



А.А. Халдин, А.А. Цыкин, И.М. Изюмова
Московская медицинская академия
имени И.М. Сеченова

Клинико-этиологическая эффективность «Ламизил спрея 1 %» при лечении грибковых поражений крупных складок кожи

Ключевые слова

Микоз крупных складок, кандидоз, «Ламизил спрей 1 %», терапия.

Поверхностные микозы кожи являются одними из наиболее распространенных заболеваний в практике врачей различных специальностей. В структуре кожной патологии грибковые поражения продолжают занимать лидирующее место: на долю микозов приходится от 37 до 42 % всех заболеваний кожи и ногтей [8, 9]. В настоящее время имеется большое количество работ как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященных в основном грибковым поражениям стоп и онихомикозам. На наш взгляд, незаслуженно мало внимания уделяется другим видам микоза кожи, в частности микозу крупных складок (*Tineacruris*, *eczematmarginatum*, *Dhobieitch*), хотя распространенность его значительна. Более того, это зачастую хронический рецидивирующий дерматоз, который существенно снижает качество жизни больных.

Перед тем как перейти к рассмотрению грибковых заболеваний кожи крупных складок, хотелось бы немного остановиться на классификации микозов кожи. В отечественной дерматологии чаще всего пользуются классификацией Н.Д. Шеклакова (1976). В соответствии с ней выделяют четыре группы микозов и пятую группу так называемых псевдомикозов. К микозам относятся: 1) кератомикозы (разноцветный лишай, пьедра, черепитчатый микоз); 2) дерматомикозы (эпидермофития; микоз, обусловленный красным трихофитом; трихофития, микроспория, фавус); 3) кандидоз (поверхностный канди-

доз кожи и слизистых оболочек, висцеральный кандидоз, хронический генерализованный, гранулематозный кандидоз); 4) глубокие (висцеральные, системные) микозы. В последние годы признание завоевали внутриэтиологические классификации грибковых заболеваний кожи, в которых выделены различные клинические формы грибковых поражений, в основном с учетом локализации патологического процесса. Так, при обозначении грибковой инфекции, обусловленной дерматомицетами, используют термин *Tinea* и выделяют следующие формы: дерматомикоз стоп (*Tineapedis*), дерматомикоз кистей (*Tineamanus*), дерматомикоз складок (*Tineacruris*), дерматомикоз гладкой кожи, дерматомикоз лица (*Tineafacialis*), дерматомикоз области роста бороды и усов (*Tineabarbae*), дерматомикоз волосистой части головы (*Tineacapitis*), дерматомикоз ногтей (*Tineaunguium*) [2]. В отечественной литературе иногда при грибковом заболевании, вызванном дерматомицетами, используется термин микоз [6]. На наш взгляд, это необоснованно, так как понятие микоз более широкое и должно включать заболевания, не только вызванные дерматомицетами, но и дрожжевыми и плесневыми грибами.

Поэтому в данной работе под микозом крупных складок объединены во многом клинически схожие поражения кожи, вызываемые различными патогенными и условно-патогенными грибами. Наиболее распространенными возбудителями микозов крупных складок являются дерматомицеты (*Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytis var. interdigitale* и *Trichophyton*

* Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2007. — № 1. — С. 56—60.

rubrum) и грибы рода *Candida*. По разным оценкам, частота встречаемости изолированных грибковых поражений крупных складок в структуре микозов может достигать 10 %.

Изучение микоза крупных складок восходит к середине XIX века и началось с выявления паховой эпидермофитии. В 1857 г. М. Devergie описал это заболевание под названием «herpes circine», а в 1860 г. F. Hebra использовал термин «eczema marginatum». В 1861 г. П. Матчерский установил грибковый характер заболевания, а в 1907 г. R. Sabourand определил возбудителя, назвав его *Epidermophyton floccosum* и подробно описав его морфологические особенности [7].

