



Н.В. Михайлец¹, Т.В. Святенко²

¹ Днепропетровская клиническая городская больница № 17

² Днепропетровская государственная медицинская академия

Рациональные подходы к выбору местного антимикотического средства

Ключевые слова

Микозы, терапия онихомикозов, препарат «Экзофил».

Одной из актуальных проблем в современной дерматологии остаются диагностика и лечение микотической инфекции. Известно, что на планете существует около 200 видов патогенных для человека грибов [20]. В структуре общей кожной патологии грибковые болезни кожи занимают второе место, уступая только пиодермиям [1]. По данным ВОЗ, у трети населения планеты есть микозы, чаще стоп, в том числе онихомикозы, и количество этих поражений постоянно увеличивается. В патогенезе микозов важную роль играют такие факторы: возраст, пол, нарушение углеводного обмена, частое использование антибиотиков, цитостатиков, гормонов, снижение иммунологической реактивности организма, местные факторы. Ухудшение экологической ситуации, материальных и социальных условий для большинства населения привело к учащению случаев так называемых фоновых заболеваний. Особенности существования грибов в природе и клинического течения вызываемых ими заболеваний обуславливают многообразие путей их распространения среди населения. Человек, страдающий микозом, представляет собой очаг инфекции, передача которой зависит от интенсивности его контактов с внешней средой, окружающими людьми.

Причинами распространения микозов в Украине принято считать влияние многочисленных техногенных, экологических и социальных факторов, влияющих на здоровье граждан Украины, снижающих физиологическую защитную функцию кожи и нарушающих резистентность организма к микотической инфекции. Грибковыми заболеваниями гладкой кожи страдают 15–25 % населения земного шара [6, 7]. Существенный

вклад в изучение современной эпидемиологии микозов внесло международное исследование «Ахиллес-проект» (1997–1998). В ходе этого проекта в Украине было обследовано 92 492 человека. 31 % обследованных страдали микозом стоп [16], 52 % — дерматомикозами, из них 47 % — онихомикозами, что значительно больше, чем в других регионах мира. По данным отечественных ученых, в настоящее время наиболее распространенными микозами являются дерматофитии, обусловленные прежде всего трихофитом красным (*Trichophyton rubrum*), который выделяется в 89–95 % случаев, трихофитом интердигитальным (*Trichophyton interdigitale*) и эпидермофитом паховым (*Epidermophyton floccosum*). *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton interdigitale* поражают эпидермис, ногти и волосы; *E. floccosum* — эпидермис и ногти, оставляя волосы интактными. В 2–5 % случаев заболевание может быть обусловлено дрожжевыми и в 3–4 % — плесневыми грибами [5]. Но чаще всего возбудителями микозов являются микст-инфекции [12].

В литературе традиционно различают руброфитию, эпидермофитию стоп и эпидермофитию паховую. К кератомикозам относится разноцветный (отрубевидный) лишай (возбудитель *Pityrosporum*), который относится и к обширной группе дрожжеподобных липофильных грибов рода *Malassezia*. Часто встречается микоз, обусловленный дрожжеподобными грибами *Candida*, — поверхностный кандидоз кожи.

Наиболее высокая частота микозов отмечается у лиц старше 60 лет — до 50 % [8, 19]. Этому способствует возрастная перестройка морфофункциональных систем, в первую очередь, дис-

функция нервной и эндокринной систем, приводящая к нарушениям различных видов кровообращения, атеросклеротические изменения, гипоксические и метаболические нарушения. Поражения кожи, вызванные патогенными грибами, разнообразны как по характеру возбудителя, так и по клинической картине. Для лиц пожилого возраста характерны микозы стоп, кандидоз, паховая эритразма, эпидермофития, рубромикоз, которые часто встречаются в популяции. Микоз стоп наиболее распространен и отмечается, по данным некоторых авторов, у 80 % мужчин старше 64 лет [18], у которых микоз стоп нередко ошибочно расценивают как проявление старческого ксероза. Микоз стоп в пожилом возрасте сопровождается более тяжелым течением, что обусловлено как ухудшением качества ухода за кожей стоп, так и связанной с возрастом функциональной неполноценностью иммунной системы, нарушением микроциркуляционных процессов. В связи с этим у этой категории больных наиболее рационально применение местных противогрибковых препаратов из-за высокой вероятности развития побочных эффектов.

