при негрибковых инфекциях

Нафтифин в форме 1% крема был с успехом использован при бактериальной инфекции, ранее относившейся к группе «псевдомикозов» – подкрыльцовому трихомикозу, или трихонокардиозу (*trichomycosis axillaris*) [47].

Немецкий дерматолог S. Nolting использовал нафтифин в лечении пиодермии. Эффективность препарата сопоставлялась с эффективностью гентамицина методом сравнения «левого с правым». Предварительно было установлено, что нафтифин отличается активностью *in vivo*, лежащей близко к диапазону МПК для бактерий. Было обследовано 30 больных с пиодермией. Среди клинических форм были отмечены импетиго волосистой части головы, крупных складок и ног, в том числе – случаи вторичной импетигоинизации как осложнения атопического дерматита. Крем нафтифина или гентамицина наносили дважды в день, продолжительность терапии составила 12 дней. Достоверных различий по клиническим или микробиологическим показателям выявлено не было. При этом не было отмечено и каких-либо побочных эффектов [48].

Нафтифин при воспалительных дерматозах

Оценка использования нафтифина при воспалительных дерматозах явилось целью нескольких специальных исследований. В этих исследованиях ставились разные задачи. Во-первых, значительный интерес представляло клиническое подтверждение противовоспалительных свойств препарата. Во-вторых, представлялось нужным сопоставление эффекта нафтифина и кортикостероидов. В-третьих, многих исследователей интересует принципиальная целесообразность назначения наружных кортикостероидных препаратов или их комбинаций с антимикотиками при микозах, сопровождающихся воспалительными явлениями [49].

Английские исследователи под руководством известного миколога E.G.V. Evans провели исследование, имевшее целью непосредственно оценить наличие противовоспалительной активности нафтифина. Для этого эффективность использования препарата сравнивалась с эффективностью комбинации стероид-антимикотик (1% клотримазол и 1% гидрокортизон). Группа наблюдения составляла 269 человек с клиническим диагнозом грибковой инфекции кожи, оба препарата назначались в течение 4 нед. Только у 115 человек диагноз был подтвержден микологическим исследованием, у остальных пациентов состояние было расценено как воспалительный дерматоз неясной этиологии. Назначение обоих препаратов привело к одинаковым результатам микологического излечения. Клиническая оценка выявила отсутствие какого-либо преимущества или различия стероидной комбинации по сравнению с нафтифином в отношении купирования воспалительных явлений. Авторы вывели заключение о том, что: 1) у нафтифина имеется непосредственная противовоспалительная активность; 2) назначение комбинированных препаратов в данных случаях не имеет обоснования или клинического преимущества [27]

Сравнение эффективности нафтифина и комбинации эконазол + триамцинолона ацетонид привело к сходным результатам. При этом клиническое выздоровление ко 2 нед. лечения было выше в группе нафтифина (96% против 77%), а динамика регресса воспалительных

явлений была практически одинаковой, в том числе для таких характеристик, как зуд и эритема. Местные побочные эффекты (сухость/раздражение кожи) отмечались реже в группе нафтифина [25]

Таким образом, высокая клиническая эффективность нафтифина в лечении дерматомикозов различной этиологии и некоторых бактериальных инфекций дополняется клинически значимым противовоспалительным эффектом. Указанные достоинства препаратов нафтифина позволяют использовать их в лечении инфекционно-зависимых воспалительных дерматозов, а также воспалительных заболеваний кожи сомнительной или неясной этиологии с предполагаемым инфекционным компонентом.

В то же время, доказательный опыт использования препаратов нафтифина в России ограничен. Не проводилось более или менее масштабных исследований эффективности препаратов серии «экзодерил» в лечении воспалительных заболеваний кожи грибковой и смешанной этиологии. Это обстоятельство побудило нас провести собственное клиническое исследование, обобщающее наш опыт терапии препаратами серии «экзодерил».

Исследование эффективности препарата «экзодерил» при микозах и дерматозах смешанной этиологии

Нами в течение последних лет накоплен довольно значительный опыт использования препаратов нафтифина в лечении разных дерматомикозов и смешанных инфекций. В течение 2000–2002 гг. нами были изучены клинико-микологическая эффективность и безопасность лечения грибковых и смешанных инфекций зарегистрированными в России лекарственными формами нафтифина гидрохлорида.

Дизайн исследования

Исследования были проведены на базе Института аллергологии и клинической иммунологии (г. Москва). Настоящее сообщение представляет ретроспективную оценку полученных в ходе наблюдения и лечения больных результатов.

