

Лечение микозов гладкой кожи препаратом итраконазол

М.А. Тарасова, Е.А. Ермошина, И.В. Нагорнова, С.В. Степанова

ГБУ Рязанской области «Рязанский областной клинический кожно-венерологический диспансер»
390046, г. Рязань, ул. Спортивная, д. 9

Лечение грибковых заболеваний кожи остается актуальной проблемой современной дерматологии.

Цель исследования. Изучение клинической эффективности, переносимости и безопасности системного антимикотика итраконазола (Ирунина) в терапии распространенных, часто рецидивирующих микозов гладкой кожи.

Материал и методы. Под наблюдением находились 56 больных в возрасте от 18 до 60 лет с различными клиническими формами грибковых заболеваний гладкой кожи (33 — с распространенным разноцветным лишаем, 13 — с рецидивирующими микозами стоп, 7 — с распространенным микозом кожи туловища и крупных складок, 3 — с микозами кожи разных локализаций). Препарат Ирунин назначали по 2 капсулы (200 мг) в сутки в течение 7 дней, затем по 1 капсуле (100 мг) в сутки в течение 14 дней. Длительность терапии 21 день.

Результаты. Клинико-микологическое излечение достигнуто у всех пациентов. Серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

Выводы. Ирунин является высокоэффективным и безопасным антифунгальным препаратом для системной терапии микозов гладкой кожи.

Ключевые слова: **микозы гладкой кожи, системная терапия, итраконазол (Ирунин), клиническая эффективность.**

Контактная информация: EAErmoshina@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (4): 126—131.

Treatment of superficial mycosis of glabrous skin of itraconazole

M.A. Tarasova, E.A. Ermoshina, I.V. Nagornova, S.V. Stepanova

Ryazan Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary
Sport str., 9, Ryazan, 390046, Russia

The treatment of fungal infections of the skin is actual problem of modern dermatology.

The goal of the research. The study of the clinical efficacy, tolerance and safety of the use of the systemic antifungal drug itraconazole (Irunin) in treatment of extensive and often recidivic clinical forms of superficial mycosis of glabrous skin.

Material and methods. The authors observed 56 patients aged from 18 to 60 with different clinical forms of dermatomycosis (33 — with extensive pityriasis versicolor, 13 — with chronic recidivic tinea pedis, 7 — with extensive mycosis of body and large flexures, 3 — with mycosis of different localizations). All patients received monotherapy of itraconazole (Irunin): two capsules (200 mg) once a day for 7 days, then one capsule (100 mg) once a day for 14 days. The duration of the treatment was 21 days.

Results. Clinical and mycological recovery was achieved in all number of the cases. Serious unnecessary effects of treatment was not observed.

Conclusions. The results of the study have shown high therapeutic efficacy and good tolerability of antifungal drug itraconazole (Irunin) in the systemic treatment of fungal infections of the skin.

Key words: **superficial mycosis of glabrous skin, systemic therapy, itraconazole (Irunin), clinical efficacy.**

Corresponding author: EAErmoshina@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 4: 126—131.

■ Проблема поверхностных микозов кожи продолжает оставаться актуальной для современной дерматологии. Грибковые заболевания широко распространены во всех странах мира, по данным многочисленных исследований отечественных и зарубежных специалистов, ими страдает 20—25% всей популяции на планете [1—3].

Доля поверхностных микозов кожи в общей структуре дерматологической заболеваемости в нашей стране составляет 14% [4].

При наличии ряда предрасполагающих факторов, таких как сахарный диабет, метаболический синдром, ВИЧ-инфекция, прием иммуносупрессивных препаратов (системных глюкокортикостероидов, цитостатиков, антибиотиков и др.) микотическое поражение кожи приобретает распространенный характер, торпидное течение, склонность к частым рецидивам [5—8].

Этиотропное лечение таких пациентов представляет определенные трудности. Если препаратами выбора для лечения ограниченных дерматомикозов являются топические антимикотические средства, то для эффективной терапии часто рецидивирующих, распространенных форм поверхностных микозов кожи требуется назначение современных системных антимикотиков широкого спектра действия [9—11].

К числу этих препаратов относится отечественный системный антимикотик Ирунин (производитель — компания Veropharm, Россия, Р №001638/01 (2030-05-08 — 2030-05-13)), активным действующим веществом которого является итраконазол.