В 1909 г. А. Kastellani выделил с поверхности кожи у пациентки с грибковым поражением пахово-бедренной области еще одного возбудителя *Trichophyton rubrum* (красный трихофитон), который, как выяснилось позже, является причиной развития различных по локализации микозов, объединенных термином «руброфития» [3, 7].

Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale (интердигитальный трихофитон) сегодня второй по частоте встречаемости возбудитель дерматофитных микозов, выделен в 1914 г. М. Kaufmann-Wolf при эпидермофитии стоп, а впервые его описал как самостоятельное заболевание еще П. Мансуров (1890). В последующем был обнаружен и при паховой дерматофитии [7].

В последние десятилетия значительно возросла роль грибов рода *Candida* при развитии микозов кожи, в том числе в области крупных складок [4, 7]. При поражении складок они обычно наслаиваются на дерматомикотическое поражение, однако могут выступать и в роли самостоятельной причины, особенно часто при сопутствующей патологии (сахарный диабет, ожирение, иммунодефицитные состояния).

Таким образом, следует понимать, что причиной микотического поражения кожи крупных складок могут быть различные возбудители. Это представляется важным не столько теоретически, сколько практически, в первую очередь с позиции терапии, так как далеко не все противогрибковые средства обладают широким спектром антимикотической активности.

Сегодня арсенал противогрибковых средств местного действия чрезвычайно разнообразен. Эти лекарственные препараты относятся к разным химическим классам и поколениям, выпускаются под разными торговыми названиями и нередко в виде нескольких форм (мазь, крем, лосьон). При выборе той или иной формы наружных средств немалое значение имеет локализация процесса и выраженность воспалительной реакции. Применительно к складкам кожи, где

эпидермис состоит из тонкого слоя кератиноцитов, склонен к мацерации, в связи с чем процессы в этой области характеризуются выраженным воспалением, возникает необходимость с особой осторожностью подходить к выбору той или иной формы. Отличаются противогрибковые наружные препараты и по эффективности. Большинство из них необходимо использовать несколько раз в сутки, а продолжительность терапии иногда достигает 3–4 недель [4, 10].

При местной терапии микозов кожи, в особенности это относится к складкам, следует также учесть и тот факт, что нередко на фоне грибкового поражения может наслаиваться бактериальная флора, которая значительно снижает эффективность лечения. Кроме того, немаловажное значение в данном случае имеет наличие выраженной воспалительной реакции, которая, как правило, отсутствует при других локализациях микозов кожи (за исключением микоза стоп).

Таким образом, препарат для эффективной местной терапии микозов крупных складок должен обладать следующими свойствами: широким спектром антимикотической активности действующего вещества, дополнительным антибактериальным и противовоспалительным эффектом, минимальной кратностью применения и коротким курсом терапии. В настоящее время эти критерии являются оптимальными для выбора антимикотика с позиции современной фармакотерапии микозов [9].

Исходя из вышеизложенного, мы изучили клиническую и микологическую эффективность «Ламизил спрея 1 %» и «Ламизил дермгеля 1 %» в лечении больных микозом крупных складок. Действующее вещество препарата тербинафин является синтетическим производным и относится к классу алиламинов, оказывающих на дерматомицеты первичное фунгицидное действие [4, 9, 13].

Ранее было показано, что «Ламизил спрей 1 %» является высокоэффективным средством в терапии различных форм дерматомикоза и кандидоза кожи. В частности, в ряде плацебоконтролируемых исследований при лечении дерматомикоза стоп и грибкового поражения паховой области микологическое излечение достигнуто в 86–89 % случаев при двухнедельном курсе терапии [1, 12]. Изучение фармакокинетики «Ламизил крема 1 %» при его местном применении в биоптатах кожи, проведенное на добровольцах, показало, что при использовании препарата в течение недели концентрация тербинафина в клетках эпидермиса остается достаточной для гибели обычных возбудителей, вызывающих дерматомикозы, еще 7 дней. Это в свою

очередь послужило предпосылкой для предположения о возможности сокращения сроков терапии [13]. Проведенные клинические исследования подтвердили, что недельный курс применения «Ламизил крема 1 %» при однократном нанесении препарата так же эффективен, как и двухнедельный, и микологическое излечение достигает 83 %. Этот факт позволил констатировать, что имеются значительные потенциальные возможности краткосрочного применения местных форм «Ламизила» для лечения дерматомикозов кожи [12].