Критериями включения в исследование служили:

- 1) клинический диагноз грибковой инфекции, подтвержденный данными микроскопии патологического материала (соскоб) и/или посева с выделением культуры возбудителя. При этом установление смешанной этиологии или микоза, обусловленного конкретным возбудителем, всегда проводилось после выделения соответствующих культур;
- 2) возраст 18–70 лет (несмотря на изученные эффективность и безопасность применения препарата в педиатрии, нами обследовались взрослые пациенты);
- 3) зафиксированный в медицинской документации результат лечения.

Критериями исключения служили:

- 1) наличие онихомикоза с клиническими проявлениями, требующими назначения системной терапии (КИОТОС > 6);
- 2) назначение системных противогрибковых препаратов одновременно с нафтифином, незадолго до периода лечения или вскоре после него;
- 3) назначение каких-либо других наружных препаратов одновременно с нафтифином;
- 4) случаи неэффективной наружной противогрибковой терапии, предшествовавшей лечению.

Наблюдавшиеся больные

Соответственно данным критериям нами были отобраны амбулаторные карты 171 пациентов, 114 женщин и 57 мужчин в возрасте от 20 до 67 лет (средний возраст составил 46 лет). Из них у 92 была диагностирована дерматофития (стоп – 37, паховых складок – 15, гладкой кожи – 24, онихомикоз стоп – 16); у 35 – малассезиоз кожи (отрубевидный лишай

– 31, фолликулит – 4); у 34 поверхностный кандидоз (межпальцевая эрозия – 7, кандидоз крупных складок – 15, паронихия – 12), плесневой недерматофитный онихомикоз – 2. У восьми больных отмечалась смешанная грибково-бактериальная инфекция кожи стоп: 4 – *T. rubrum* и *Staphylococcus*, 1 (межпальцевая форма) – *T. mentagrophytes var. interdigitale* и *Staphylococcus*, 1 (межпальцевая форма) – *T. mentagrophytes var. interdigitale* и *Pseudomonas*, 1 (микоз стоп и онихомикоз с паронихией) – *T. rubrum*, *Aspergillus terreus* и *Staphylococcus*, 1 (онихомикоз, паронихия) – *Scopulariopsis spp.* и *Pseudomonas*. Значения КИОТОС при наличии онихомикоза составляли, в среднем, около 5. Среди наблюдавшихся представляет интерес случай онихомикоза, обусловленного *Fusarium solani*. У больного (мужчина, 62 года, микоз стоп не наблюдался, дерматофиты не были выделены, в анамнезе нет указаний на дерматофитию) дистальная форма онихомикоза отмечалась только на ногте 1 пальца левой стопы, с умеренными явлениями паронихии.

Методика использования препарата и оценки эффективности

Все обследованные лица, включенные в исследование, получали крем или раствор «экзодерил». Крем наносили на пораженные участки кожи 1 раз в день, при отрубевидном лишае и фолликулите – утром и вечером. При онихомикозе раствор нафтифина применяли дважды в день. При этом при паронихии обычно использовали раствор, при микозах в области крупных складок – раствор 1 раз в день, при дерматофитии крупных складок – в отдельных случаях и крем.

Разные схемы использования препарата и продолжительность лечения при отдельных формах инфекций были обусловлены известной разницей в эффективности лечения этих форм современными антимикотиками. При этом нами была опробована собственная схема лечения, названная нами «сдвоенной»: при паронихии и фолликулите утром использовали раствор, а вечером – крем, что было предпринято для удобства пациентов и с одобрением воспринималось ими.

Лечение продолжали в течение 2 нед. при отрубевидном лишае и дерматофитии гладкой кожи, складок и межпальцевом микозе стоп; 4 нед. при *Malassezia*-фолликулите, сквамозной форме микоза стоп и паронихии, при онихомикозе – 3 мес.

После этого проводили клинико-этиологический контроль излеченности. Контрольное исследование при онихомикозе и дерматофитии включало микроскопию соскоба. При отсутствии полного клинического эффекта при онихомикозе лечение продолжали еще в течение 1 мес.

Полученные результаты

В результате проведенного исследования нами было установлено, что из получавших препарат пациентов (n = 171) у 146 (85,3%) к моменту контрольного обследования отмечалось клинико-этиологическое излечение: было зафиксировано отсутствие клинических проявлений заболевания, при необходимости подтвержденное отрицательной микроскопией из очага (табл. 1). У 16 пациентов (9,3%) отмечалось клиническое улучшение: сохранялись частичные проявления, а при онихомикозе – и положительный результат микроскопии. У 9 больных (5,2%) не наблюдалось клинического улучшения/выздоровления.