Итраконазол — синтетическое противогрибковое средство из группы триазолов. Механизм его действия основан на угнетении синтеза эргостерола — необходимого компонента клеточной мембраны гриба. Итраконазол дает фунгицидный и фунгистатический эффекты. Итраконазол имеет широкий спектр действия в отношении возбудителей микозов, он активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*), дрожжеподобных (*Candida spp.*) и плесневых грибов (*Aspergillus spp.* и др.).

Итраконазол обладает высокой липофильностью и кератофильностью, поэтому после приема внутрь он накапливается и длительно сохраняется в высоких концентрациях в кератиновых тканях организма. Терапевтическая концентрация препарата в коже обнаруживается в течение 2—4 нед. после прекращения 4-недельного курса лечения [12].

Цель исследования: изучение клинической эффективности и переносимости итраконазола (Ирунина в капсулах) в лечении распространенных, часто рецидивирующих микозов гладкой кожи различной этиологии и локализации.

Материал и методы

Работа проводилась на базе амбулаторно-поликлинического отделения ГБУ РО «Рязанский област-

ной клинический кожно-венерологический диспансер» в рамках прямого открытого несравнительного исследования эффективности и безопасности препарата Ирунин (итраконазол) в лекарственной форме капсулы по 100 мг в терапии различных клинических форм микозов гладкой кожи.

Критериями включения в исследование были: возраст больных от 18 до 60 лет; наличие у больного микоза гладкой кожи стоп (дисгидротическая и/или интертригинозная форма с частыми обострениями), распространенного микоза гладкой кожи туловища и конечностей, распространенной или атипичной формы разноцветного лишая, множественных очагов кандидоза гладкой кожи; обнаружение возбудителя при микроскопическом исследовании.

Критериями исключения являлись аллергические реакции в анамнезе на итраконазол; наличие у пациента серьезных заболеваний, которые, по мнению исследователя, не позволяли пациенту принять участие в исследовании; наркомания (в том числе алкогольная); беременность и период лактации у женщин.

В качестве этиотропной терапии Ирунин назначали по схеме: 200 мг в сутки после еды в течение 7 дней, затем по 100 мг в сутки после еды в течение 14 дней.

В протоколе исследования предусматривалось не более 5 визитов больных: 1-й визит — до начала лечения, 2-й — на 8-й день от начала лечения, 3-й — на 22-й день от начала лечения. Микологический контроль излеченности проводили на 3-м визите. Визиты 4 и 5 осуществлялись в случае наличия клинических симптомов заболевания или микроскопического обнаружения возбудителя на предыдущем визите.

На каждом визите оценивали степень выраженности симптомов (гиперемия, шелушение, мацерация, трещины, пузырьки, инфильтрация, корки, зуд, жжение, болезненность). Клиническую эффективность лечения оценивали по динамике регресса высыпаний и субъективных ощущений, а микологическое излечение — по результатам микроскопического исследования на грибы. За полную эффективность принимали отсутствие клинических проявлений и отрицательный результат лабораторных анализов. Оценка переносимости лечения, а также регистрация нежелательных явлений в процессе терапии проводились на 2—5-м визитах.

До лечения и после окончания терапии всем пациентам проводились: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий, прямой и непрямой билирубин, аланин-, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, глюкоза и др.).

Приводим детальную клиническую характеристику больных.

Под наблюдением находились 56 амбулаторных больных с различными клиническими формами микоза гладкой кожи. Возраст больных колебался от 18

до 60 лет (средний возраст 37 лет). Мужчины составили 55% (31 человек), женщины — 45% (25 человек). Разноцветный лишай диагностирован у 33 (59%) пациентов, рецидивирующий микоз стоп — у 13 (23%), распространенный микоз кожи туловища, конечностей и крупных складок — у 7 (13%), микоз кожи с несколькими очагами поражения разной локализации — у 3 (5%) (рис. 1). Длительность заболевания варьировала от 6 мес. до 23 лет.

У большинства пациентов (82%) микотическое поражение кожи имело хронический рецидивирующий характер. Обострения отмечались ежегодно, преимущественно в весенне-летний период, на фоне повышенной потливости, занятий спортом, в результате пренебрежения правилами личной гигиены, а также под влиянием профессиональных факторов (ношения спецодежды, грубой тесной обуви, посещения душевых).

