



Л.А. Болотная

Харьковская медицинская академия  
последипломного образования

## Роль тербинафина в терапии грибковых поражений кожи

### Ключевые слова

Дерматофития, лечение, эффективность, грибковая и бактериальная микрофлора очагов поражения, тербинафин (спрей и крем «Ламикон»).

Пристальное внимание к проблеме грибковых заболеваний со стороны дерматовенерологов и врачей других клинических специальностей объясняется неуклонным ростом заболеваемости. Сегодня дерматофитии поражают 5–20 % взрослого населения в мире, нередко регистрируются кандидоз слизистых оболочек и отрубевидный лишай [4, 7]. На долю грибковых заболеваний кожи приходится от 37 до 42 % всех болезней кожи и ногтей, отмечена частая ассоциация с другими патологическими состояниями кожи (аллергодерматозы, псориаз, вирусные и бактериальные инфекции). Согласно данным международных эпидемиологических проектов, микоз стоп выявляется в 22,3 % случаев при обращении к семейным врачам, участковым терапевтам и до 29 % случаев — на приеме у дерматолога [6]. Микоз стоп является основным источником распространения инфекции. При синдроме хронической руброфитии это основной «перевалочный пункт» для распространения процесса на ногти стоп, ладони и ногти кистей, а оттуда и на гладкую кожу. Больные с грибковым поражением крупных складок (преимущественно пахово-бедренных) составляют приблизительно 10 % обращающихся за помощью к микологу, 15 % больных имеют самую разнообразную локализацию дерматофитий: туловище, конечности, в том числе кисти, голова, реже лицо [2, 7]. Для дерматофитий характерно длительное прогрессирующее течение с периодами обострений в летнее время года.

Достигнуты значительные успехи в изучении природы возбудителей грибковых инфекций кожи и ее придатков. Картирован геном и изучены факторы патогенности большинства возбудите-

лей, разработаны и совершенствуются молекулярные методы их изучения (ПЦР, ДНК-гибридизация, анализ кариотипа), есть определенные достижения в иммунодиагностике микозов. Результаты научных исследований позволили расширить представления о течении и клинических особенностях микозов, усовершенствовать методы лабораторной диагностики и разработать рациональные терапевтические подходы к лечению [9].

Современным принципом лечения при дерматофитиях является применение препаратов, действие которых направлено на уничтожение или торможение размножения патогенного гриба в пораженной коже (этиотропная терапия). Антимикотические препараты широкого спектра действия для наружного и системного применения позволяют достичь более высоких результатов, чем 8–10 лет назад, когда наиболее распространенным методом лечения был прием гризеофульвина или кетоконазола. Современные противогрибковые препараты системного действия широко применяются не только в связи с высокой эффективностью, но и благодаря благоприятному профилю безопасности. Местное лечение является неотъемлемой частью терапии при любом грибковом заболевании, может применяться в качестве монотерапии, например, при микозе стоп без поражения ногтей, а также в сочетании с системными антимикотическими препаратами при онихомикозах. Наружные антимикотические препараты создают очень высокие концентрации действующего вещества в очагах поражения. При местной терапии необходимо учитывать тот факт, что к гриб-

ковому поражению присоединяется бактериальная флора, которая усиливает выраженность воспалительной реакции и значительно снижает эффективность лечения. Наружная терапия редко сопровождается развитием побочных реакций, не имеет ограничений в связи с сопутствующей соматической патологией, возрастом пациента, возможным развитием реакций взаимодействия при одновременном приеме других лекарственных препаратов.

В настоящее время антимикотики представляют одну из самых многочисленных групп дерматологических препаратов — свыше 100 наименований и более 10 лекарственных форм, постоянно происходит пополнение этого списка. Поэтому перед врачом стоит непростая задача выбора высокоэффективного и безопасного антимикотического средства широкого спектра противогрибковой активности. С этих позиций предпочтение следует отдавать тербинафину, обладающему высокой активностью против дерматофитов, плесневых, дрожжеподобных и некоторых видов диморфных грибов при хорошей переносимости и безопасности [5, 11].

Тербинафин — противогрибковый препарат группы аллиламинов, зарекомендовавший себя как высокоэффективное средство системной и топической терапии различных грибковых инфекций кожи. Тербинафин обладает самой высокой среди системных антимикотиков активностью в отношении дерматофитов, вызывающих большинство (до 94 %) микозов. Тербинафин за счет действия на фермент скваленэпоксидазу подавляет синтез эргостерола, составляющего мембрану грибов, в результате содержание эргостерола снижается, а сквалена — повышается. Фунгистатический эффект тербинафина связан именно с угнетением синтеза мембраны из-за нехватки эргостерола. Последующее внутриклеточное накопление субстрата ингибирования скваленэпоксидазы, сквалена обеспечивает фунгицидный эффект. Фунгицидный эффект возникает при меньшей концентрации тербинафина, чем требуется, для полного угнетения синтеза эргостерола. На дерматофиты, плесневые и некоторые диморфные грибы тербинафин оказывает фунгицидное действие, на дрожжевые грибы (в зависимости от их вида) — фунгистатическое или фунгицидное действие.

Исследования *in vitro* свидетельствуют о выраженном антимикотическом действии очень низких концентраций тербинафина. Наиболее чувствительны к нему грибы родов *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для них находится в диапазоне 0,0015—0,0100 мкг/мл,

несколько выше МИК для *Aspergillus fumigatus* (0,05—1,56 мкг/мл) и *Sporothrix schenckii* (0,1—0,4 мкг/мл), грибов рода *Candida*, *C. parapsilosis*, *M. furfur* [13]. Таким образом, в экспериментах *in vitro* тербинафин демонстрирует наиболее выраженное действие на дерматофиты, в отношении этих возбудителей он превосходит по своей активности все известные противогрибковые препараты.

При наружном применении препараты тербинафина практически не всасываются (абсорбция составляет менее 5 % применяемой дозы), но благодаря высокой проникающей способности он хорошо накапливается во всех слоях эпидермиса: через 4 часа после нанесения на кожу концентрация тербинафина в роговом слое значительно превышает МИК для большинства возбудителей микозов кожи. При этом после прекращения лечения через 7 дней концентрация препарата в роговом слое составляет 0,33 нг/см<sup>3</sup>, что в 100 раз выше концентрации, вызывающей гибель грибка [10]. Бактериальная флора очень часто сопутствует грибковой и осложняет течение микоза. Поэтому весьма важно, чтобы наружный антимикотический препарат обладал широким спектром не только антигрибкового, но и антимикробного, противовоспалительного действия. В ряде исследований была отмечена высокая активность наружных форм тербинафина против грамположительных и грамотрицательных бактерий, которая по своему антибактериальному эффекту не уступала гентамицину. Антибактериальное и противовоспалительное действие тербинафина связано с ингибированием функции нейтрофилов (включая хемотаксис) за счет связывания препарата со стеринами клеточной мембраны. Это позволяет применять препарат у больных микозом стоп, осложненным бактериальной инфекцией, без антибиотиков [11, 12].

Таким образом, результаты многих клинических исследований подтверждают, что наиболее активным антимикотическим препаратом является тербинафина гидрохлорид [2, 3, 8]. Представитель тербинафина на рынке Украины — отечественный препарат «Ламикон» (ПАО «Фармак») в виде крема и спрея [8].

Цель исследования — оценка клинической эффективности и антибактериальной активности тербинафина (спрея и крема «Ламикон») при грибковых поражениях кожи (микозе стоп, микозе гладкой кожи и крупных складок) в зависимости от характера их течения.

### Материалы и методы

Под наблюдением с декабря 2010 г. по май 2012 г. находились 75 больных, из них 42 мужчин и

33 женщины. Возраст пациентов варьировал от 19 до 66 лет (средний возраст  $(40,1 \pm 3,9)$  года). Длительность кожного поражения колебалась от 4 месяцев до 6 лет. Течение микоза осложнялось бактериальной инфекцией в 30 случаях. В исследовании не включали больных, получавших пероральные или местные антимикотические препараты последние 6 месяцев, детей до 18 лет, беременных и кормящих.

Для установления диагноза использовали микроскопический и культуральный методы. Результат микроскопического исследования неокрашенного препарата считался положительным, если в патологическом материале (кожные чешуйки, покрывки везикул) обнаруживали нити мицелия или споры грибов. Культивирование осуществляли на питательной среде Сабуро. Положительным результатом культивирования считали рост колоний дерматофитов. Выделенные грибы идентифицировали как микроскопическим, так и макроскопическим методами. Диагностика бактериальной инфекции у больных с осложненным течением дерматоза осуществлялась микроскопическим исследованием препаратов, окрашенных по Грамму, а также культуральным — посевом отделяемого из очагов поражения на твердые питательные среды для идентификации микроорганизмов.

Пораженные участки обрабатывали 1 раз в сутки 1 % спреем или 1 % кремом «Ламикон» (тербинафин) в течение 1–2 недель с учетом вида возбудителя, клинических проявлений и характера течения дерматомикоза. При острых воспалительных явлениях в виде отека, гиперемии, экссудации назначали спрей «Ламикон». При сквамозных проявлениях, а также по мере стихания острых воспалительных явлений, при наличии трещин применяли крем «Ламикон».

Терапевтическую эффективность, переносимость тербинафина оценивали с помощью метода клинического наблюдения под контролем микроскопического исследования на грибы, у части больных — на бактериальную флору, общеклинических анализов крови и мочи, которые выполняли до начала терапии, на 7-й и 14-й дни терапии и

после лечения (через 1 месяц). Показатели функции печени и почек (биохимический анализ крови: билирубин общий, билирубин прямой и непрямой; тимоловая проба; аспаратамино-трансфераза, аланинаминотрансфераза; азот мочевины; креатинин) изучены до начала терапии и через 1 месяц после ее окончания. Во время каждого посещения учитывалось наличие или отсутствие у больных следующих симптомов: эритема, десквамация, везикулы, гнойнички, зуд. Особое внимание уделяли возможным проявлениям каких-либо побочных эффектов лечения. Клиническое излечение определялось как отсутствие всех перечисленных выше симптомов.

### Результаты и обсуждение

Лечение топическими антимикотическими препаратами тербинафина (1 % крем и 1 % спрей «Ламикон») проведено у больных с различной локализацией очагов поражения (табл. 1), преобладающим было вовлечение в процесс кожи кистей и стоп как у мужчин, так и у женщин (56 %). У 20 пациентов поражение кожи было представлено одним очагом, у 55 больных — двумя и более. Течение дерматомикоза осложнялось бактериальной инфекцией и сопровождалось явлениями отека, мокнутия, пустулизации очагов поражения у 30 пациентов (у 25 больных микозом стоп и кистей, у 5 больных микозом крупных складок).

У пациентов с микозом стоп и кистей диагностированы следующие клинические формы: сквамозная — 11, сквамозно-гиперкератотическая — 16, интёртригинозная — 8, дисгидротическая — 7. В процесс вовлекались межпальцевые складки стоп и кистей, свод и поверхность стопы. В зависимости от формы микоз проявлялся шелушением, эритемой, мацерацией, трещинами, пузырьками. Осложненные формы микоза стоп и кистей с гиперемией, отеком, зудом, везикуло-пустулами, гнойными корочками, трещинами и эрозиями диагностированы у 25 больных, отличались болезненностью, затрудняли ношение обуви и передвижение, ручной труд. Осложнений лимфангитами, лимфаденитами не выявлено.

Таблица 1. Распределение пациентов с дерматофитией в зависимости от локализации поражения

Диагноз	Мужчины	Женщины	Всего
Микоз гладкой кожи	10	12	22 (29,3 %)
Микоз крупных складок	4	7	11 (14,7 %)
Микоз кистей и стоп	28	14	42 (56,0 %)
Всего	42	33	75 (100 %)

Высыпания интертригинозной (паховой) дерматофитии у 6 больных были представлены резко отграниченными или слегка возвышающимися пятнами розовато-коричневатого цвета с мелкопластинчатым шелушением на поверхности и полициклическими фестончатыми очертаниями. У 5 больных на поверхности очагов, чаще по периферии, имелись мелкие пузырьки, гнойнички, корочки, беспокоил зуд. Процесс локализовался только в паховых складках у 4 больных, распространялся на внутреннюю поверхность бедер, промежность, перинальную область или межъягодичную складку у 7 пациентов.

Дерматомикоз гладкой кожи локализовался на ягодицах у 4 пациентов, предплечьях — у 3, туловище — у 15, был представлен единичными, чаще множественными очагами в виде шелушащихся розовых или красно-синюшных пятен с нечеткими или резко очерченными границами. У 6 пациентов очаги на туловище имели ярко-розовую окраску, отличались выраженным зудом.

Различные клинические проявления с учетом ведущих симптомов у пациентов с дерматофитией и сроки их регресса на 14-й день терапии представлены в табл. 2. Сочетание отека, эритемы, везикул/пустул, мокнутия расценивалось как проявление осложнений бактериальной инфекцией.