За последние пять лет возросла выявляемость микозов у детей раннего детского возраста — увеличилось количество случаев заболевания микроспорией у новорожденных и детей раннего возраста [4, 7, 15]. По клиническим проявлениям микроспория у новорожденных имеет некоторые особенности: крупные очаги до 4–5 см в диаметре, с незначительным шелушением и гиперемией в центре. Волосистая часть головы поражается редко, чаще наблюдаются очаги на гладкой коже. Также увеличилось количество сообщений о диагностировании у детей микозов стоп и онихомикозов.

На современном этапе мы имеем широкие возможности для лечения больных, страдающих микотической инфекцией. Существуют так называемые критерии идеального антимикотика: противогрибковый компонент широкого спектра действия, антибактериальное действие и противовоспалительная активность, отсутствие эффекта формирования стойких штаммов микроорганизмов, однако без иммуносупрессивных свойств, удобство в применении, наличие различных местных форм препарата, безопасность лечения, доступная цена.

Именно к лекарственным препаратам, предназначенным для лечения пациентов детского и пожилого возраста, особенно необходимо предъявлять требования оптимального соотношения эффективности и безопасности. Этим требованиям отвечает препарат «Экзодерил» (нафтифина гидрохлорид) — препарат группы аллилами-

нов с фунгицидной, антибактериальной и противовоспалительной активностью (компания «Сандоз», Швейцария). «Экзодерил» выпускают в виде 1 % раствора и 1 % крема. Крем имеет выраженную липофильность, он хорошо проникает в кожу и накапливается в местах скопления грибов. «Экзодерил-раствор» имеет водно-спиртовую основу, позволяющую лекарственному веществу быстро проникать в места скопления грибов и ликвидировать их, что делает возможным применение его в период острых воспалительных проявлений микоза.

Как известно, аллиламиновые препараты ингибируют синтез эргостерола в грибковых клетках при таких же концентрациях, как и имидазолы. Однако на синтез холестерина в печени или на активность некоторых ферментов в различных органах (яички, надпочечники, печень) аллиламины в обычных терапевтических концентрациях не действуют. Благодаря этому нафтифин хорошо переносят больные при длительном наружном применении, он не вызывает трансформации клеток и не влияет на репродуктивную функцию. Доказано отсутствие у нафтифина даже минимального фотосенсибилизирующего эффекта. Лабораторные исследования показали, что «Экзодерил» обладает выраженной противогрибковой активностью в отношении многих патогенных и условно-патогенных грибов. Согласно данным исследований, по своей активности *in vitro* «Экзодерил» значительно превосходит гризеофульвин и кетоконазол (табл. 1).

Известно, что вторичная бактериальная инфекция играет важную роль у значительного количества больных микозами. Поэтому весьма важным с клинической точки зрения является тот факт, что «Экзодерил» обладает также выраженной антибактериальной активностью, причем не только в отношении грамположительных, но и грамотрицательных микроорганизмов. По данным ВОЗ, лишь 5 % всех микозов являются первичными заболеваниями, в остальных случаях это процессы, развивающиеся на фоне сопутствующей патологии. В дерматологической практике очень часто к различным дерматозам присоединяется вторичная инфекция, которая может быть вызвана как бактериальной, так и микотической флорой, а в некоторых случаях и той, и другой одновременно. Кроме этого, при некоторых соматических заболеваниях, когда имеются нарушения трофики кожи, снижен иммунитет, нередко возникают бактериальные или микотические поражения кожи с более тяжелым течением, чем у соматически неотягощенных пациентов [3]. При изучении микрофлоры кожи у 30 больных (10 мужчин, 20 женщин) с

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации нафтифина («Экзодерил») и других противогрибковых препаратов *in vitro*, мкг/мл