Сопутствующие заболевания наблюдались у 19 пациентов, что составило 34% от общего числа больных. У 8 человек был сахарный диабет, у 5 — патология сосудов нижних конечностей, у 3 — метаболический синдром, у 2 — гормонально зависимая бронхиальная астма, у 1 — ревматоидный полиартрит. Частота сопутствующей соматической патологии коррелировала с возрастом больных. В возрастной группе от 18 до 35 лет она была значительно ниже (7%), чем в возрасте от 35 до 50 лет (31%) и от 50 до 60 лет (43%).

Более половины больных (58%) ранее получали противогрибковое лечение. В основном использовались топические антифунгальные препараты: клотримазол, тербинафин, кетоконазол, микосептин и др., а также традиционные наружные кератолитические средства. Трое пациентов в прошлом принимали системные антимикотики кетоконазол и флуконазол в сочетании с местной терапией. Эффект на фоне лечения был неполным и кратковременным. Обращает на себя внимание, что двое больных в течение нескольких месяцев самостоятельно применяли топические кортикостероиды (мометазон, бетаметазон), что привело к значительному увеличению площади очагов поражения.

Все пациенты соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. На этапе включения в исследование всем был выполнен микологический анализ методом микроскопирования чешуек пораженных участков кожи, подтвердивший грибковую этиологию заболевания.

Самую многочисленную группу составили больные с разноцветным лишаем (33 человека). Их доля составила 59% от общего числа обследованных. Важно отметить, что 25 (75%) человек были молодого возраста: от 18 до 35 лет. У всех пациентов диагностирована распространенная форма заболевания с локализацией на коже шеи, плеч, груди, живота, спины, боковых поверхностей туловища. У 2 человек



Рис. 1. Микоз кожи туловища

высыпания также наблюдались в локтевых сгибах и на предплечьях, у 1 — на лице. Клинически высыпания были представлены невоспалительными четко очерченными, желто- или розово-коричневыми, слегка шелушащимися пятнами, сливающимися в обширные очаги поражения с «географическими» очертаниями. Диагноз у всех больных был подтвержден микроскопически: в чешуйках с очагов поражения выявлен *Pityrosporum orbiculare*.

Микозы стоп были у 13 (23%) человек. Длительность заболевания в этой группе пациентов была наибольшей — от 4 до 23 лет. Интертригинозная форма микоза стоп диагностирована у 8 пациентов, дисгидротическая — у 5. Клиническая картина была типичной. При интертригинозной форме в межпальцевых складках и на боковых соприкасающихся поверхностях пальцев стоп наблюдалась гиперемия, отечность, мацерация кожи, трещины. Дисгидротическая форма микоза стоп проявлялась гиперемией, пузырьками с напряженной крышкой, эрозиями с обрывками эпидермиса по краям; высыпания располагались на сводах подошв, под пальцами стоп. Субъективно всех пациентов беспокоили интенсивный зуд, жжение, болезненность при ходьбе.

Распространенный микоз кожи туловища и крупных складок диагностирован у 7 (13%) пациентов. Высыпания занимали обширные участки кожного по-

крова и локализовались на коже спины, в пахово-бедренных складках, на бедрах, в нижней части живота, на ягодицах и в межъягодичной складке, в подмышечных областях с распространением на боковые поверхности туловища. Очаги поражения имели четкие крупнофестончатые очертания, шелушащуюся центральную часть и периферический валик розового цвета, состоящий из папул, папуловезикул и корок.

У 3 (5%) пациентов имел место распространенный микоз кожи с несколькими очагами поражения разной локализации: у 1 — сквамозная форма микоза стоп сочеталась с микозом правой ладони и тыльной поверхности правой кисти; у 1 была интертригинозная форма микоза стоп, микоз паховых складок и правого бедра; у 1 одновременно наблюдалось микотическое поражение пахово-бедренных складок и задней поверхности шеи.

По окончании лечения всем пациентам были даны подробные рекомендации по профилактике рецидивов в соответствии с нозологической формой микоза кожи.

Результаты

Значительное улучшение на 8-й день от начала лечения (2-й визит после 7-дневного курса итраконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки) отмечалось у 49 (88%) больных. У всех 33 больных с отрубевидным лишаем пятна стали менее заметными, их контуры сгладились, шелушение уменьшилось. У 16 больных с дерматофитиями уменьшились воспалительные явления, прекратилась везикуляция, исчезла мацерация, начали эпителизоваться трещины, уплостились периферические валики в очагах поражения на гладкой коже; снизилась интенсивность зуда и жжения, исчезла болезненность. У 7 пациентов с дерматофитиями существенных изменений в клинической картине не произошло.