Таблица 1. Результаты лечения кремом и раствором «экзодерил»

Группы больных	Всего больных	Клинико-этиологическое выздоровление	Клиническое улучшение	Без эффекта
Дерматофитии, в том числе:	92	79 (85,8%)	6 (6,5%)	7 (7,6%)
стоп	37	33	2	2
паховых складок	15	14		1*
гладкой кожи	24	21	2	1

ногтей стоп	16	11	2**	3
<i>Malassezia</i> -инфекция, в том числе:	35	31 (88,5%)	4 (11,5%)	
отрубевидный лишай	31	28	3	
фолликулит	4	3	1	
Поверхностный кандидоз, в том числе:	34	27 (79,4%)	5 (14,7%)	2 (5,8%)
интертриго крупных складок	15	11	4**	
межпальцевая эрозия	7	6	1	
паронихия	12	10		2
Плесневой онихомикоз	2	2 (100%)		
Инфекция смешанной этиологии, в том числе:	8	7 (87,5%)	1 (12,5%)	
микоз стоп	6	6		
онихомикоз	2	1	1	
Итого:	171	146 (85,3%)	16 (9,3%)	9 (5,2%)

* пациент прекратил использование препарата в ходе лечения;

** увеличение продолжительности терапии привело к клинико-микологическому выздоровлению

Как видно из табл. 1, среди наблюдавшихся больных дерматофитией клинико-микологическое выздоровление отмечалось у 79 (85,8%). У 6 (6,5%) было достигнуто улучшение, а у 7 – не было отмечено клинической эффективности лечения. Комментируя эти результаты, следует отметить, что у 2 больных онихомикозом излечение было достигнуто через 1 мес. после продления схемы лечения тем же препаратом (раствор «экзодерил»). У 1 больного с дерматофитией паховых складок лечение пришлось прекратить в связи с жалобами на чувство жжения и раздражение кожи в месте нанесения крема через 1 нед. после начала использования препарата. На приеме отмечалось частичное разрешение клинических проявлений микоза, каких-либо островоспалительных явлений не было замечено. Лечение, ввиду пожеланий пациента, продолжали другим наружным антимикотиком. Наименьшая клиническая эффективность среди разных форм дерматофитии отмечалась для онихомикоза (3 больных из 16, КИОТОС 4, 5 и 5). Этим пациентам впоследствии были назначены кератолитические препараты и короткий курс системного антимикотика (итраконазол, 1 цикл пульс-терапии), что привело к излечению. Системная пульс-терапия (1 цикл) была впоследствии назначена также в случаях недостаточной клинической эффективности при подошвенной форме микоза стоп, *Malassezia*-фолликулите и кандидной паронихии.

При отрубевидном лишае и *Malassezia*-фолликулите клиническое излечение было достигнуто у 88,5% (31 из 34 наблюдавшихся). У 4 пациентов отмечалось клиническое выздоровление. Из них у 3 наблюдались частичные клинические проявления отрубевидного лишая, как и при фолликулите потребовавшие 1 цикла системной пульс-терапии.

В лечении поверхностного кандидоза при общей доле клинического излечения 79,4% (27 из 34), улучшение отмечалось у 5 больных (14,7%), а отсутствие эффекта – у 2 (5,8%, случаи паронихии).

В отношении лечения паронихии (12 – кандидной этиологии, 2 – смешанной грибково-бактериальной и 1 – плесневой) мы можем отчасти подтвердить наблюдения противовоспалительного эффекта наружных форм нафтифина. Без назначения кортикостероидных средств или каких-либо других наружных методов терапии подострые воспалительные явления при использовании раствора и крема нафтифина исчезали заметно ранее срока контрольного обследования.

При плесневом онихомикозе все больные к сроку контрольного обследования достигли клинико-этиологического излечения. При смешанной грибково-бактериальной инфекции излечение было достигнуто у 87,5% (7 из 8).

За исключением 1, не подтвержденного данными клинического наблюдения, случая отказа от лечения в связи с развитием нежелательных реакций, каких-либо побочных реакций и осложнений в ходе лечения не отмечалось.

Обсуждение полученных результатов

В целом, полученные результаты подтверждают данные о достаточно высокой эффективности препаратов нафтифина, ранее полученные разными исследователями. Нафтифин реально является наружным антимикотиком, пригодным для лечения дерматомикозов разной этиологии, не уступая в этом ни родственным аллиламинам (тербинафин), ни имидазольным производным. Эффективность использования препарата при разных клинических формах грибковой инфекции подчиняется тем же закономерностям, что и при использовании других антимикотиков. Это касается, прежде всего, зависимости эффективности лечения от локализации поражения и клинической формы/распространенности. Так, при онихомикозе, паронихии, фолликулите грибковой этиологии, при сквамозно-гиперкератотической форме микоза стоп эффективность лечения окажется ниже, чем при микозе гладкой кожи или складок. Подобная закономерность прослеживалась и в настоящем исследовании. В этой связи оправданным явилось использование препарата с увеличенной интенсивностью (2 раза в день) и/или курсом большей продолжительности (4 нед.).

В отношении безопасности использования препаратов нафтифина мы можем утверждать о незначительной вероятности развития местных нежелательных реакций (отмечена у 1 из 171 – 0,6%). Мы, опираясь на результаты настоящего исследования, не можем подтвердить возможность развития контактного дерматита на использование нафтифина, описанную в зарубежной литературе [50, 51]. В наших наблюдениях такие случаи не были отмечены. С другой стороны, несмотря на заметное и довольно быстрое купирование воспалительных явлений при грибковой паронихии на фоне назначения нафтифина, мы не можем утверждать и о его доказанном противовоспалительном эффекте, для чего потребуются сравнительное исследование. Все же нафтифин может оказаться довольно эффективной заменой традиционной наружной терапии или назначению кортикостероидных гормонов при паронихии. Мы исключаем, впрочем, случаи острой паронихии, при которой необходимы более интенсивные воздействия.

Смешанная грибково-бактериальная инфекция, по-видимому, может достаточно обоснованно считаться показанием к использованию препаратов нафтифина. Среди наблюдавшихся нами случаев смешанной инфекции во всех была отмечена эффективность использования препарата. Эффективным оказалось и лечение плесневого онихомикоза. Таким образом, по возможности использования при грибково-бактериальных ассоциациях и микст-инфекциях препараты нафтифина не уступают или превосходят имидазольные антимикотики.

Заключение

Препараты нафтифина («экзодерил») остаются эффективным средством наружной терапии микозов. По разным показателям – спектру и особенностям действия – они выделяются из числа многих современных антимикотиков, отличаясь рядом выгодных характеристик. Терапевтические показания к назначению препаратов нафтифина включают не только дерматофитии разных локализаций, но также кандидоз, *Malassezia*-инфекции кожи, плесневые дерматомикозы и онихомикозы, смешанную грибково-бактериальную инфекцию. В то же время, можно выделить новые показания к назначению «экзодерила», обусловленные его доказанной противовоспалительной активностью: 1) воспалительные инфекционно-зависимые дерматозы, включая микробную экзему и микиды; 2) воспалительные дерматозы с подозрением на грибковую инфекцию, но без подтверждения в микологическом исследовании; 3) инфекционные осложнения хронических воспалительных дерматозов; 4) паронихии грибковой и смешанной этиологии.

Перспективным для изучения остается применение препаратов серии «экзодерил» в терапии себорейного дерматита. Использование препаратов «экзодерил» может иметь преимущества по сравнению с комбинациями имидазольных антимикотиков и кортикостероидов, отличаясь равной или большей эффективностью и не приводя к характерным для кортикостероидов побочным эффектам.

Проведенное нами исследование подтвердило клиническую эффективность и безопасность использования препаратов «экзодерил» при грибковой и смешанной инфекции кожи и ногтей. Излечение было отмечено у более 85% наблюдавшихся пациентов. «Экзодерил» быстро купировал воспалительные явления.

Таким образом, нафтифин можно считать одним из препаратов выбора в лечении дерматомикозов, в том числе осложненных бактериальной инфекцией и сопровождающихся воспалением.

Список литературы

1. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Онихомикозы: на пути к решению проблемы. *Consilium medicum* 2003;5 (№ 3): 128–136.
2. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю., Лещенко В.М. Современная программа борьбы с дерматомикозами в России. *Успехи медицинской микологии*. М.: 2002. Т. 2: 160–162
3. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л., Сергеев Ю. В., Вахлаков А. Н., Седова Т. Н., Дудник В. С. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза. *Вестник дерматологии и венерологии* 2002; 3: 31–35
4. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: «Медицина для всех»; 200 С.
5. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: БИНОМ-Пресс, 2003. - 440 с.
6. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю., Мокина Е. В. Бучинский О. И. Горячая линия: Первая массовая кампания по выявлению и лечению больных с онихомикозом. В кн.: *успехи клинической иммунологии и аллергологии*. М.: 2002. (под ред. Караулова А. В.). – С. 355–63.
7. Сергеев Ю.В., Ларионова В.Н., Кудрявцева Е.В., Сергеева Е. Л. Кандид-Б и терапия дерматозов, ассоциированных с грибковой и смешанной инфекцией. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2003; 1: 94–98
8. Ryder N. S., Seidl G., Troke P. F. Effect of the antimycotic drug naftifine on growth of and sterol biosynthesis in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25 (4):483-7.
9. Favre B., Ryder N. S. Characterization of squalene epoxidase activity from the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and its inhibition by terbinafine and other antimycotic agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40 (2):443-7.
10. Ryder N. S. Effect of allylamine antimycotic agents on fungal sterol biosynthesis measured by sterol side-chain methylation. *J Gen Microbiol* 1985; 131 (Pt 7):1595-602.
11. Meingassner J. G., Sleytr U., Petranyi G. Morphological changes induced by Naftifine, a new antifungal agent, in *Trichophyton mentagrophytes*. *J Invest Dermatol* 1981; 77 (6):444-51.
12. Butty P., Mallie M., Bastide J. M. Antifungal activity of allylamines on *Epidermophyton floccosum*: scanning electron microscopy study. *Mycopathologia* 1992; 120 (3):147-53.
13. Butty P., Gorenflot A., Mallie M. et al. Low voltage scanning electron microscopy study of naftifine activity on *Microsporum canis*. *Mycoses* 1992; 35 (11-12):335-42.
14. Georgopoulos A., Petranyi G., Mieth H. et al. In vitro activity of naftifine, a new antifungal agent. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19 (3):386-9.
15. Regli P., Ferrari H., Buffard Y. et al. [In vitro action of a new antifungal agent, naftifine, on dermatophytes]. *Pathol Biol (Paris)* 1985; 33 (5 Pt 2):614-7.
16. Macura A. B. In vitro susceptibility of dermatophytes to antifungal drugs: a comparison of two methods. *Int J Dermatol* 1993; 32 (7):533-6.
17. Venugopal P. V., Venugopal T. V. Disk diffusion susceptibility testing of dermatophytes with allylamines. *Int J Dermatol* 1994; 33 (10):730-2.
18. Venugopal P. V., Venugopal T. V. Antidermatophytic activity of allylamine derivatives. *Indian J Pathol Microbiol* 1994; 37 (4):381-8.
19. Venugopal P. V., Venugopal T. V. Antifungal activity of allylamine derivatives. *Indian J Med Res* 1994; 99:71-3.
20. Monk J.P., Brogden R.N. Naftifine. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial dermatomycoses. *Drugs* 1991; 42:659-72.
21. Petranyi G., Georgopoulos A., Mieth H. In vivo antimycotic activity of naftifine. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19 (3):390-2.

