

## РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТРАМПЛИН ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ КРЕМА ТРАВОГЕН И КРЕМА ТРАВОКОРТ В МОСКВЕ

А.В. МОЛОЧКОВ, М.А. ГУРЕЕВА, Л.Г. ОВСЕПЯН, Л.А. КАЛИНИНА, А.Ф. БОЛОТСКИХ, Е.И. ШУЛЬМАН,  
И.Ю. ВАСИЛИШИНА, З.И. ГУСЕЙНОВА, М.П. САБЛИНСКИЙ, М.В. УСТИНОВ

### Results of the Trampalin study for evaluating the efficacy, safety and tolerance of the Travogen cream and Travocort cream in Moscow

A.V. MOLOCHKOV, M.A. GUREYEVA, L.G. OVSEPYAN, L.A. KALININA, A.F. BOLOTSKIKH, YE.I. SHULMAN,  
I.YU. VASILISHINA, Z.I. GUSEINOVA, M.P. SABLINSKY, M.V. USTINOV

Об авторах:

А.В. Молочков — профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, д.м.н., проф.

М.А. Гуреева — ассистент кафедры дерматовенерологии факультета кафедры повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов, г. Москва

Л.Г. Овсепян — заведующий кожным отделением Кожно-венерологического диспансера № 27, г. Москва

Л.А. Калинина — дерматовенеролог Кожно-венерологического диспансера № 14, г. Москва

А.Ф. Болотских — миколог Кожно-венерологического диспансера № 5, г. Москва

Е.И. Шульман — дерматовенеролог-миколог Кожно-венерологического диспансера № 28, г. Москва

И.Ю. Василишина — дерматовенеролог Кожно-венерологического диспансера № 17, г. Москва, к.м.н.

З.И. Гусейнова — дерматовенеролог Института аллергологии и клинической иммунологии, г. Москва, к.м.н.

М.П. Саблинский — заведующий отделением поликлиники Гознак, г. Москва, к.м.н.

М.В. Устинов — дерматовенеролог Кожно-венерологического диспансера № 9

Приведены результаты клинического многоцентрового наблюдательного проспективного исследования ТРАМПЛИН по оценке эффективности, безопасности и переносимости крема Травоген (изоконазол) и крема Травокорт (изоконазол, дифлукортолон) у больных с комбинированными (аллергическими, микотическими, бактериальными) поражениями кожи различной этиологии и локализации в Москве.

*Ключевые слова:* микозы гладкой кожи, пиодермии, аллергодерматозы, изоконазол.

The article describes the results of the TRAMPLIN clinical multi-center follow-up prospective study for evaluating the efficacy, safety and tolerance of the Travogen cream (isconazole) and Travocort cream (isconazole, diflucortolone) in patients suffering from combined (allergic, mycotic, bacterial) skin lesions of different etiology and localization in Moscow.

*Key words:* glabrous skin mycoses, pyoderma, allergodermatoses, isconazole

Грибковые заболевания (микозы) многочисленны и разнообразны. Среди них встречаются острые и хронические, поверхностные и глубокие, локализованные и распространенные, контагиозные и незаразные формы. Микотические поражения кожи относятся к наиболее частым заболеваниям человека, которыми по статистическим данным страдает до 20% населения [1]. Микозы составляют 37—42% от всех болезней кожи и ногтей [2], причем заболеваемость продолжает расти.

Клиническая классификация грибковых заболеваний кожи построена по принципу глубины по-

ражения кожи и придатков. При кератомикозах поражаются поверхностные слои эпидермиса и придатков кожи возбудителями разноцветного лишая и узловатой трихоспории. Для эпидермомикозов характерно повреждение всех слоев эпидермиса и дермы. К этой группе относят паховую эпидермофитию, микозы стоп, ногтей и гладкой кожи; трихофитию, фавус и микроспорию. Отдельно выделяют кандидоз: поверхностный (слизистых оболочек и кожи), хронический гранулематозный и висцеральный. К глубоким микозам относят кокцидиоидоз, гистоплазмоз, североамериканский бластомикоз, южноамериканский бластомикоз, криптококкоз, споротрихоз, аспергиллез, мукокороз, риноспориоз, мицетомы и др. В отдельную группу выделяют псевдомикозы (эритразма, подкрыльцовый трихомикоз,

актиномикоз, нокардиоз), возбудители которых занимают промежуточное место между микозами и заболеваниями бактериальной этиологии.