На 22-й день от начала лечения (3-й визит после 7-дневного курса итраконазола в дозе 200 мг 1 раз в сутки и 14-дневного курса итраконазола в дозе 100 мг 1 раз в сутки) клиническое и микологическое выздоровление было достигнуто у 51 (91%) больного: у всех 33 пациентов с отрубевидным лишаем и у 18 пациентов с дерматофитиями. У 3 больных с дерматофитиями грибы с очагов не были обнаружены, но сохранялась неявная гиперемия, слабое шелушение и зуд на стопах, в очагах поражения в крупных складках кожи. У 1 пациентки с дисгидротической формой микоза стоп и у 1 пациента с распространенным микозом туловища и паховых складок на 3-м визите был обнаружен мицелий гриба, при этом в очагах поражения отмечались слабая эритема, единичные корки, умеренно выраженное шелушение и зуд. Учитывая кумулятивный эффект итраконазола, курс лечения препаратом не продлевали.

На 4-м визите (на 29-й день от начала лечения) клинико-микологическое излечение констатировано

у 55 (98%) пациентов. У 1 пациентки с дисгидротической формой микоза стоп сохранялись слабое шелушение и зуд, в контроле вновь был обнаружен мицелий гриба.

На 5-м визите (на 36-й день от начала лечения) клиническое и микологическое выздоровление наступило у всех 56 пациентов, принимавших участие в исследовании (рис. 2—5).

Переносимость итраконазола была очень хорошей и хорошей у 51 (91%) пациента, нежелательных явлений отмечено не было. У 5 (9%) больных на первой неделе приема итраконазола в дозе 200 мг в сутки наблюдались следующие побочные эффекты: тошнота — у 2, запор — у 1, метеоризм — у 1, болезненность в правом подреберье — у 1. Указанные симптомы регрессировали самостоятельно через 1—4 дня и не потребовали отмены препарата.

Отклонений от нормы в общих анализах крови и мочи, в биохимических показателях крови после окончания 3-недельного курса лечения итраконазолом не зарегистрировано.

В ходе исследования продемонстрирована эффективность терапии микозов гладкой кожи итраконазолом в долгосрочном периоде. Рецидивов заболевания при наблюдении за больными в течение 6 месяцев после окончания лечения отмечено не было.

Таким образом, наши данные полностью совпадают с многочисленными клиническими исследованиями, проведенными отечественными и зарубежными дерматологами, доказавшими высокую эффективность и хорошую переносимость итраконазола в терапии различных клинических форм микозов гладкой кожи [13—15].



Рис. 2. Микоз кисти: а — до лечения; б — после лечения



a



б

Рис. 3. Микоз ладони: *a* — до лечения; *б* — после лечения



a



б

Рис. 4. Микоз кожи шеи: *a* — до лечения; *б* — после лечения



a



б

Рис. 5. Разноцветный лишай: *a* — до лечения; *б* — после лечения

Заключение

Итраконазол (Ирунин) является высокоэффективным и безопасным антифунгальным препаратом для системной терапии распространенного разно-

цветного лишая, распространенных форм микозов гладкой кожи туловища, крупных складок и конечностей, а также часто рецидивирующих микозов стоп. ■