Заслуживают внимания данные, полученные при изучении антибактериальной и противовоспалительной эффективности «Ламизил крема 1 %». Так, сравнительное изучение у 33 больных стафилококковой пиодермией местного применения «Ламизил крема 1 %» и гентамицина на разных сторонах туловища показало, что через 12 дней лечения *St. aureus* был высеян лишь у одного больного с той стороны, где наносили «Ламизил» при одинаково хороших клинических результатах. Исследование позволило констатировать, что высокие антибактериальные свойства препарата позволяют его применять в случаях смешанных грибково-бактериальных инфекций кожи, которые наиболее часто встречаются при микозах стоп и крупных складок [14].

В другой работе, в которой оценивали противовоспалительное действие тербинафина, показано, что местное применение «Ламизил крема 1 %» столь же эффективно устраняет основные симптомы воспаления (гиперемия, отек, зуд), как и комбинированные препараты, содержащие антимикотик и стероид. При этом высказано предположение, что противовоспалительная активность тербинафина может быть отчасти обусловлена ингибированием функции нейтрофилов (включая хемотаксис) за счет связывания препарата со стеринами клеточной мембраны [15].

Наш предыдущий опыт лечения паховых дерматофитий «Ламизил дермгелем 1 %» также показал высокую эффективность препарата (клинико-лабораторная эффективность составила 100 %) [9]. Однако в ряде случаев, в первую очередь при микозах крупных складок, часть больных отмечала реакцию в виде усиления гиперемии и отечности, что заставляет искать новые формы препарата для этих пациентов. В связи с изложенным было проведено изучение эффективности «Ламизил спрея 1 %» при микозах крупных складок кожи.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе кафедры кожных и венерических болезней лечебного фа-

культета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Критерием включения в него служил клинический диагноз микоза крупных складок, подтвержденный данными микроскопии патологического материала (соскоб) с последующим посевом для выделения культуры возбудителя.

Для удобства последующего анализа полученных результатов был разработан протокол исследования, в котором наряду с данными анамнеза фиксировали жалобы и клинические симптомы до, в процессе и после окончания лечения, а также лабораторные показатели в динамике.

Результаты терапии оценивали как клинически, так и лабораторно. Клиническую эффективность анализировали по динамике регресса имеющихся симптомов заболевания по общепринятой четырехбалльной шкале (0 — отсутствие; 1 — слабовыраженные; 2 — умеренные; 3 — сильные). Для объективизации полученных результатов всех пациентов фотографировали до лечения, через 2–3 дня от начала терапии, после ее окончания, а некоторых из них еще через 2–3 нед. Для оценки отдаленных результатов больные находились под амбулаторным наблюдением в течение 3–4 мес. После завершения терапии пациентам проводили повторное лабораторное обследование.

Все больные — 30 человек — были разделены на две группы: I — 20 человек получали в качестве лечения монотерапию «Ламизил спреем 1 %»; II — 10 человек в качестве терапии использовали «Ламизил дермгель 1 %» и «Ламизил спрей 1 %» (на пораженные участки кожи дермгель наносили слева, а спрей — справа). Препаратами обрабатывали очаги поражения один раз в сутки. Обязательным условием было использование препарата в одно и то же время суток, с тем чтобы интервал между процедурами не превышал 24 ч.

Обследованы 30 больных (все женщины) в возрасте от 20 до 63 лет. Продолжительность заболевания значительно варьировала от 1 мес до 3 лет (в среднем 2–3 мес). Подавляющее большинство (19 человек) — стационарные больные, которые были госпитализированы по поводу других дерматозов (атопический дерматит, псориаз, себорейный дерматит, параспориоз, розацеа, липоидный некробиоз). В 13 случаях микоз крупных складок диагностирован впервые, в 17 — рецидив заболевания.