В абсолютном большинстве случаев поражения кожи при микозах носят ограниченный характер и до последнего времени не требовали особого внимания врачей в связи с высокой эффективностью местных противогрибковых препаратов широкого спектра действия. Сложности в лечении микотических поражений кожи, все чаще приводящие к неэффективности применения привычных схем терапии, в первую очередь связаны с развитием устойчивости возбудителей к противогрибковым препаратам [3].

Под устойчивостью к противогрибковому препарату понимают неспособность препарата эффективно останавливать рост определенного штамма гриба и развитие грибкового заболевания, связанного с размножением гриба в организме человека. Устойчивость может быть исходной (существовавшей до применения препарата) или приобретенной (развивающейся во время лечения). Исходная устойчивость является, как правило, видовой характеристикой или встречается у части штаммов вида, остальные штаммы которого чувствительны к действию препарата. Устойчивость целых этиологических групп грибов (например, дерматофитов к амфотерицину, *Mucorales* к азолам) является проблемой спектра действия препарата. Приобретенная устойчивость развивается во время лечения препаратом у штаммов, изначально чувствительных к нему. Причиной приобретенной устойчивости являются мутации грибов, приводящие к появлению и отбору штаммов с необычно высокой минимальной подавляющей концентрацией (МПК). Необходимо также учитывать возможность селекции в процессе терапии изначально устойчивых штаммов грибов при заражении сразу несколькими и чувствительными, и устойчивыми штаммами.

Устойчивость *in vitro* описана для каждого из известных сегодня противогрибковых препаратов [4]. До последнего времени клинически значимые случаи развития устойчивости описывались лишь для системных антимикотиков [5] в связи с тем что при использовании местных препаратов концентрации действующего вещества намного превосходят МПК. На сегодняшний день возможность развития устойчивости гриба к местным антимикотическим препаратам не вызывает сомнения [6], что требует проведения дополнительных клинических исследований по изучению эффективности применения давно известных и хорошо зарекомендовавших себя препаратов.

В 2009 г. в г. Москве было проведено многоцентровое наблюдательное проспективное исследование по изучению эффективности, безопасности и переносимости кремов Травоген (изоконазол) и Травокорт (изоконазол, дифлукортолон) у больных

с установленными диагнозами ограниченных микотических поражений кожи различной этиологии и локализации.

Травоген (изоконазола нитрат) в лекарственной форме 1% крема — противогрибковый препарат для наружного применения. Химическое название 1-{2-(2,4-дихлорфенил)-2-[ (2,6-дихлорфенил) метокси]-этил}-1H-имидазол. В 1 г крема содержится в качестве активного вещества изоконазола нитрат 10 мг и вспомогательные вещества. Изоконазол представляет собой противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола. Обладает широким спектром действия, включающим влияние на дерматофиты, грибы рода *Candida*, некоторые грамположительные бактерии (стрептококки, стафилококки) [7]. Антибактериальное действие препарата обусловлено блокированием синтеза парааминобензойной кислоты, являющейся необходимым компонентом синтеза протеинов бактерий [8]. В клинической практике препарат применяется с середины 80-х годов прошлого века.

Комбинированный препарат Травокорт помимо изоконазола нитрата содержит 0,1% дифлукортолон-21-валерат, представляющий собой сильный глюкокортикостероид по классификации Miller — Munro.

Учитывая возможность действия Травокорта на этиологические агенты микозов гладкой кожи, вторичных пиококковых осложнений, а также его выраженное противоаллергическое действие, исследовалась также клиническая и микробиологическая эффективность применения Травокорта при комбинированных поражениях кожи (сочетанное поражение грибковыми и бактериальными агентами с явлениями аллергизации, а также аллергодерматозы, осложненные вторичной пиодермией и/или микотической инфекцией).

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности кремов Травоген и Травокорт у больных с ограниченными микотическими поражениями кожи различной этиологии и локализации.

#### **В задачи исследования входила:**

- оценка эффективности и безопасности применения крема Травоген в терапии больных с ограниченными микозами кожи разной локализации с наличием сухости, шелушения, гиперкератоза и трещин, в том числе у больных разноцветным лишаем, микозами гладкой кожи, кистей и/или стоп;
- оценка эффективности и безопасности крема Травокорт в терапии больных с осложненными ограниченными микозами кожи разной локализации с мацерацией, везикуляцией, мокнутием, в том числе больных дисгидротической формой микоза стоп, микотической экземой, микозом крупных складок кожи;



Рис. 1. Микотическая экзема стоп у пациента К. 32 лет. (а — до лечения, б — 12 дней монотерапии кремом Травокорт)

- оценка степени удовлетворенности пациентов препаратами для лечения микозов кожи и стоп.

### Материал и методы

Критерии включения в исследование: наличие у больного микоза кожи, подтвержденного положительными результатами микологического обследования (микроскопией кожных чешуек с КОН или калькофлуором белым, и/или культуральной диагностикой). Критерии исключения: непереносимость или аллергическая реакция в анамнезе на один из компонентов крема Травоген или Травокорт.

Группу обследуемых составляли амбулаторные пациенты (мужчины и женщины) с легкими и умереннотяжелыми микозами кожи разной этиологии (разноцветный лишай, кандидоз кожи, дерматомикозы) и локализации (микозы кистей и/или стоп, крупных складок кожи, гладкой кожи). Очаги поражения должны были быть представлены одним или несколькими клиническими симптомами: эритемой, муковидным или иным шелушением, трещинами, везикуляцией, мацерацией.

Больным с явлениями сухости кожи, шелушением, трещинами, умеренно выраженным гиперкератозом назначался крем Травоген. Препарат наносился на очаги поражения тонким слоем 1 раз в сутки до полного разрешения процесса.

Больным с явлениями острого воспаления на коже (гиперемия, отек, экссудация, мацерация, мокнутие) назначался крем Травокорт. Препарат наносился на очаги поражения тонким слоем 2 раза в сутки в течение не более 28 дней.

Протоколом было предусмотрено не более 5 визитов больных: до начала лечения, на 4, 7, 14 и 28-е сутки от начала лечения. В 1-й визит предлагалось подписать информированное согласие, после чего проводился физикальный осмотр пациента, оценка локального статуса, сбор анамнеза, определялся диапазон микологического обследования. По результатам проведенного обследования пациенту назначался один из двух исследуемых препаратов.

Оценку выраженности клинических симптомов заболевания проводили по трех-балльной шкале: 0 — нет симптома, 1 — проявления симптома минимальные, 2 — проявления симптома выражены умеренно, 3 — проявления симптома максимально выражены. Проводилась оценка зуда, эритемы, шелушения, выраженности гиперкератоза, мацерации, мокнутия, везикуляции, наличия трещин. Клиническую эффективность лечения оценивали по динамике разрешения основных симптомов заболевания, микологическую эффективность — по результатам лабораторных исследований, проводимых на 28-е

сутки от начала терапии. Полную эффективность лечения определяли путем суммирования показателей клинической и микологической эффективности. Все нежелательные явления врачи фиксировали на 2 — 5-м визите. На 5-м визите (28-й день после начала лечения) исследователи и пациенты давали оценку эффективности лечения.

### Результаты

В исследовании приняли участие 10 медицинских центров Москвы. Под наблюдением находились 100 больных дерматомикозами 61 женщина и 39 мужчин в возрасте от 18 до 73 лет (табл. 1). Крем Травоген был назначен 56 пациентам, Травокорт — 44.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту ( $n = 100$ )

Возраст	Число больных
18—30 лет	5
31—40 лет	16
41—50 лет	26
51—60 лет	34
61—73 года	19

Из табл. 1 видно, что основную часть составили больные в возрасте от 41 года и старше. Половина больных были старше 51 года. Продолжительность заболевания микозом кожи составляла в среднем  $1,8 \pm 0,84$  года (от 2 мес. до 6 лет). Ранее получали лечение по поводу микотического поражения кожи 14 пациентов. Клинически у 12 пациентов установлен диагноз кандидозного поражения гладкой кожи, у 8 — отрубевидного лишая, у 35 — микроспории гладкой кожи, у 45 — интертригинозной формы руброфитии гладкой кожи (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных интертригинозной формой руброфитии гладкой кожи по локализации поражения

Локализация поражения	Количество больных
Межпальцевые складки стоп	45 (100%)
Кожа подошвы и свода стопы	29 (64,4%)
Кожа кистей	4 (8,8%)

Из данных табл. 2, видно, что у 29 (64,4%) больных интертригинозной формой руброфитии гладкой кожи в патологический процесс была вовлечена кожа стоп, у 4 (8,8%) — кожа кистей. Кандидозные поражения были представлены паронихиями кистей (10 пациентов) и сочетанным поражением кистей и стоп (2 пациента). При лабораторном

исследовании диагноз кандидозного поражения подтверждался микроскопическим выявлением почкующихся дрожжеподобных клеток, каждый случай микроспории был подтвержден культурально, у 45 больных руброфитией гладкой кожи клинический диагноз подтверждался обнаружением в чешуйках, взятых из очагов поражения, нитей мицелия. При культуральном исследовании у 37 больных выявлен *T. rubrum* в виде моноинфекции, у 8 — в ассоциации с *T. mentagrophytes var. interdigitale*.

При анализе микотических поражений установлено, что в структуре микозов у обследованных пациентов преобладали дерматофитии (80%), при этом практически с одинаковой частотой выявлялся *T. rubrum* (37%) и *M. canis* (35%)

Явления онихомикоза у больных отсутствовали. У 22 пациентов микоз кожи ассоциировался с аллергодерматозами (у 8 — с микотической экземой, у 6 — с микробной экземой, у 4 — с истинной экземой; у 4 — с атопическим дерматитом). Наличие заболеваний других органов и систем отметили 64% обследованных больных.

Регресс клинических проявлений (зуда, чувства жжения, гиперемии, шелушения и др.) отмечался через 1—2 дня после начала лечения. Критерием эффективности лечения считалось исчезновение клинических проявлений микоза и отрицательный результат микроскопического исследования чешуек с бывших очагов поражения кожи. В среднем пациенты применяли крем Травоген  $12,4 \pm 1,23$  дня, крем Травокорт —  $14,6 \pm 1,84$  дня.

Из 56 больных дерматомикозами, получавших препарат Травоген клинико-этиологическое излечение наступило у 53, этиологическое излечение (при микроскопии грибы не обнаружены, остается шелушение кожи) — у 2, клиническое излечение (микроскопически обнаруживаются патогенные грибы) — у 1; среди 44 больных, применявших крем Травокорт — соответственно у 40, 3 и 1.

Таким образом у большинства наблюдавшихся больных (93%) достигнуто клинико-этиологическое излечение, у 2 (2%) больных — клиническое излечение (при микроскопическом исследовании обнаружены плесневые грибы). У 5 (5%) пациентов наступило этиологическое излечение при сохраняющемся мелкопластинчатом шелушении.

Необходимо отметить, что комбинированный препарат Травокорт назначался пациентам с микозами, сопровождавшимися явлениями аллергии/присутствия бактериальной флоры. Из 44 пациентов, получавших Травокорт, у 28 был установлен диагноз микотической экземы, у 8 — аллергического дерматита, у 8 — микотического поражения с выраженным воспалительным компонентом. Известно, что наличие патогенного гриба в коже является мощным фактором антигенной стимуляции и зачастую приводит к развитию ал-

лергодерматоза. Как правило, аллергодерматозы, развивающиеся на фоне микотического поражения, характеризуются выраженными клиническими проявлениями (см. рисунок, а), наличием бактериальной флоры и торпидностью к проводимой терапии.

Полученные результаты позволяют рассматривать Травокорт для лечения дерматомикозов, осложненных аллергией, и для лечения инфицированных дерматозов, осложненных бактериально/грибковой флорой.

При лечении пациентов этой группы монотерапия Травокортом проводилась в среднем  $14,6 \pm 1,84$  дня, что позволило добиться как разрешения микотического (93,9% случаев), так и аллергического (97,7% случаев) процесса (см. рисунок, б). Полученные результаты позволяют рассматривать препарат Травокорт как эффективное средство лечения микотических поражений, осложненных аллергизацией, и для инфицированных дерматозов сочетанной этиологии. При этом не требуется проведения дополнительной специфической терапии.

При использовании как Травогена, так и Травокорта ни в одном случае не отмечено общих побочных реакций. У одного пациента спустя несколько минут после нанесения крема Травоген появилась незначительная гиперемия, которая самостоятельно регрессировала и при последующем применении препарата не развивалась. Остальные пациенты хорошо переносили Травоген и Травокорт.

По окончании лечения пациентом и врачом проводилась субъективная оценка терапии препаратами Травоген и/или Травокорт. При этом результаты были оценены как отличные 74 пациентами и 56 врачами, «хорошо» оценили результаты

23 пациента и 38 врачей, «удовлетворительно» — 3 пациента и 6 врачей.

### Выводы

1. Крем Травоген высокоэффективен при лечении микозов гладкой кожи различной этиологии и локализации с типичным течением.

2. Крем Травокорт высокоэффективен при лечении микозов гладкой кожи различной этиологии и локализации с выраженными явлениями воспаления, в том числе ассоциированных с аллергодерматозами / бактериальной инфекцией.

3. Высокая эффективность и широкий спектр действия в сочетании с высоким профилем безопасности крема Травокорт позволяют рекомендовать его как препарат выбора для лечения больных поверхностными дерматомикозами, осложненными вторичной пиококковой инфекцией.

### Литература

1. Evans E. G. V., Scher R. K. Nail dermatophytosis: the nature and scale of the problems//J. Derm. Treat. 1990. Vol. 1. p. 47—48.
2. Scher R. K. Nails: Therapy, Diagnosis, Surgery//Brit. J. Dermatol. 1994. Vol. 130. P. 15.
3. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Грибковые инфекции/Руководство для врачей. М., 2003.
4. Brautigam M., Weidinger G., Nolting S. Successful treatment of toenail onychomycosis with terbinafine and itraconazole gives long-term benefits//B. M. J. (Clinical Research Ed.) 1998. Vol. 317, № 7165. P. 1084.
5. Gupta A. K. Prevalence of onychomycosis in diabetes//J. Am. Acad. Dermatol. 2000. Vol. 43. P. 244—248.
6. Dogra S., Kumar B., Bhansali A. et al. Epidemiology of onychomycosis in patients with diabetes mellitus in India//Int. J. Dermatol. 2002. Vol. 41. P. 647—651.
7. Kessler, H.-J. Mikrobiologische Untersuchungen mit Isoconazole nitrat, einem Breitspektrum — Antimycotikum aus der Gruppe der Imidazole — Derivate. *Arzneim — Forsch. \ Drug. Res.*, 29 (II), Nr9, 1979, 1344—1351.
8. Sud I. J., Feingold D. S. Mechanisms of action of the imidazoles//J. Invest. Dermatol. 1981. Vol. 76. P. 438—441.