Препарат	<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>T. verrucosum</i>	<i>E. floccoussum</i>	<i>M. canis</i>
Нафтифин	0,05	0,05	0,05	0,20	0,20
Толнафат	0,05	0,01	0,01	0,05	0,05
Клотримазол	0,04	0,14	0,40	0,20	0,10
«Эконазол»	0,05	0,14	0,20	0,02	0,10
Гризеофульвин	6,25	6,25	3,13	3,13	3,13
Кетоконазол	1,56	6,25	6,25	0,20	6,25

микозом кожи в возрасте от 20–70 лет различных форм микозов стоп, обусловленным *T. rubrum*, были клинические формы заболевания: сквамозная — у 10, сквамозно-гиперкератотическая — у 10, интертригинозная — у 8 и дисгидротическая — у 2. Вместе с микроскопией соскобов кожи с пораженных участков проводили количественное определение микрофлоры на плотных, а также жидких питательных средах. Сравнительная характеристика количественных и качественных показаний микрофлоры на пораженных участках кожи у больных с микозом стоп показала нарушение нормобиоценоза у 55 % пациентов. Наиболее частые микробы: *St. aureus* и *St. epidermidis* ($7,8 \cdot 10^7$) — у 26 %; *St. hyicus* и *St. intermedius* (до $1,1 \cdot 10^6$) — у 18 %; *St. heemolyticus* и *St. hominis* (до $1,0 \cdot 10^5$) — у 6,2–8,4 % больных. При исследовании микробной флоры у пациентов с различными дерматозами в первую очередь обнаруживается разнообразная грибковая флора, чаще — дрожжеподобная, а *Staphylococcus aureus* колонизирует пораженную кожу в 85–95 % случаев атопического дерматита и в 70–85 % — кожу без высыпаний [16]. Некоторые токсины, выделяемые рядом видов стафило- и стрептококков, проявляют свойства суперантигенов и могут непосредственно влиять на активность и течение дерматозов даже без клинических признаков бактериальной суперинфекции [11, 17]. Именно поэтому эффективны в качестве местной терапии комбинированные препараты, в состав которых входят антибактериальные и антимикотические средства, что позволяет воздействовать одновременно на все звенья патологического процесса. Высокая противовоспалительная активность «Экзодерила» позволяет получать результаты, сравнимые с эффектом кортикостероидных гормонов. Например, параллельная оценка «Экзодерила» и «Эпипивезона» (комбинированный препарат эконазола и триамцинолонацетонида) не показала преимуществ последнего — симптомы микотического процесса (эритема, инфильтрация, шелушение кожи, везикуляция, пустулизация и зуд)

исчезали практически одновременно. Изучение фармакокинетики «Экзодерила» продемонстрировало, что он очень хорошо проникает в роговой слой и его концентрация в верхних слоях кожи в течение нескольких дней (от 5 до 10 суток) после однократного применения существенно (в 3–5 раз) превышает минимальные ингибирующие концентрации в отношении различных грибов. Вследствие весьма медленного освобождения «Экзодерила» из ороговевающего слоя происходит аккумуляция лекарства в верхних слоях кожи, что позволяет уменьшить частоту применения препарата до 1 раза в сутки. Исследования подтвердили: при ежедневном однократном применении «Экзодерил» проявляет такую же высокую эффективность, как и при двукратной обработке очагов этим или другими антигрибковыми веществами. Нельзя не отметить антибактериального действия «Экзодерила», сравнимого с активностью такого антибиотика, как гентамицина сульфат. При наружном применении минимальная бактерицидная концентрация «Экзодерила» обычно варьирует от 0,04 до 0,5 % и не превышает 1 %. Это действие вместе с выраженной противогрибковой активностью повышает эффективность лечения при смешанных грибково-бактериальных тяжело протекающих дерматофитиях, когда важную роль играет присоединившаяся вторичная флора. Поэтому «Экзодерил» можно считать перспективным препаратом для лечения микст-микозов, в частности у больных с микозом стоп, вызванным *T. rubrum* или *T. mentagrophytes* в сочетании с *C. albicans*. Следует также отметить, что «Экзодерил» обладает фунгицидной активностью против *C. parapsilosis* и фунгистатической против части штаммов *C. albicans*. Препарат активен *in vitro* не только против дерматофитов, но также против других патогенных грибов. В частности, в достаточной низкой концентрации он подавлял рост многих штаммов аспергиллов, грибов рода *Candida* и споротрихумов (табл. 2).