В результате лабораторного обследования у 16 (53,3 %) больных обнаружен *Trichophyton rubrum*, у 5 (16,6 %) — *Epidermophyton floccosum*, у 17 (56,6 %) — *Candida albicans*, причем у 9 (30 %)

пациентов *Candida albicans* выступала в роли мо-ноэтиологического фактора микоза крупных складок, а у 8 (26,6 %) больных сочеталась с *Trichophyton rubrum*.

Следует отметить, что у большинства пациен-тов грибковое поражение крупных складок носило изолированный характер. Сочетание с мико-зом стоп отмечено лишь у 5 больных: у 3 диаг-ностирован онихомикоз. Интересно также отме-тить, что среди участниц исследования преоблада-ли женщины с повышенной массой тела. Так, у 18 из них наблюдалось ожирение разной степени тяжести, у 12 — сахарный диабет, у 8 — гиперто-ническая болезнь, у 3 — гипотериоз. Как прави-ло, у больных с повышенной массой тела и сахар-ным диабетом заболевание имело длительное, упорное, хроническое течение, в клинической картине преобладали островоспалительные яв-ления, более выраженный зуд и склонность очагов к мацерации.

Результаты

Установлено, что у всех пациентов, получавших терапию как «Ламизил спреем 1 %», так и «Ла-мизил дермгелем 1 %», отмечено этиологическое излечение независимо от природы микоза круп-ных складок. Это было подтверждено результа-тами повторного лабораторного исследования соскобов с гладкой кожи через 7 дней после окончания лечения. Анализ динамики регресса кожной симптоматики во II группе показал, что при использовании «Ламизил спрея 1 %» регресс клинических симптомов несколько опережает таковой при использовании «Ламизил дермгеля 1 %», особенно это заметно по исчезновению зу-да и мацерации (рис. 1).

Необходимо отметить, что при использо-вании как дермгеля, так и спрея клиническая эф-

фективность несколько отстает по динамике от этиологической. Клинического излечения после окончания терапии, то есть полное восста-новление неизмененного эпидермиса, устано-влено лишь в пяти случаях применения «Лами-зил спрея 1 %». Обычно клиническое излечение наступало в течение 2–3 недель после заверше-ния лечения, что в основном зависело не от ха-рактера возбудителя, а от продолжительности существования самого процесса. Вместе с тем следует отметить, что на фоне терапии отмеча-лась выраженная положительная динамика со стороны основных клинических симптомов за-болевания. В первую очередь это касается, по-жалуй, ведущей жалобы — кожного зуда, кото-рый практически полностью купировался в 85 % случаев в I группе на вторые сутки лече-ния и в 15 % случаев — на третьи сутки. Также в этой группе наблюдалось достаточно быстрое стихание местных воспалительных явлений ги-перемии и отечности, интенсивность которых уменьшалась на 50–70 % на вторые-третьи сут-ки терапии. Затем динамика несколько замед-лялась, и у большинства больных к концу лече-ния гиперемия переходила в гиперпигмента-цию различной степени интенсивности. Именно это и не позволило констатировать клиническое излечение, которое мы были вы-нуждены фиксировать после исчезновения вто-ричных изменений кожи.

Как отмечено ранее, практические врачи под-час ждут полной клинико-этиологической изле-ченности сразу после курса местной противо-грибковой терапии и считают лечение неэффе-ктивным, если у пациента наблюдаются остаточ-ные кожные проявления дерматоза [9]. Прове-денные нами исследования в очередной раз сви-детельствуют о неправомочности такого мнения

