

Современные возможности топической терапии микоза стоп

И.С. Максимов✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉maximov.is@mail.ru

Аннотация

Микоз стоп является одним из наиболее распространенных кожных заболеваний. Частота встречаемости в общей популяции составляет от 5 до 20%. Основные возбудители микоза стоп – дерматофиты, на их долю приходится 80–90% случаев. Тербинафин – противогрибковый препарат группы аллиламинов, обладающий широким спектром противогрибковой активности. Он зарегистрирован с 1991 г. в Европе и включен в Список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения. В статье рассмотрены особенности применения различных лекарственных форм тербинафина в зависимости от клинической картины микоза стоп. Представлены российские и зарубежные данные об эффективности и безопасности применения тербинафина в топической терапии микоза стоп.

Ключевые слова: тербинафин, микоз стоп, местная терапия.

Для цитирования: Максимов И.С. Современные возможности топической терапии микоза стоп. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 57–59. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200322

Review

Modern possibilities of topical therapy for foot mycosis

Ivan S. Maximov✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉maximov.is@mail.ru

Abstract

Foot mycosis is one of the most common skin diseases. Its prevalence in the general population ranges from 5 to 20%. The main causative agents of foot mycosis are dermatophytes; they account for 80–90% of cases. Terbinafine is an antifungal drug that belongs to the allylamine group, with a wide spectrum of antifungal activity. It has been registered since 1991 in Europe and is included in the WHO Model List of Essential Medicines. The article discusses the features of the use of various forms of terbinafine, depending on the clinical picture of foot mycosis. It presents Russian and foreign data on the efficacy and safety of terbinafine in the topical therapy of foot mycosis.

Key words: terbinafine, foot mycosis, local therapy.

For citation: Maximov I.S. Modern possibilities of topical therapy for foot mycosis. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 57–59. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200322

Микоз стоп – группа грибковых заболеваний кожи стоп, вызываемых патогенными и условно-патогенными грибами, имеющих сходные клинические проявления, патогенез и терапевтическую тактику.

Микоз стоп является одной из наиболее актуальных тем современной дерматологии ввиду высокой распространенности и контагиозности, частоты ассоциирования с другими патологическими состояниями, такими как сенсibilизация, ухудшение течения иммуноопосредованных дерматозов, бактериальные осложнения [1, 2]. В Российской Федерации микоз стоп регистрируется у каждого 2-го пациента старше 70 лет. По данным многоцентрового исследования доля пациентов с поверхностными микозами кожи составила 14% в структуре дерматологической патологии, из которых 34,6% приходилось на микозы стоп. Интенсивный показатель заболеваемости микозом стоп в городах РФ варьирует от 4,1 (Самара) до 162 (Киров) на 1 тыс. населения [3]. Некоторые профессиональные группы подвержены высокому риску заражения: 39% обследованных шахтеров, 58% солдат и 31% марафонцев имели лабораторно подтвержденный микоз стоп [4–6].

В основном микоз стоп вызывается дерматофитами, грибами рода *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*. На долю *Trichophyton rubrum* приходится приблизительно 80–90% случаев микоза стоп [7–9]. В последние годы возросла роль грибов рода *Candida* в структуре микоза стоп, скорее всего, связанная с широким применением антибиотиков, гормональных препаратов, цитостатиков. В Колумбии дрожжеподобные грибы при онихомикозе выделены в 40,7%, дерматофиты – в 38%, плесневые грибы – в 14%, смешанная флора – в 7,3% [10]. Плесневые микозы чаще встречаются в странах, где традиционно ходят босиком (Индия, страны Африки). Представителями данной группы являются грибы рода *Scopulariopsis*, *Aspergillus*, *Fusarium*,

Alternaria, *Penicillium*. Плесневые грибы в регионах с умеренным климатом обнаруживаются в качестве возбудителя у пациентов с иммунодефицитными состояниями, а также у лиц, контактирующих с землей и растениями [11].

Выделяют следующие клинические формы микоза стоп: стертая, сквамозная, сквамозно-гиперкератотическая, интертригинозная, дисгидротическая.