Сравнительное клиническое испытание «Экзодерила», проведенное в 12 дерматологических

Таблица 2. Минимальные ингибирующие концентрации «Экзодерила» *in vitro* против возбудителей различных микозов, мкг/мл

Микозы	«Экзодерил»	Толнафтат	Клотримазол
Трихофития	0,1–0,2	0,1–0,4	0,1–0,8
Эпидермофития	0,1–0,2	0,1	0,1–0,2
Микроспория	0,1–0,2	0,1	0,1
Аспергиллез	0,8–12,5	0,1 – > 100	0,1–3,1
Споротрихоз	0,8–1,5	3,1–12,5	1,5–6,2
Кандидоз	1,5 – > 100	> 100	0,2–0,8

клиниках Японии, Швеции, подтвердило его способность накапливаться в высокой концентрации в роговом веществе. Была предпринята попытка использовать его при лечении онихомикозов. В наблюдениях с участием 50 больных онихомикозами стоп и кистей (длительность заболевания в среднем 3 года; возбудители: дерматофиты – 40 пациентов, грибы рода *Candida* – 10) подтверждена высокая эффективность этого препарата. Уже через 2 мес значительное улучшение наблюдали в 54 % случаев, а через 4 мес лечения положительной клинической динамики не было только у 8 % больных. Полугодовой курс терапии позволил добиться успеха в 96 % случаев (выздоровление – 42 %, существенное улучшение – 52 %).

Существуют также убедительные данные отечественных исследователей (Б.Г. Коган, 2008) в отношении высокой эффективности «Экзодерила» при микозе стоп (интертригинозная форма, в том числе осложненная вторичной инфекцией), паховой эпидермофитии, разноцветном лишае.

Цель работы – подтвердить эффективность, рациональность и безопасность применения местного противогрибкового средства «Экзодерил» как препарата наиболее целевого действия при микозах кожи, волосистой части головы, у пациентов детского, пожилого возраста, а также при микозах, осложняющих течение экземы, псориаза, ихтиоза. Следует отметить, что наличие у таких пациентов фоновой патологии (заболевания пищеварительной системы, эндокринные нарушения, в том числе сахарный диабет, заболевания сосудов) существенно ограничивает возможности применения системных антимикотиков.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 72 пациента (35 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 1 года до 89 лет. У 15 больных диагностирован разноцветный лишай, у 5 – руброфития гладкой кожи, у 18 – эпидермофития стоп, у 12 – паховая эпидермофития, у 4 – эритразма, у 6 – кандидоз

крупных складок, у 2 – трихофития гладкой кожи. Кроме этого, микотическая инфекция осложняла течение псориаза в 10 случаях, микробной экземы – у 8 больных, ихтиоза – у 6 пациентов.

Грибковая инфекция была подтверждена у всех больных микроскопически и культурально.

У пациентов с разноцветным лишаем процесс локализовался на коже шеи, груди, живота, спины и верхних конечностей, давность заболевания составляла от нескольких месяцев до 8 лет. Среди пациентов с руброфитией гладкой кожи в 8 случаях процесс локализовался на стопах и кистях, в области паховых складок, у 7 человек имел распространенную форму. При эритразме очаги поражения были с четкими границами, ярко-красного цвета, с шелушением в пахово-бедренной и подмышечной областях.

Всем больным местно применяли «Экзодерил» 1 раз в сутки на очаги поражения.

Результаты и обсуждение

У больных с разноцветным лишаем клинические проявления исчезали в среднем на 8–14-е сутки. У пациентов с руброфитией и эпидермофитией стоп разрешение клинических проявлений и исчезновение грибов наблюдалось в сроки от 7 до 21 дня. В первые дни прекращалось мокнутье, исчезал зуд, затем эпителизовались трещины. Наиболее быстро терапевтический эффект наступал при интертригинозной и дисгидротической формах микоза стоп.