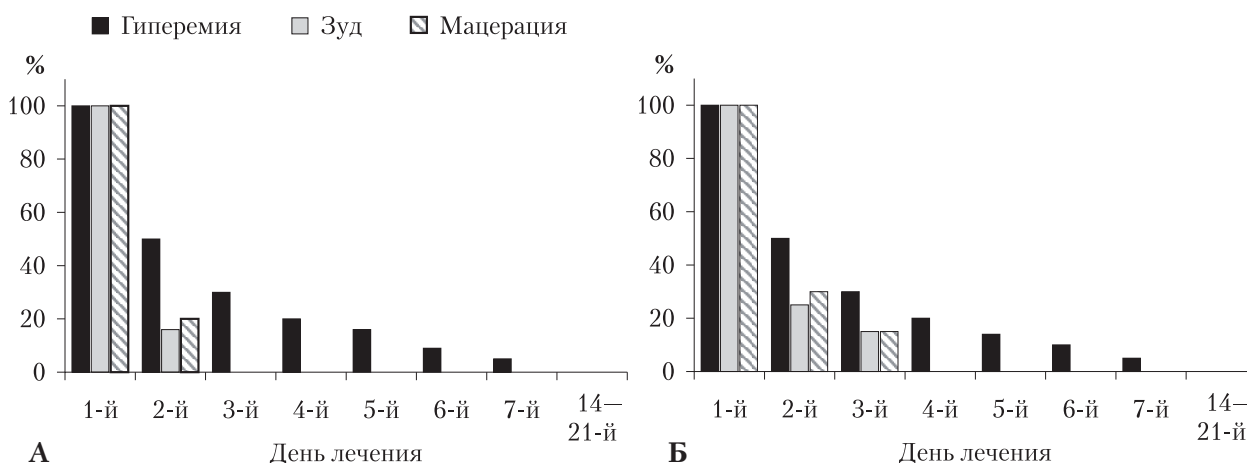


Рис. 1. Динамика регресса клинической симптоматики при использовании «Ламизил спрея 1 %» (А) и «Ламизил дермгеля 1 %» (Б)

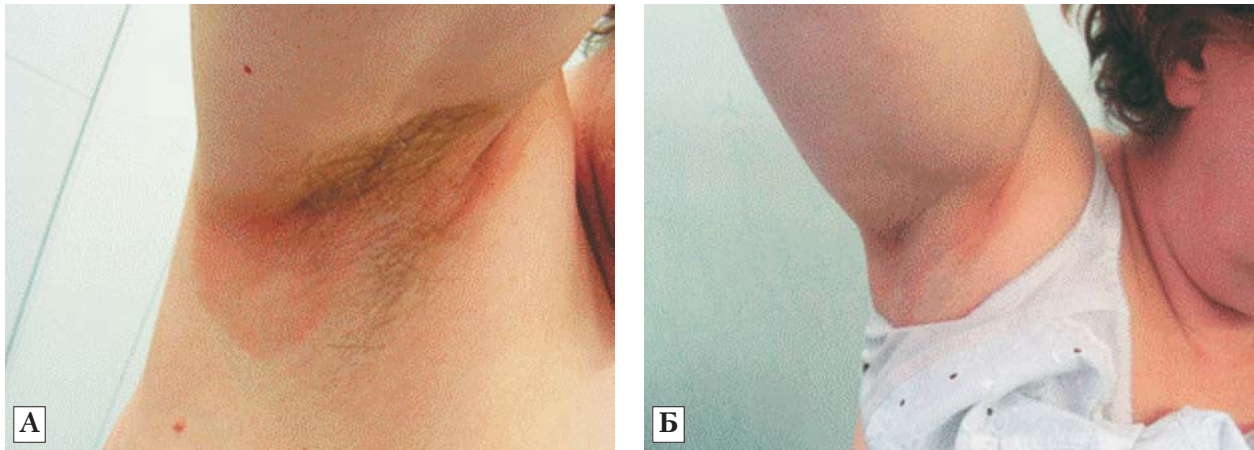


Рис. 2. Микоз, вызванный *Trichophyton rubrum*, до (А) и после (Б) лечения «Ламизил спреем 1 %»

и еще раз подчеркивают, что основным критерием для оценки полноценности лечения является отсутствие мицелия патогенных грибов при повторном лабораторном обследовании.

При применении «Ламизил спрея 1 %» общих и местных побочных, нежелательных явлений не зарегистрировано, отмечена хорошая переносимость препарата.

