

МОНИТОРИРОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МИКРОМИЦЕТОВ К ИЗОКОНАЗОЛУ (СУБСТАНЦИИ КРЕМОВ ТРАВОГЕН®, ТРАВОКОРТ®), ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МИКОЗАМИ КОЖИ

Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова Л.П., Михайлова М.А.

НИИ медицинской микологии им.П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2007

Статья посвящена результатам мониторинга чувствительности основных возбудителей микозов кожи к изоконазолу (субстанции — препаратов Травоген® и Травокорт®), а также результатам изучения эффективности, безопасности и переносимости изоконазола (Травоген®, Травокорт®) в терапии больных микозами кожи.

Ключевые слова: изоконазол, микозы кожи, микромицеты, Травоген®, Травокорт®, чувствительность

THE MONITORING OF CLINICALLY IMPORTANT MICROMYCETES TO ISOCONAZOLE AND ESTIMATION OF ITS EFFICIENCY AND SAFETY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH SKIN MYCOSES

Kotrekova L.P., Vasilyeva N.V., Raznatovskij K.I., Michaylova M.A.

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of SEI APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2007

An information about the monitoring of susceptibility of clinically important micromycetes to isoconazole (Travogen®, Travocort®) and experience of its application for treatment of patients with skin mycosis is presented. The purpose of this study was to determine the efficacy, safety and tolerability of isoconazole (Travogen®, Travocort®) treatment of patients with dermatomycosis.

Key words: isoconazole, micromycetes, mycosis of skin, susceptibility, Travogen®, Travocort®

По данным разных авторов, у 7–25% населения могут быть ограниченные поражения кожи грибковой этиологии [1–4]. На первый взгляд, лечение ограниченных микозов кожи не представляет сложности при имеющемся разнообразии современных антифунгальных препаратов для наружного применения [1, 3, 5]. Однако, в некоторых случаях, антимикотики для наружного применения не только не оказывают необходимого эффекта, но и способствуют обострению воспалительного процесса, которое проявляется усилением зуда, гиперемии, экссудации и появлением везикуляции и мокнутия. Как правило, это обусловлено двумя причинами. Во-первых, возбудители микозов кожи оказываются мало чувствительными к назначенному антимикотику. Во-вторых, если микотический процесс протекает остро с выраженной экссудативной реакцией, то назначение даже эффективного антифунгального средства может привести к усилению проявлений воспалительного процесса. Чаще всего это происходит у больных, страдающих хроническими кожными заболеваниями, и у больных, склонных к аллергическим реакциям. В таких случаях противовоспалительной активности антифунгального препарата для местного применения оказывается недостаточно и необходимо назначать комбинированные препараты, содержащие антимикотик и глюкокортикостероид.

В клинике НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина и на кафедре дерматовенерологии ГОУ ДПО СПб МАПО более двух десятилетий успешно применяют препараты для наружного лечения больных разными микозами кожи. Двумя из наиболее эффективных, и поэтому часто применяемых, препаратов являются Травоген® (действующее вещество — изоконазол) и Травокорт® (действующие вещества — изоконазол, дифлукортолон).

Изоконазол относится к препаратам азолового ряда и является синтетическим производным имидазола. Изоконазол обладает фунгицидной активностью по отношению к основным возбудителям дерматомикозов — дерматомицетам: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*. Он активен также в отношении плесневых грибов, дрожжей и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, некоторых грамположительных бактерий и *Corynebacterium minutissimum* — возбудителя эритразмы. Дифлукортолон относится к глюкокортикостероидным препаратам, обладает выраженным противовоспалительным, антиэкссудативным, противоаллергическим и противозудным действием. Поэтому это делает возможным его применение в сочетании с изоконазолом в случаях развития сильной экссудации и экзематизации при ми-

котическом поражении кожи.

В данной статье обобщены результаты двухэтапного исследования эффективности изоконазола. Первый этап работы был посвящен мониторингу чувствительности клинически значимых микромицетов к изоконазолу — субстанции в кремах травоген® и травокорт®; второй этап — изучению эффективности и безопасности травогена® и травокорта® у больных с ограниченными микозами кожи.

Цель работы — определение противогрибковой активности субстанции изоконазола в отношении штаммов дерматомицетов и дрожжей, а также изучение эффективности и безопасности кремов травоген® и травокорт® (изоконазол) у больных с ограниченными микозами кожи.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

На первом этапе исследования с 2000 по 2006 гг. были выделены культуры грибов от больных микозами кожи и/или гениталий. Чувствительность тест-культур к антимикотикам определяли согласно фармакопейному методу ГФ XI, вып.2, 2002 г., начиная с концентрации изоконазола 100 мкг/мл до минимальной концентрации 0,003 мкг/мл. Исследовали чувствительность к изоконазолу 325 культур дерматомицетов (273 штаммов *Trichophyton rubrum*, 15 штаммов *T. mentagrophytes*, 37 штаммов других видов и родов), 86 изолятов *Candida* spp. с кожи больных микозами и 153 изолята *Candida* spp. со слизистой оболочки влагалища у больных кандидозными вульвовагинитами.

На втором этапе исследования в 2006 г. изучали эффективность и безопасность кремов травоген® и травокорт® у 79 больных с ограниченными микозами кожи в возрасте от 16 до 72 лет (медиана — 46,5 года). Диагноз микоза кожи у этих больных был установлен на основании характерных клинических проявлений и результатов микроскопического и культурального исследований кожных чешуек.

Критериями включения больных в исследование являлись: возраст от 16 до 80 лет; наличие микоза кожи, подтвержденного микроскопическим и/или культуральными методами исследования; поражение кожного покрова не более чем на 30% по площади. Критерии исключения: беременность; прием системных антифунгальных препаратов не позднее 1 месяца до начала лечения изоконазолом; применение антимикотиков наружного действия не позднее 2 недель до начала лечения изоконазолом; непереносимость изоконазола.

Крем травоген® был назначен 40 больным с ограниченными микозами кожи, у которых микотический процесс на коже сопровождался развитием сухости, шелушения, гиперкератоза и трещин. Препарат наносили на чистую кожу тонким слоем 1 раз в сутки до полного разрешения процесса. Крем травокорт® назначали 39 больным с интертригинозной формой микотического процесса, а также тем больным, у которых микоз кожи протекал с явлениями везикуля-

ции, мацерации или мокнутия. Препарат наносили на предварительно очищенную дезинфицирующими растворами кожу 2 раза в день до полного разрешения проявлений эксудативного воспаления или полного разрешения микотического поражения, но не более двух недель. В тех случаях, когда после затихания острого эксудативного воспаления требовалось продолжение антифунгальной терапии, переходили на лечение кремом травоген®. Эта ситуация возникла у 9 больных (23,1%) после 10-12 дней применения травокорта®: проявления острого процесса (зуд, жжение, отек, мокнутие, везикуляция) разрешались, но сохранялась небольшая гиперемия и шелушение, при этом динамика разрешения этих симптомов была незначительной.

Оценку эффективности терапии проводили на основании сроков разрешения основных клинических симптомов (зуда, эксудации, гиперемии, шелушения) и результатов микроскопического и культурального исследований кожных чешуек. Определяли продолжительность лечения препаратами травоген® и травокорт®.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования было установлено, что минимальные подавляющие концентрации (МПК) изоконазола для большинства (98,9%) изолятов *T. rubrum* находились в пределах от 0,1 до 12,5 мкг/мл, только 3 штамма этого вида были отнесены к нечувствительным к изоконазолу (МПК составила 25 мкг/мл). Изоконазол также проявил высокую активность и в отношении изолятов *T. mentagrophytes*, для 93,3% из них МПК были от 0,39 до 3,14 мкг/мл. В целом, среди исследованных изолятов дерматомицетов нечувствительные к изоконазолу штаммы (МПК 25-100 мкг/мл) составили 2,5%. При изучении штаммов дрожжей-возбудителей микозов кожи был обнаружен только один (1,2%) штамм, нечувствительный к изоконазолу (МПК 25 мкг/мл), отнесенный к виду *C. tropicalis*. Для 98,8% изолятов дрожжей МПК изоконазола варьировали от 0,1 до 12,5 мкг/мл. Высокая активность изоконазола была выявлена и в отношении возбудителей кандидоза гениталий у женщин. Только 3 штамма *Candida* spp. (2%) оказались нечувствительными к субстанции. В отношении 98% исследованных штаммов *Candida* spp., выделенных из влагалища больных женщин, МПК изоконазола составили 0,1–12,5 мкг/мл.

На втором этапе исследования у 38 больных (48%) диагностировали микоз стоп, у 10 (13%) — микоз гладкой кожи, у 14 (18%) — микоз крупных складок кожи и у 17 (21%) — разноцветный лишай.

В результате проведенного лабораторного исследования было установлено, что основными возбудителями микозов кожи у больных с ограниченным поражением кожного покрова являются дерматомицеты. Их выявляли в 75% случаев, *Candida* spp. — в 15%, *Malassezia* spp. — в 10%. Среди дерматомицетов доминировал *Trichophyton rubrum*. Его выделяли в 75%

случаев, *T. mentagrophytes* — в 15%, *Epidermophyton floccosum* — в 5%, *Microsporium canis* — 5%.