Стертая форма проявляется в виде скероза, незначительного шелушения между пальцами, на коже свода стоп и подошв (рис. 1). В дальнейшем постепенно увеличивается шелушение, усиливается кератоз и развивается сквамозно-гиперкератотическая форма, которая характеризуется утолщением рогового слоя на фоне застойной диффузной гиперемии, появлением ороговелостей и трещин. Кожный рисунок усилен, кожные борозды покрыты мелкими чешуйками (рис. 2). Значительно реже наблюдаются экссудативные клинические формы микоза стоп: интертригинозная и дисгидротическая. При интертригинозной форме поражаются межпальцевые складки в виде мацерированных и эрозивных очагов с резкими границами и узкой бахромкой отслоившегося белесоватого эпидермиса, в пределах очагов наблюдаются трещины (рис. 3). Дисгидротическая форма характеризуется появлением отечных эритематозных очагов с наличием сгруппированных пузырьков с толстой крышкой и прозрачным содержимым на своде и боковых поверхностях стоп (рис. 4). Для микоза стоп характерно поражение ногтей в виде изменения их формы, цвета, консистенции.

Применение современных наружных противогрибковых средств при лечении микоза стоп позволяет избежать побочных эффектов системной терапии. Большое значение для хороших результатов топической терапии имеют правильное применение пациентами назначенных лекарственных средств, соблюдение режима дозирования и продолжительности лече-

Рис. 1. Больная Е., 49 лет. Стертая (сквамозная) форма микоза стоп.



Рис. 2. Больная Е., 50 лет. Сквамозно-гиперкератотическая форма микоза стоп.



Рис. 3. Больной К., 37 лет. Интертригинозная форма микоза стоп.



Рис. 4. Больной М., 64 года. Дисгидротическая форма микоза стоп.



ния. Фармакологические компании предлагают широкий выбор наружных форм антимикотических препаратов в виде кремов, лосьонов, гелей. Современный противогрибковый препарат должен обладать высокой эффективностью, широким спектром действия, длительным противогрибковым эффектом, отсутствием побочных эффектов, а также быть удобным в применении. Примером такого препарата является тербинафин (Ламизил, GlaxoSmithKline), который зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство.

Тербинафин – это противогрибковый препарат из группы аллиламинов, который показал себя как высокоэффективное средство системной и местной терапии грибковых заболеваний кожи [12]. Он обладает широким спектром противогрибковой активности, даже в небольших концентрациях, в отношении дерматофитов (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.), дрожжеподобных грибов (*Candida* spp.). Тербинафин оказывает фунгистатическое и фунгицидное фармакологическое действие, что обусловлено подавлением биосинтеза стероидов в грибковой клетке путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы. Данный фермент является основной мишенью аллиламиновых противогрибковых средств тербинафина и нафтифина. В исследовании биохимической активности скваленэпоксидазы, выделенной из *T. rubrum*, тербинафин показал более выраженное ингибирующее действие по сравнению с нафтифином [13]. Исследо-

вания фармакокинетики препарата установили длительное сохранение действующего вещества в роговом слое, обеспечивающее поддержание эффективной концентрации спустя неделю после отмены препарата [14]. В целом по действию на дерматофиты тербинафин наиболее активное антимикотическое средство [15].

В арсенале препаратов Ламизил имеется широкий выбор лекарственных форм для топической терапии микоза стоп: Ламизил Уно, Ламизил спрей, Ламизил Дермгель и Ламизил крем.

Ламизил Уно в виде 1% пленкообразующего раствора тербинафина для наружного применения является уникальным препаратом для лечения микоза стоп. Препарат предназначен для лечения микоза стоп за одно применение, что, несомненно, увеличивает compliance. После нанесения Ламизил Уно на кожу, препарат образует прозрачную неощутимую пленку, которая остается на коже в течение 72 ч. Из пленки тербинафин быстро проникает в роговой слой кожи: через 60 мин после процедуры 16–18% нанесенной дозы обнаруживается в роговом слое. Высвобождение тербинафина носит прогрессирующий характер, действующее вещество присутствует в роговом слое через 13 дней в концентрации, превышающей минимальную ингибирующую концентрацию тербинафина *in vitro* по отношению к дерматофитам.

Его эффективность и безопасность продемонстрированы в исследованиях российских и зарубежных дерматологов, которые показали, что 1% пленкообразующий раствор тербинафина не только не уступает в эффективности препаратам более длительного применения, но и превосходит их, и, что немаловажно, по опросу пациентов, удобен в применении [16].

В исследовании R. Li и соавт. (2014 г.), в котором принимали участие 290 пациентов из 6 медицинских центров Китая, 1% тербинафин в виде пленкообразующего раствора применяли однократно. Эффективность оценивали с помощью клинических, лабораторных (микроскопия и посев) и статистических методов. На 6-й неделе основная группа превосходила группу плацебо по эффективности лечения (63% против 8%); клиническому выздоровлению (30% против 6%); отрицательной микроскопии (90% против 24%) и отрицательному микологическому посеву (90% против 27%). Лекарственное средство безопасно и хорошо переносилось более чем 90% пациентов [17].

В многоцентровом исследовании показано, что на 6-й неделе применения клиническое выздоровление было достигнуто у 63% по сравнению с группой плацебо – 17%. Отрицательный посев, отрицательная микроскопия и процент микологического выздоровления на 6-й неделе среди пациентов, получавших 1% пленкообразующий тербинафин, составили 83, 74 и 72% соответственно. Значительно уменьшились клинические симптомы в основной группе по сравнению с плацебо. Самостоятельная оценка зуда и жжения пациентом показала явное уменьшение симптомов через 15 мин после нанесения препарата, что скорее связано с охлаждающим эффектом пленкообразующего раствора [18].

Экссудативные формы микоза стоп требуют назначения поверхностно действующих, подсушивающих препаратов в виде спрея с постепенным переходом на гелевую основу противогрибкового препарата. К таким лекарственным средствам относятся Ламизил спрей и Ламизил Дермгель, также содержащий тербинафин. При микозе стоп их необходимо применять по схеме 1–2 раза в сутки в течение 2–6 нед в зависимости от тяжести и клинической формы поражения стоп. Ламизил спрей может применяться утром ввиду удобства нанесения и быстрого проникновения препарата в кожу; препарат удобен в применении в труднодоступных для пациента местах.

Ламизил крем является препаратом выбора при стертой и сквамозно-гиперкератотической форме микоза стоп. Он применяется 1–2 раза в сутки до полного регресса симптомов. Результаты сравнительной оценки эффективности препаратов показывают, что недельный курс 1% крема тербинафина в режиме 2 раза в сутки более эффективен при лечении микоза стоп, чем четырехнедельный курс 1% крема клотримазола: как с точки зрения микологического излечения (93,5% против 73,1%), так и с точки зрения эффективности терапии (89,7% против 58,7%) [19].

G. Ablon и соавт. (1996 г.) продемонстрировали высокую эффективность 1% тербинафин крема по сравнению с нафтифином, оксиконазолом в лечении микоза стоп. Через 1 мес применения крема показатели клинического выздоровления значительно различались среди 3 препаратов: тербинафин – 42,4%, нафтифин – 27,6% и оксиконазол – 17,9% [15].

После анализа литературных данных можно сделать вывод, что тербинафин (Ламизил) является высокоэффективным препаратом для лечения микоза стоп, обладающим большим разнообразием лекарственных форм, которые рас-