Как было указано выше, динамика регресса клинической симптоматики практически не зависела от вида возбудителя и от локализации, что можно проиллюстрировать несколькими наблюдениями при поражении кожи подмышечных впадин *Trichophyton rubrum* (рис. 2), при одностороннем поражении кожи *Candida albicans*, а также при сочетании *Trichophyton rubrum* и *Candida albicans* на коже под молочными железами (рис. 3).

Обсуждение

Полученные данные в целом подтверждают имеющиеся сведения о высокой эффективности местных форм тербинафина при дерматофитии

[1, 4, 12]. Новые формы «Ламизила» в виде спрея и дермгеля 1 % оказались более активны в отношении различных возбудителей грибковой природы в отличие от крема, излеченность при применении которого составила 86–89 %. Однако динамика регресса кожной симптоматики оказалась более выраженной в случаях использования формы спрея. Также было подтверждено, что недельный курс местного нанесения «Ламизил спрея 1 %» достаточен для полной санации гладкой кожи от микотической инфекции. Полученный высокий процент клинико-этиологического эффекта в первую очередь связан, по-видимому, с применением новой формы препарата в виде спрея.

Наблюдаемое в процессе лечения быстрое стихание таких симптомов как зуд, отечность, мацерация и гиперемия свидетельствует в пользу высказанного ранее мнения о наличии у тербинафина противовоспалительного эффекта, что позволяет применять наружные формы препарата, не назначая дополнительную терапию топическими стероидами.

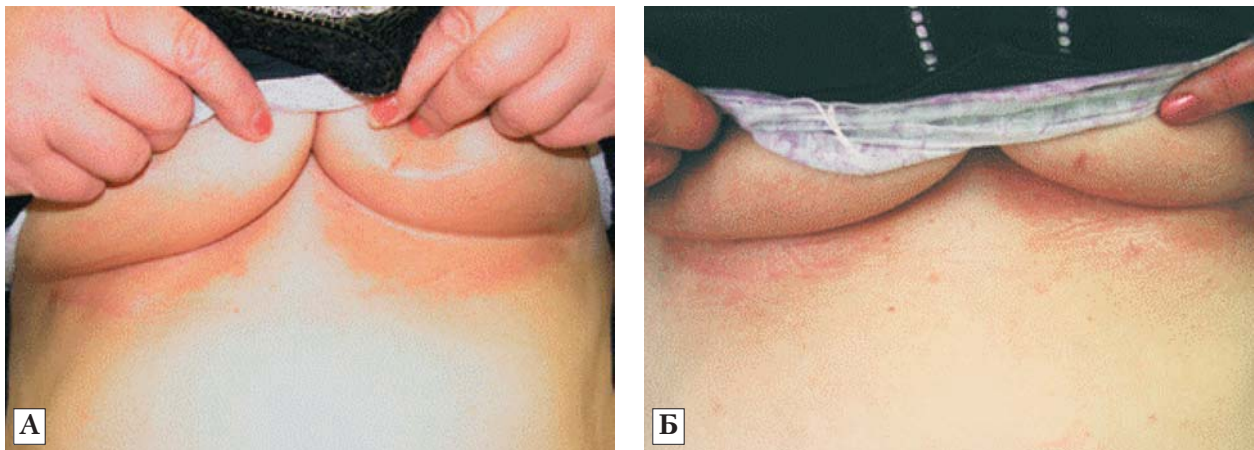


Рис. 3. Микоз, вызванный сочетанной инфекцией *Trichophyton rubrum* и *Candida albicans*, до (А) и после (Б) лечения «Ламизил спреем 1 %»

Заклучение

«Ламизил спрей 1 %» является высокоэффективным средством местной терапии при микозах крупных складок. По ряду показателей он не только не уступает, но и превосходит многие современные антимикотики. К ним следует отнести широкий спектр антимикотической активности, который включает как дерматофитные, так и кандидозные поражения, что подтверждается 100 % этиологическим излечением. Проведенные исследования свидетельствуют также о клинической эффективности и безопасности «Ламизил спрея 1 %».

Таким образом, «Ламизил спрей 1 %» является сегодня одним из наиболее эффективных и удобных в применении препаратов из наружных антимикотиков, и его с уверенностью можно рекомендовать для лечения микоза крупных складок.

Однако, учитывая, что микозы крупных складок кожи достаточно часто носят рецидивирующий характер, так как развиваются на фоне тяжелых сопутствующих патологий, в данной группе больных необходимо введение профилактических мероприятий, возможно, назначение местных антимикотиков пролонгированного действия.

Статья предоставлена представительством компании «Новартис Консьюмер Хелт Сервисес С.А.» в Украине

Список литературы

1. Бонифаз А., Саул А. // Клин. дерматол. и венерол.— 2003.— № 2.— С. 75—78.
2. Кубанова А.А., Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Руководство по практической микологии.— М., 2001.
3. Машкилейсон П.Н. // Инфекционные и паразитарные болезни кожи.— М., 1960.— С. 257—290.
4. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н., Рукавишникова В.М. Ламизил: 10 лет в России.— М., 2003.
5. Потекаев Н.В., Шерина Т.Ф. // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2004.— № 6.— С. 55—57.
6. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрихова Л.П. II Дерматомикозы.— СПб, 2003.
7. Рукавишникова В.М. Микозы стоп.— М., 2003.
8. Сергеев А.Ю., Иванов О.Я., Сергеев Ю.В. // Вестн. дерматол.— 2002.— № 3.— С. 31—35.
9. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов.— М., 2003.
10. Сергеев Ю.В., Кудрявцева Е.В., Сергеев А.Ю. // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2004.— № 1.— С. 37—41.
11. Халдин А.А., Сергеев В.Ю., Изюмова И.М. // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2005.— № 5.— С. 1—8.
12. Эванс Е.Г., Симан Р.Б., Джеймс И.Г. // Клин. дерматол. и венерол.— 2004.— № 1.— С. 103—106.
13. Hill S., Thomas R. et al. // Br. J. Dermatol.— 1992.— Vol. 127.— P. 396—400.
14. Nolting S., Brautigam M. // Br. J. Dermatol.— 1992.— Vol. 126.— P. 56—60.
15. Rosen T., Schell B. // J. OrengoI. Int. J. Dermatol.— 1997.— Vol. 36.— P. 788—792.

А.А. Халдін, А.А. Цикін, І.М. Ізюмова

Клініко-етіологічна ефективність «Ламізіл спрею 1 %» у лікуванні грибкових уражень великих складок шкіри

Наведено дані про поширеність і деякі особливості клінічних виявів мікозів великих складок, а також вказано причини цього захворювання. Основну увагу приділено оцінці клініко-етіологічної ефективності нової місцевої форми тербінафіну «Ламізіл спрею 1 %» при грибкових ураженнях великих складок шкіри. Терапія у 30 хворих дала 100 % позитивний результат. Вказано на відставання клінічного ефекту від етіологічного вилікування. Суттєвим моментом дослідження є порівняння клініко-етіологічної ефективності «Ламізіл спрею 1 %» і «Ламізіл дермгелю 1 %» у лікуванні мікозів різної локалізації.

A.A. Khaldin, A.A. Tsykin, I.M. Izyumova

Clinical and etiological efficiency of Lamisil spray 1 % in the treatment of fungal lesions of the large skin folds

The data is presented on the prevalence and clinical manifestations of some features of mycoses of large folds, as well as the causes of this disease are stated. Special attention is paid to assessing the clinical and etiological effectiveness of the new local form of terbinafine *Lamisil spray 1 %* in mycoses of large folds of skin. Therapy of 30 patients gave 100 % positive result. The lag of clinical effect from etiological cure was pointed out. An essential aspect of the study was the comparison of the clinical and etiological effectiveness of *Lamisil spray 1 %* and *Lamisil dermgel 1 %* in the treatment of mycoses of different localization. □