22. Choi T.S., Solomon B., Nowakowski M., Lee W.L., Geen S., et al. Effect of naftifine on neutrophil adhesion. *Skin Pharmacol* 1996; 9:190-6.
23. Solomon B.A., Lee W.L., Geen S.C., Suntharalingam K., Fikrig S.M., et al. Modification of neutrophil functions by naftifine. *Br J Dermatol* 1993; 128:393-8.
24. Vago T., Baldi G., Colombo D. et al. Effects of naftifine and terbinafine, two allylamine antifungal drugs, on selected functions of human polymorphonuclear leukocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38 (11):2605-11.
25. Tronnier H. Inflammatory dermatomycoses – comparative study of naftifine and a combination of a corticosteroid and an imidazole derivative. *Mykosen* 1987; 30 (suppl. 1): 98–103.
26. Nada M., Hanafi S., al-Omari H., Mokhtar M., el-Shamy S., et al. Naftifine versus miconazole/hydrocortisone in inflammatory dermatophyte infections. *Int J Dermatol* 1994; 33:570-2.
27. Evans E.G., James I.G., Seaman R.A., Richardson M.D. Does naftifine have anti-inflammatory properties? A double-blind comparative study with 1% clotrimazole/1% hydrocortisone in clinically diagnosed fungal infection of the skin. *Br J Dermatol* 1993; 129:437-42.
28. Smith E.B., Breneman D.L., Griffith R.F., Hebert A.A., Hickman J.G., et al. Double-blind comparison of naftifine cream and clotrimazole/betamethasone dipropionate cream in the treatment of tinea pedis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:125-7.
29. Kecskes A., Jahn P. [Assessment of the antiphlogistic effect of naftifin-HCl in the UV-B erythema test]. *Hautarzt* 1989; 40 (3):158-60.
30. Stoughton R. B., Sefton J., Zeleznick L. In vitro and in vivo cutaneous penetration and antifungal activity of naftifine. *Cutis* 1989; 44 (4):333-5.
31. Ablon G., Rosen T., Spedale J. Comparative efficacy of naftifine, oxiconazole, and terbinafine in short-term treatment of tinea pedis. *Int J Dermatol* 1996; 35:591-3.
32. Naftifine treatment for dermatophytosis: multicenter clinical investigations in Turkey. Turkish Multicenter Dermatophytosis Study Group. *Int J Dermatol* 1992; 31:247-8.
33. Smith E.B., Wiss K., Hanifin J.M., Jordon R.E., Rapini R.P., 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; 22:1116-7.
34. Naftifine cream 1% versus clotrimazole cream 1% in the treatment of tinea pedis. Naftifine Podiatric Study Group. *J Am Podiatr Med Assoc* 1990; 80:314-8.
35. el Darouti M.A., al Raubaie S., Shandrashekhar C.R., al Sawaf M.H., Movahadi G.A. Double-blind randomized comparative study of naftifine cream and clotrimazole cream in the treatment of dermatophytosis. *Int J Dermatol* 1989; 28:345-6.
36. Klaschka F., Gartmann H., Weidinger G. [The antifungal agent naftifin. Placebo-controlled therapeutic comparison in tinea pedis]. *Z Hautkr* 1984; 59 (18):1218-26.
37. Jordon R.E., Rapini R.P., Rex I.H., Jr., Katz H.I., Hickman J.G., et al. Once-daily naftifine cream 1% in the treatment of tinea cruris and tinea corporis. *Int J Dermatol* 1990; 29:441-2.
38. Rosen T., Fischer M., Orenge I. et al. Naftifine treatment of resistant dermatophytosis. *Int J Dermatol* 1991; 30 (8):590-2.
39. 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.
40. Zaun H., Luszpinski P. [Multicenter double-blind contralateral comparison of naftifin and clotrimazole cream in patients with dermatophytosis and candidiasis]. *Z Hautkr* 1984; 59 (18):1209-17.
41. Naftifine cream 1% versus clotrimazole cream 1% in the treatment of tinea pedis. Naftifine Podiatric Study Group. *J Am Podiatr Med Assoc* 1990; 80 (6):314-8.

42. Hantschke D., Reichenberger M. [Double blind, randomized in vivo investigations comparing the antifungals clotrimazole, tolnaftate and naftifine (author's transl)]. *Mykosen* 1980; 23 (12):657-68.
43. 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.
44. Hira S. K., Abraham M. S., Mwinga A. et al. Naftifine solution (1%) in the treatment of pityriasis versicolor in Zambia. *Mykosen* 1986; 29 (8):378-81.
45. Albanese G., Giorgetti P., Santagostino L. et al. [Evaluation of the efficacy of a new antimycotic molecule for topical use: naftifine]. *G Ital Dermatol Venereol* 1989; 124 (5):XXXIII-XXXVII.
46. Zaias N., Astorga E., Cordero C.N., Day R.M., de Espinoza Z.D., et al. Naftifine cream in the treatment of cutaneous candidiasis. *Cutis* 1988; 42:238-40.
47. Rosen T., Krawczynska A. M., McBride M. E. et al. Naftifine treatment of trichomycosis pubis. *Int J Dermatol* 1991; 30 (9):667-9.
48. Data on file, Biochemie GMBH.
49. Railan D., Wilson J. K., Feldman S. R., Fleischer A. B. Pediatricians who Prescribe Clotrimazole-Betamethasone Dipropionate (Lotrisone) often Utilize it in Inappropriate Settings Regardless of their Knowledge of the Drug's Potency. *Dermatology Online Journal* 8(2): 3
50. Goday J.J., Gonzalez-Guemes M., Yanguas I., Iardia R., Soloeta R. Allergic contact dermatitis from naftifine in a child without cross-reaction to terbinafine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11:72-3.
51. Willa-Craps C., Wyss M., Elsner P. Allergic contact dermatitis from naftifine. *Contact Dermatitis* 1995; 32:369-70.