У больных дисгидротической формой микоза кистей и/или стоп уже в первые дни терапии прекратилось появление новых пузырьков, «старые» пузырьки подсыхали и уплощались. У пациентов с интертригинозной формой микоза стоп, крупных складок на 2–3-й день лечения отмечены значительное уменьшение эритемы и зуда, начальная эпителизация трещин. У всех больных дерматофитией уже на 4-й день использования крема «Ламикон» уменьшились гиперемия и шелушение, особенно при сквамоз-

ной форме микоза стоп и микозе гладкой кожи. К 7-му дню терапии у большинства больных полностью исчез зуд, эпителизовались эрозии. Полная клиническая ремиссия и микологическая негативация к концу 1-й недели лечения наблюдалась у 26 (34,7 %) больных. Незначительная гиперемия и шелушение сохранялись у пациентов с дисгидротической и интертригинозной формами микоза стоп и кистей, паховой эпидермофитией.

Полная клиническая и эпидемиологическая ремиссия патологического процесса наступила на  $(13,9 \pm 2,2)$  день местной терапии «Ламикон» у 74 (98,6 %) пациентов. Привлекает внимание быстрый антибактериальный и противовоспалительный эффект «Ламикона» — на 7-й день терапии воспалительная реакция (отекаемость, незначительная эритема, корки) выявлена у 28 (37,3 %), на 14-й день только у одной (1,3 %) пациентки с дисгидротической формой сохранялась легкая гиперемия кожи стоп.

Из очагов поражения были выделены различные виды грибов — дерматомицеты, дрожжеподобные (табл. 3), как в качестве единственного возбудителя, так и в ассоциациях. Состав ассоциированной бактериальной микрофлоры и эффективности ее санации представлены в табл. 4.

Микологическое обследование к 7-му дню терапии не обнаружило у больных следующие виды грибов: *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, *Candida spp.* Элиминация дерматомицетов *Trichophyton rubrum* и *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* в большинстве случаев наблюдалась на 14-й день. Только у одной (1,3 %) больной микозом стоп, обусловленным *Trichophyton rubrum*, не удалось достичь полной санации.

У 30 (40,0 %) больных была ассоциация грибковой и бактериальной инфекции. Так, например, *Staphylococcus aureus* до лечения высевался у

Таблица 2. Частота проявления и сроки регресса клинических симптомов у больных дерматофитией в процессе лечения

Симптом	Частота проявления до лечения, %	Срок регресса симптома, сутки
Эритема	65,3	9,5 ± 1,6
Шелушение	76,0	14,2 ± 2,1
Эрозии	20,0	9,8 ± 1,3
Везикулы	9,3	7,6 ± 0,9
Глубокие трещины	13,3	13,2 ± 3,5
Зуд кожи в очагах	42,7	8,2 ± 0,6
Отечность, эритема, мокнутие, везикулы/пустулы	40,0	10,1 ± 2,6

Таблица 3. Грибковая флора в очагах поражения до и после лечения (n = 75)

Вид гриба	До лечения	После лечения
<i>Trichophyton rubrum</i>	30 (40,0 %)	1 (3,6 %)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	22 (29,3 %)	—
<i>Trichophyton violaceum</i>	3 (4,0 %)	—
<i>Epidermophyton floccosum</i>	7 (9,3 %)	—
<i>Microsporum canis</i>	2 (2,7 %)	—
<i>Trichophyton</i> spp.	8 (10,7 %)	—
<i>Candida albicans</i>	4 (5,3 %)	—
<i>Candida parapsilosis</i>	2 (2,7 %)	—
<i>Candida</i> spp.	3 (4,0 %)	—

Таблица 4. Состав бактериальной микрофлоры в очагах поражения кожи у больных с осложненным течением дерматофитии до и после лечения (n = 30)

Микрофлора	До лечения	После лечения
<i>Staphylococcus aureus</i>	19 (63,3 %)	1 (3,3 %)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (16,7 %)	—
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (6,7 %)	—
<i>Staphylococcus aureus</i> в ассоциации с <i>E. coli</i>	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)
Другая микрофлора	3 (10,0 %)	1 (3,3 %)
Роста нет	—	27 (90,0 %)

больных в 63,3 % случаев, а после лечения — в 3,3 %, другие пиококки — соответственно у 36,7 % и 6,6 % больных.

Показатели общеклинических анализов крови и мочи у больных не были изменены ни до, ни после лечения. Патологические отклонения

в лабораторных показателях функционального состояния печени и почек при наружном лечении дерматофитий, в том числе осложненных вторичной инфекцией, не наблюдались.

Побочные эффекты в процессе лечения не зарегистрированы.

### Выводы

1 % спрей и 1 % крем «Ламикон» обладают широким спектром противогрибковой (*Tr. rubrum*, *Tr. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Tr. violaceum*, *E. floccosum*, *M. canis*, *C. albicans* и др.) и антибактериальной (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *St. pyogenes* и др.) активности, что подтверждается высоким процентом этиологического излечения больных. Антибактериальное действие препаратов важно для санации очагов дерматофитии, осложненной вторичной бактериальной (пиококковой) флорой.

Регресс симптомов острого и подострого воспаления (зуд, гиперемия, отечность, мокнутие) отмечен у больных дерматофитией к концу 1-й недели лечения, микологическая негативация — у 96,4 % пациентов к концу 2-й недели терапии, что указывает на быстрый эффект препарата «Ламикон» в короткие сроки (7–14 дней).

Исчезновение воспалительных симптомов микоза гладкой кожи и складок свидетельствует о противовоспалительном эффекте «Ламикона», что позволяет использовать различные лекарственные формы (крем, спрей) в поэтапном лечении дерматофитии и не применять топические стероиды.

Высокая эффективность и безопасность, выраженная длительность действия, удобство применения позволяют рекомендовать 1 % спрей «Ламикон» для профилактики дерматофитии (микоза стоп) при склонности к грибковым заболеваниям или высоком риске их возникновения (в случае иммуносупрессивной терапии, длительного лечения системными антибактериальными средствами, у работающих или посещающих бассейны, бани, фитнес-центры).

### Список литературы

1. Болотная Л.А., Шмелькова Е.С. Оптимизация местной терапии при дерматофитиях // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3.— С. 87–92.
2. Дудченко М.О. Використання препарату «Ламікон» (тербінафін) у лікуванні дерматомікозів, оніхомікозів // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 1.— С. 70–72.
3. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Разнатовский К.И. Дерматомикозы или поверхностные микозы кожи и ее при-

4. Коляденко В.Г., Головченко Д.Я., Павлишин А.Я. и др. «Ламикон» в терапии микозов кожи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 3.— С. 85–86.
5. Кутасевич Я.Ф., Пятикоп И.А., Маштакова И.А. Новые возможности в наружной терапии грибковых поражений кожи // Дерматол. та венерол.— 2011.— № 4 (54)— С. 76–79.
6. Кутасевич Я.Ф., Пятикоп И.А., Маштакова И.О. та ін. Алгоритм зовнішнього лікування дерматомікозів з викорис-

- ням сучасних вітчизняних препаратів // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2007.— № 10 (1–4).— С. 60–62.
7. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: руководство для врачей.— М.: Бином, 2008.— 480 с.
  8. Ткач В.Є., Ткач І.Л. Порівнювальна оцінка ефективності та вартості лікування оніхомікозів різними препаратами групи тербінафіну // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 1.— С. 69–70.
  9. Цыкин А.А. Онихомикозы: ДНК-диагностика, совершенствование комбинированной терапии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2008.— 24 с.
  10. Эванс Е.Г., Симан Р.А., Джеймс И.Г. Лечение дерматофитии коротким курсом крема ламизил 1 % // Клини. дерматол. и венерол.— 2004.— № 1.— С. 103–106.
  11. Chen S.C., Sorrell T.C. New drugs, old drugs. Antifungal agents // Med. J. Austral.— 2007.— Vol. 187, N 7.— P. 404–409.
  12. Cribier B.J., Bakshi R. Terbinafine in treatment of onychomycosis: a review of its efficacy in high-risk populations and in patients with nondermatophyte infections // Br. J. Dermatol.— 2004.— Vol. 150, N 7.— P. 414–420.
  13. Petranyi G., Meingassner J.G., Mieth H. Antifungal activity of the allylamine derivative Terbinafine in vitro // Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— 1997.— Vol. 31, N 9.— P. 1365–1368.

Л.А. Болотна

## Роль тербінафіну в терапії грибкових уражень шкіри

Досліджено клінічну ефективність топічної терапії мікозів ступень і кистей, великих складок і гладенької шкіри антимікотичним препаратом «Ламікон» (тербінафін). Продемонстровано високу ефективність терапії кремом і спреєм «Ламікон», що виявлялося скороченням термінів клінічного та етіологічного вилікування без побічних ефектів. Вивчено склад бактеріальної та грибкової мікрофлори осередків ураження до і після лікування.

L.A. Bolotnaya

## The terbinafine role in therapy of fungal injuries of skin

Estimation is conducted of clinical efficiency of mycosis topic therapy of feet and brushes, large folds and smooth skin by antimycotic preparation *Lamicon* (terbinafine). High efficiency of therapy by *Lamicon* cream and spray is shown, which was expressed by shortening of terms of clinical and etiologic recovery without side effects. Composition of bacterial and fungal microflora of locuses of lesion has been studied before and after medical treatment. □