В результате проведенного обследования больных были выявлены сопутствующие заболевания. Эндокринные заболевания, в том числе сахарный диабет, наблюдали у 25% больных, нарушения кровообращения в дистальных отделах конечностей — у 23%, заболевания сердечно-сосудистой системы — у 20%, иммунодефицитные состояния — у 7%, кожные заболевания — у 7% больных.

Положительный результат применения травогена® был виден через 24 часа от начала терапии: значительно уменьшались зуд, жжение, гиперемия, отек. Продолжительность лечения, травогеном® варьировала от 10 до 21 дня в зависимости от площади поражения кожи и локализации процесса и, в среднем, составила $12,31 \pm 3,56$ дней.

Эффект от применения травокорта®, также как и у травогена®, был замечен к концу первых суток — уменьшались зуд, отек, гиперемия, затихали явления экссудации. К концу 2 суток у всех больных полностью прекращалось мокнутие, а к концу 3 суток происходила эпителизация эрозий. Продолжительность лечения травокортом® варьировала от 10 до 14 дней и, в среднем, составила $13,45 \pm 1,28$ дней. У 9 больных к 12–14 суткам полностью разрешилось мокнутие и везикуляция, однако продолжали сохраняться гиперемия и шелушение, поэтому дальнейшее лечение проводили травогеном®. У данной группы больных полное клиническое и микологическое выздоровление отмечали на 19–24 сутки от начала антифунгальной терапии.

В результате проведенного лечения у всех 79 больных наблюдали полное разрешение грибкового поражения кожи. Все больные отмечали хорошую переносимость препаратов. Нежелательные явления были у 2 больных, что потребовало отмены препарата, так как у них развился аллергический дерматит.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время изучению эффективности и безопасности антифунгальных препаратов уделяется пристальное внимание. В основном эти работы либо посвящены исследованию чувствительности возбудителей микозов к разным антимикотикам *in vitro*,

либо базируются на данных клинических испытаний эффективности и безопасности антифунгальных препаратов у больных микозами кожи и ее придатков. В тоже время работ, в которых бы сопоставляли результаты исследований в течение длительного времени чувствительности возбудителей микозов кожи к антимикотикам и их клинической эффективности при лечении больных микозами кожи, недостаточно. В проведенном исследовании мы наглядно показали, что высокая чувствительность подавляющего числа штаммов клинически значимых микромицетов к изоконазолу подтверждена и его высокой клинической эффективностью в лечении больных с ограниченными микозами кожи. В научной литературе [4, 6] отмечена высокая эффективность и хорошая переносимость препаратов травоген®, травокорт®, а также показано, что проявления острого воспаления такие, как гиперемия, отек, экссудация при применении препарата травокорт® разрешаются в 2 раза быстрее, чем при применении препаратов, содержащих только антимикотик. Это свойство делает их применение приемлемым в случаях развития микотической экземы и у больных с хроническими кожными заболеваниями при присоединении вторичной грибковой инфекции. Следует заметить, что в случаях, когда динамика разрешения микотического процесса при применении травокорта® остается невысокой, а проявления острого эксудативного воспаления разрешились полностью, то по нашему мнению, следует переходить на применение травогена® до полного разрешения микотического процесса.

ВЫВОДЫ

Подавляющее число (97,5%) штаммов из 564 изученных изолятов клинически значимых микромицетов при микозах кожи были чувствительными к изоконазолу — субстанции в кремах травоген®, травокорт®.

Препараты травоген®, травокорт® (действующее вещество — изоконазол) являются высокоэффективными и безопасными в терапии больных микозами кожи и могут быть применены для всех видов поверхностного микотического поражения кожи, а также у больных с торпидным течением микозов кожи по отношению к другим антимикотикам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы. - СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2003. - 159 с.
2. Рукавишников В.М. Эпидемиология, патогенез, клиника лечение и профилактика микозов стоп//Materia medica. Ежеквартальный бюллетень для врачей и фармацевтов. Российская медицинская ассоциация. М: ФАРГУС ПРИНТ. — 1997. — Т. 2, №14. — С. 11-40.
3. Сергеев А.Ю., Мокина Е.В., Сергеев Ю.В. Онихомикозы и синдром хронической руброфитии// Успехи медицинской микологии М.: Национальная Академия Микологии. — 2006 — Т. VII. — С. 64–66.
4. Машикейсон А.А. Клиническая эффективность в практике дерматовенеролога//ЗПП — 1997.-№2. — С. 24-27.
5. Лыкова С.Г., Немчинова О.Б., Петренко О.С., Боровицкая О.Н. Рациональная антимикотическая терапия микозов стоп у пациентов с метаболическим синдромом// Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2005. — №6. — С. 58–60.
6. Horre G. Diflucortolone valerate Asian experience //Drugs. — 1998 — №36,Suppl. 5 — P. 24–33.

Поступила в редакцию журнала 21.05.07

Рецензент: Елинов Н.П.