У пациентов с паховой эпидермофитией выздоровление наступало через 7 дней, а у 2 – через 14 дней. Во всех случаях эритразмы ее проявления исчезали в среднем на 17-й день. Необходимо отметить, что пациенты отмечали уменьшение зуда в среднем через 24 ч. У 6 больных с ихтиозом микоз стоп чаще имел сквамозно-гиперкератотическую форму. Были жалобы больных на зуд и болезненность, сухость и избыточное утолщение участков кожи подошв с глубокими болезненными трещинами, мелко- и крупнопластинчатое шелушение, поверхностные трещины в межпальцевых складках стоп. Кроме

этого, при ихтиозе без субъективных ощущений были мелкие поверхностные трещины и шелушение на коже IV межпальцевой складки, а также едва заметное шелушение на сгибательной поверхности пальцев и примыкающих к ним участках подошв, что клинически характерно как для ихтиоза, так и для микоза стоп. При микологическом исследовании чешуек у наблюдаемых больных выделены дерматофиты. Использование в комплексном лечении этих пациентов крема «Экзодерил» показало высокую эффективность и безопасность.

Также были обследованы 10 больных псориазом с клиническими проявлениями микотической инфекции, находившихся на амбулаторном лечении. В группе ограниченной формы псориаза структура грибковой колонизации была следующей: *Malassezia furfur*, грибы рода *Candida* со *St. aureus*, грибковые ассоциации *Malassezia furfur* и грибов рода *Candida*, мицелиальные дерматофиты — у больных с легкой формой болезни преобладало кандидозное обсеменение со стафилококком и грибы рода *Malassezia furfur*. При тяжелых формах болезни отчетливо преобладали ассоциации грибов *Candida* с *St. aureus*. При использовании в комплексной терапии крема «Экзодерил» на гладкую кожу и раствора «Экзодерил» на волосистую часть головы, регрессирование процесса наступало на 7–14-й день, что подтверждали результаты микологических исследований.

Под наблюдением находились также 8 больных в возрасте от 24 до 74 лет с хронической микробной экземой (из них у 4 — на фоне выраженного нарушения венозного кровообраще-

ния). У всех пациентов при обследовании был выявлен микоз стоп, а у 6 из них — онихомикоз. Очаги экземы располагались на коже нижних конечностей, где были выраженные отеки, мокнутие, папуловезикулезные и пустулезные высыпания. «Экзодерил» назначали на очаги поражения 1 раз/сут: через 2–3 дня терапии исчезал зуд, уменьшались мокнутие и отеки. Полное разрешение высыпаний наблюдалось через 14–21 день. Клиническое и микологическое излечение достигнуто у всех пациентов.

Выводы

Таким образом, анализ литературы и собственные наблюдения позволяют сделать вывод, что крем и спиртовой раствор «Экзодерил» обладают широким спектром действия и хорошей фунгицидной, бактерицидной, противовоспалительной активностью, ему свойственна высокая терапевтическая эффективность и безопасность. Разнообразие лекарственных форм (спиртовой раствор, крем) позволяет оптимизировать наружное лечение при всех морфологических вариантах высыпаний у больных с разными дерматозами.

Местная терапия онихомикозов спиртовым раствором «Экзодерил» является весьма перспективной альтернативой системной антимикотической терапии, в частности во время беременности и при патологии печени, незаменимой при экссудативных процессах различных дерматозов, а также при микотических поражениях волосистой части головы. Препарат удобен в применении, имеет положительную фармакоэкономику, в связи с чем доступен широкому слою населения.

Список литературы

1. Кожные и венерические болезни / Под ред. Ю.К. Скрипкина. — М., 2000. — 638 с.
2. Коляденко В.Г., Заплавская Е.А. «Ахиллес-проект Украины — 99» завершился // Проблемы медицины. — 1999. — № 7–8. — С. 28–32.
3. Корсунская И.М., Дворянкова Е.В., Добрян З.Ф. Применение комбинированных глюкокортикостероидов (ГКС) в терапии вторичных инфекций кожи у соматически ослабленных больных // Вестн. дерматол. и венерол. — 2006. — № 1. — С. 23–26.
4. Королева Л.П., Лещенко В.М., Самсонов В.А. Опыт лечения больных микроспорией // Врач. — 1996. — № 5. — С. 24–27.
5. Кубанова А.А., Потекаев Н.С. Руководство по практической микологии. — М.: Деловой экспресс. — 2001. — С. 54.
6. Лещенко В.М. Грибковые заболевания: современное состояние проблемы // Межд. мед. журн. — 1999. — Т. 5, № 3. — С. 51–55.
7. Мишина Ю.В. Современные подходы к дифференциальной диагностике поражения ногтей у детей: Сб. статей ЦНИКВИ / Под ред. А.А. Кубановой. — М., 2006. — С. 60.
8. Молочков В.А., Шабалин В.Н., Кражева С.С., Романенко Г.Ф. Руководство по гериатрической дерматологии. — М.: Моники, 2004. — С. 78–90.
9. Мохаммад Юсуф. Клинико-эпидемиологические особенности микроспории в современных условиях: Автореф. дис. ...к. мед. н. — 1996. — С. 34–40.
10. Потекаев Н.Н. К клинике и терапии микроспории // Вестн. дерматол. и венерол. — 2000. — № 5. — С. 69–72.
11. Потекаев Н.Н. Универсальная наружная терапия осложненных и комбинированных дерматозов // Клини. дерматол., венерол. — 2003. — № 2. — С. 39–44.
12. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи: Руководство для врачей. — СПб: Питер, 1998. — С. 7–8.
13. Скрипкин Ю.К. Проблема социальная. Медицина для всех. — М., 1997. — С. 2–6.
14. Скурихина М.Е., Будумян Т.М. Эпидемиологические и клинические особенности микозов стоп у больных с хроническими заболеваниями нижних конечностей // Проблемы медицинской микологии. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 68–69.
15. Степенова Ж.В. Микроспория у новорожденных: Сб. статей ЦНИКВИ / Под ред. А.А. Кубановой. — М., 2006. — С. 58.

16. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология. Атлас-справочник: Пер. с англ. Мак-Гроу-Хилл.— М.: Практика.— С. 724.
17. Abeck D., Mempel M. Staphylococcus aureus colonisation in atopic dermatitis and therapeutic implication // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 139.— P. 163—193.
18. Havlik M.L., Fitzpatrick T.B. Skin conditions and diseases in geriatric patients. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. I.M. Freedbeig et al.— 5 ed.— Vol. 2.— New York: McGraw-Hill, 1999.— P. 1707—1717.
19. Kemna M., Eiewski B.J. A US epidemiology survey of superficial fungal diseases // Am. Acad. Dermatol.— 1996.— Vol. 4.— P. 539—542.
20. Roberts D.T. Fungal infection // Diagn. Treat. Skin. Infect.— 1998.— № 17.— P. 332.
21. Sais G., Jucała A. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study // Br. J. Dermatol.— 1995.— Vol. 132 (5).— P. 758—761.

Н.В. Михайлець, Т.В. Святенко

Раціональні підходи до вибору місцевого антимікотичного засобу

Підтверджено ефективність, раціональність і безпечність застосування місцевого протигрибкового засобу «Екзодерил» як препарату цільової дії при мікозах шкіри, волосистої частини голови, у пацієнтів дитячого, літнього віку, а також при мікозах, що ускладнюють перебіг екземи, псоріазу, іхтіозу. Місцева терапія при оніхомікозах спиртним розчином «Екзодерилу» є перспективною альтернативою системній антимікотичній терапії, зокрема під час вагітності і при патології печінки, незамінною при ексудативних процесах різних дерматозів, а також при мікотичних ураженнях волосистої частини голови.

N.V. Mikhajlets, T.V. Svyatenko

Rational approaches to the choice of the topical antimycotic

Efficacy, rationality and safety of antimycotic Ekzodel as a target drug used in skin and scalp mycoses, in old age patients and children and also in mycoses that complicated course of eczeme, psoriasis, ichtiosis. Topical treatment in onychomycoses by the alcoholic solution of Ekzodel could be a perspective alternative in the systemic antimycotic therapy, for example in pregnancy and in hepar pathology. It also have good results in exudative processes in different dermatoses and in scalp mycoses.