ширяют возможности топической терапии. Использование 1% пленкообразующего раствора тербинафина позволяет сократить сроки нанесения препарата до однократного использования, что является несомненным преимуществом данной формы. Высокая клиническая и микологическая эффективность тербинафина позволяет рекомендовать его для терапии больных микозом стоп.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Woodfolk JA. Allergy and dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18 (1): 30–43. DOI: 10.1128/CMR.18.1.30-43.2005
- Al Hasan M, Fitzgerald SM, Saoudian M, Krishnaswamy G. Dermatology for the practicing allergist: Tinea pedis and its complications. *Clin Mol Allergy* 2004; 2 (1): 5. DOI: 10.1186/1476-7961-2-5
- Соколова ТВ, Маларчук ТА. Эпидемиология микозов стоп (Обзор литературы). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015; 13 (1): 70–4. [Sokolova TV, Malarchuk TA. Epidemiologia mikozov stop (Obzor literatury). *Epidemiologia i vaktsinoprofilaktika*. 2015; 13 (1): 70–4 (in Russian).]
- Hay RJ, Campbell CK, Wingfield R, Clayton YM. A comparative study of dermatophytosis in coal miners and dermatological outpatients. *Br J Ind Med* 1983; 40 (3): 353–5. DOI: 10.1136/oem.40.3.353
- Noguchi H, Hiruma M, Kawada A et al. Tinea pedis in members of the Japanese Self-defence Forces: relationships of its prevalence and its severity with length of military service and width of interdigital spaces. *Mycoses* 38 (11–12): 494–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8720203>
- Lacroix C, Baspeyras M, de La Salmonière P et al. Tinea pedis in European marathon runners. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16 (2): 139–42. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2002.00400.x
- Djeridane A, Djeridane Y, Ammar-Khodja A. Epidemiological and aetiological study on tinea pedis and onychomycosis in Algeria. *Mycoses* 2006; 49 (3): 190–6. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2006.01230.x
- Dhib I, Fathallah A, Yaacoub A et al. Clinical and mycological features of onychomycosis in central Tunisia: a 22 years retrospective study (1986–2007). *Mycoses* 2013; 56 (3): 273–80. DOI: 10.1111/myc.12016
- Drakensjö IT, Chryssanthou E. Epidemiology of dermatophyte infections in Stockholm, Sweden: a retrospective study from 2005–2009. *Med Mycol* 2011; 49 (5): 484–8. DOI: 10.3109/13693786.2010.540045
- Alvarez MI, González LÁ, Castro LÁ. Onychomycosis in Cali, Colombia. *Mycopathologia* 2004; 158 (2): 181–6. DOI: 10.1023/B:MYCO.0000041866.85314.e4
- Рукавишников ВМ. Микозы стоп. М.: Эликс Ком, 2003. [Rukavishnikova VM. *Mycoses of the feet*. Moscow: Elix Kom, 2003 (in Russian).]
- Яковлев А.Б. Эффективность и безопасность тербинафина при комбинированной терапии разных клинических форм микоза стоп. Эффективная фармакотерапия. 2018; 21: 4–9. [Iakovlev A.B. *Effektivnost' i bezopasnost' terbinafina pri kombinirovanno terapii raznykh klinicheskikh form mikoza stop*. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2018; 21: 4–9 (in Russian).]
- Favre B, Ryder NS. 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. DOI: 10.1128/aac.40.2.443
- Sugiura M, Hata Y, Fukuda T et al. One-week application of terbinafine cream compared with four-week application in treatment of Tinea pedis. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2001; 42 (4): 223–8. DOI: 10.3314/jimm.42.223
- 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 (8): 591–3. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb03668.x
- Хамаганова И.В., Цыкин А.А. Раствор тербинафина 1% пленкообразующий в терапии у пациентов, длительно страдающих микозами стоп. Мед. совет. 2019; 12: 132–5. [Khamaganova I.V., Tsykin A.A. *Rastvor terbinafina 1% plenkoobrazuiushchii v terapii u patientsov, dliatel'no stradaiushchikh mikozami stop*. *Med. sovet*. 2019; 12: 132–5 (in Russian).]
- Li RY, Wang AP, Xu JH et al. Efficacy and safety of 1% terbinafine film-forming solution in Chinese patients with tinea pedis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study. *Clin Drug Investig* 2014; 34 (3): 223–30. DOI: 10.1007/s40261-014-0171-8
- Ortonne J, Korting H, Vigié-Vallanet C et al. Efficacy and safety of a new single-dose terbinafine 1% formulation in patients with tinea pedis (athlete's foot): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20 (10): 1307–13. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01807.x
- Evans EGV, Bodman B, Williamson DM et al. Comparison of terbinafine and clotrimazole in treating tinea pedis. *Br Med J* 1993; 307 (6905): 645–7. DOI: 10.1136/bmj.307.6905.645

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Максимов Иван Сергеевич – ассистент каф. кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: maximov.is@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2850-2910

Ivan S. Maximov – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), E-mail: maximov.is@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2850-2910

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020