Литература

- Potekaev N.N., Korsunskaya I.M., Serov N.D. Mycoses in Russia: epidemiology, clinical features, treatment with russian antimycotics. *Clinical Dermatology and Venerology* 2006; (3): 92—95. [Потекаев Н.Н., Корсунская И.М., Серов Н.Д. Микотическая инфекция в России: заболеваемость, клинические характеристики, опыт терапии отечественными антимикотиками. *Клин дерматол венерол* 2006; (3): 92—95.]
- Burzykowski T., Molenberghs G., Abeck D. High prevalence of foot diseases in Europe: results of Achilles Project. *Mycoses* 2003; 46 (11—12): 496—505.
- Martin E.S., Elewski B.E. Cutaneous fungal infections in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2002; 18: 59—75.
- Sokolova T.V., Maliarchuk A.P., Maliarchuk T.A. Clinical and epidemiological monitoring superficial skin mycoses in different regions of the Russian Federation. *Clinical Dermatology and Venerology* 2011; (4): 55—64. [Соколова Т.В., Малиарчук А.П., Малиарчук Т.А. Клинико-эпидемиологический мониторинг поверхностных микозов в России и совершенствование терапии. *Клин дерматол венерол* 2011; (4): 55—64.]
- Kotrekhova L.P., Raznatovskij K.I. Etiology, clinic, treatment of dermatomycoses in patients with diabetes mellitus. *Problems in medical mycology* 2005; (7): 13—18. [Котрехова Л.П., Разнатовский К.И. Этиология, клиника, лечение дерматомикозов у больных сахарным диабетом. *Пробл мед микол* 2005; (7): 13—18.]
- Lykova S.G., Nemchaninova O.B., Petrenko O.S. Dermatologic aspects of metabolic syndrome. *Clinical Dermatology and Venerology* 2006; (4): 74—76. [Лыкова С.Г., Немчанинова О.В., Петренко О.С. Дерматологические аспекты метаболического синдрома. *Клин дерматол венерол* 2006; (4): 74—76.]
- Gudkova Yu.I., Kotrekhova L.P., Raznatovsky K.I. Dermatomycoses and skin appendages — nails, hairs in patients receiving long-term systemic glucocorticosteroid therapy. *Problems in medical mycology* 2006; 8: 5—11. [Гудкова Ю.И., Котрехова Л.П., Разнатовский К.И. и др. Микозы кожи и ее придатков у пациентов, длительно получающих системные глюкокортикостероиды. *Пробл мед микол* 2006; 8: 5—11.]
- Kotrekhova L.P., Raznatovskiy K.I., Vashkevich A.A. Osobennosti techeniya mikozov kozhi na sovremenном etape i ikh ratsional'naya terapiya. *Consilium Medicum. Dermatovenerologiya* 2014; (1): 30—34. [Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А. Особенности течения микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия. *Consilium Medicum. Dermatovenerologiya* 2014; (1): 30—34.]
- Klinicheskie rekomendatsii RODV "Dermatovenerologiya". Pod red. A.A. Kubanovoy. M: DEKS-PRESS; 2010; 435. [Клинические рекомендации РОДВ «Дерматовенерология». Под ред. А.А. Кубановой. М: ДЭКС-ПРЕСС; 2010; 435.]
- Stepanova Zh.V. Gribkovye zabolovaniya: diagnostika i lechenie. M: Miklosh, 2005; 124. [Степанова Ж.В. Грибковые заболевания: диагностика и лечение. М: Миклош, 2005; 124.]
- Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. Gribkovye infektsii. *Rukovodstvo dlya vrachev*. 2-e izd. M: Binom-Press, 2008; 480. [Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. 2-е изд. М: Бином-Пресс, 2008; 480.]
- Heykants J., Van Peer A., Van de Velde V. et al. The clinical pharmacokinetics of itraconazole: an overview. *Mycoses* 1989; 32: Suppl 1: 67—87.
- Stepanova Zh.V., Skripkin Yu.K. Terapevticheskaya effektivnost' orungala (itraconazola) pri dermatofitiyakh i kandidoze. *Vestn Dermatol Venerol* 1998; (4): 56—58. [Степанова Ж.В., Скрипкин Ю.К. Терапевтическая эффективность орунгала (итраконазола) при дерматофитиях и кандидозе. *Вестн дерматол венерол* 1998; (4): 56—58.]
- Mikeshina A.V., Galimzyanova R.M. Klinicheskiy opyt primeneniya orungala (itraconazola). *Vestn Dermatol Venerol* 2000; (2): 44—46. [Микешина А.В., Галимзянова Р.М. Клинический опыт применения орунгала (итраконазола). *Вестн дерматол венерол* 2000; (2): 44—46.]
- Del Rosso J.Q. Treatment of onychomycosis and tinea pedis with intermittent itraconazole therapy. *J Am Osteopath Ass* 1996; 96: 607—609.

об авторах:

М.А. Тарасова — к.м.н., главный врач ГБУ РО «Рязанский областной клинический кожно-венерологический диспансер»

Е.А. Ермошина — врач-дерматовенеролог высшей категории ГБУ РО «Рязанский областной клинический кожно-венерологический диспансер»

И.В. Нагорнова — врач-дерматовенеролог высшей категории, клинический миколог ГБУ РО «Рязанский областной клинический кожно-венерологический диспансер»

С.В. Степанова — врач-дерматовенеролог высшей категории, клинический миколог ГБУ РО «Рязанский областной клинический кожно-венерологический диспансер»

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье