



Наружные антимикотики в терапии поверхностных МИКОЗОВ КОЖИ

О.Б. Тамразова 1-3

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

² ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

anait_tamrazova@mail.ru

Аннотация

Поверхностные микозы кожи являются проблемой практического здравоохранения во всех странах мира. Учитывая высокую заболеваемость микозами кожи, очевидна потребность в мониторинге уровня эффективности и безопасности топических антимикотиков, подтвержденные в крупных клинических исследованиях. На настоящий момент наиболее эффективными антимикотиками для лечения микозов кожи считаются препараты двух групп – аллиламины и азолы. В рамках обзора проанализированы результаты крупных клинических исследований и метаанализов с целью определения места современных топических антимикотиков в терапии микозов кожи. Возможности оптимизации лечения поверхностных микозов рассмотрены на примере нафтифина как родоначальника класса аллиламинов, обладающего не только антимикотической, но и антибактериальной и противовоспалительной активностью.

Ключевые слова: микозы кожи, дерматофития, онихомикоз, противогрибковые препараты, антимикотики, нафтифин.

Для цитирования: Тамразова О.Б. Наружные антимикотики в терапии поверхностных микозов кожи. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (6): 82–88. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00439

Topical antifungals in treatment of superficial cutaneous mycoses

Olga B. Tamrazova 1-3

¹ Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

anait_tamrazova@mail.ru

Abstract

Superficial cutaneous mycoses are a challenge for practical healthcare all over the world. Considering high incidence of cutaneous mycoses, it is obvious that there is a need to monitor the efficacy and safety of topical antifungals confirmed in the large-scale clinical trials. Today, drugs of two classes, allylamines and azoles, are considered to be the most effective antifungals for treatment of cutaneous mycoses. The review provides the analysis of the results of large-scale clinical trials and meta-analyses aimed to determine the role of modern topical antifungals in treatment of cutaneous mycoses. The options for optimization of the cutaneous mycosis treatment are exemplified by naftifine as a founder of the class of allylamines possessing not only antifungal, but also antibacterial and anti-inflammatory activity.

Keywords: cutaneous mycoses, dermatophytosis, onychomycosis, antifungal drugs, antifungals, naftifine.

For citation: Tamrazova O.B. Topical antifungals in treatment of superficial cutaneous mycoses. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (6): 82–88 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00439

Поверхностные микозы кожи (ПМК) – часто встречающееся грибковое заболевание кожи, которое регистрируется во всех странах [1, 2]. Несмотря на то, что микозы редко представляют опасность для жизни пациентов, они все же могут приводить к изнурительным последствиям, влияющим на качество жизни [3–5]. ПМК регистрируются не менее чем у 20% мировой популяции [6, 7], причем заболеваемость продолжает расти из-за увеличения числа пациентов с ослабленным иммунитетом, лиц, активно занимающихся спортом (в том числе посещающих общие бассейны и спортзалы), а также в связи с повышением процента людей в популяции пожилого и старческого возраста [3].

В структуре кожной патологии заболеваемость грибковыми поражениями кожи продолжает занимать лидирующее место: по разным данным на долю микозов приходится от 37 до 42% всех заболеваний кожи и ногтей [8, 9].

Кожные микозы варьируют в зависимости от клинических форм и возбудителей, но наиболее частыми их возбудителями являются дерматофиты (80–90%), далее следуют дрожжи (5–17%) и недерматофитные нитчатые грибы – non-dermatophytes filamentous fungi – NDFF (3–12%) [10, 11]. Грибы, вызывающие ПМК, широко распространены в природе (табл. 1) [8, 12].

В 2012–2013 гг. проведено многоцентровое исследование по изучению встречаемости поверхностных микозов кожи у амбулаторных больных на дерматологическом приеме. В исследовании изучено 5025 анкет из 50 городов Российской Федерации. Результаты показали, что преобладают дерматофитии (55,4%). Доля микозов стоп составила 35,7%. Эпидермофития в 1,4 раза преобладала над рубромикозом. Среди рубромикозов наиболее часто регистрировались интертригинозная форма эпидермофитии стоп (41,2%) и сквамозно-гиперкератотическая форма. Минимальные проявления они-

Таблица 1. Возбудители поверхностных микозов кожи [8, 12]
Table 1. Pathogens causing superficial mycoses of the skin [8, 12]

Виды грибов	Вызываемый микоз
Возбудители кератомикозов	
<i>Malassezia furfur</i> , <i>M. globosa</i> , <i>M. sympodialis</i>	Разноцветный лишай
<i>Hortaea werneckii</i>	Черный лишай
<i>Trichosporon beigellii</i>	Белая пьедра
<i>Piedraia hortai</i>	Черная пьедра
Возбудители дерматомикозов	
<i>Microsporum audouinii</i> , <i>M. ferrugineum</i> , <i>M. canis</i> , <i>M. distortum</i> , <i>M. gypseum</i> , <i>M. nanum</i>	Микроспория
<i>Trichophyton tonsurans</i> , <i>T. violaceus</i>	Трихофития
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	Эпидермофития стоп, ногтей (онихомикоз)
<i>Epidermophyton floccosum</i>	Эпидермофития паховая, ногтей (онихомикоз)
<i>Trichophyton rubrum</i>	Руброфития гладкой кожи, стоп, ногтей (онихомикоз)
<i>Trichophyton schoenleinii</i>	Фавус
<i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> и др.	Кандидоз слизистых оболочек и кожи

хомикозов встречались у 25,2% больных. Гипертрофический тип онихомикоза наблюдался в 51,8% случаев, исключительно в области мизинца. Нормотрофический тип онихомикоза зарегистрирован в 48,2% случаев, чаще на III–IV пальцах [13].

Лечение ПМК отличается от лечения системных инфекций и зачастую заключается в первичном применении противогрибковых препаратов для наружного применения [14, 15]. В России рынок топических антимикотиков разнообразен и представлен аллиламинами (нафтифин, тербинафин), имидазолами (более 10 наименований), циклопироксом и морфолинами [16].

На настоящий момент наиболее эффективными антимикотиками для лечения микозов кожи считаются препараты двух групп – аллиламины и азолы. Азольные препараты (миконазол, клотримазол, кетоконазол) оказывают фунгистатическое действие: увеличивают проницаемость мембраны клеток гриба, таким образом ограничивая скорость их деления. Эффективность азолов выше при непосредственном контакте с грибами. Аллиламины (тербинафин, нафтифин, бутенафин) оказывают не только фунгистатическое действие, опосредованное ингибированием фермента скваленэпоксидазы, но и фунгицидное действие благодаря накоплению сквалена в клетках гриба. Действуют аллиламины значительно быстрее, чем азольные препараты, что выражается в более быстром достижении клинического эффекта [17].

Учитывая высокую заболеваемость ПМК в экономически развитых странах, очевидна потребность в мониторинге уровня эффективности и безопасности топических антимикотиков, подтвержденных в крупных клинических исследованиях [18]. Однако если метаанализы научных исследований, обобщающие данные по эффективности системных антимикотиков в мировой практике, проводились начиная с 2004 г., то объективного сравнения эффективности действия наружных антимикотиков не было долгое время. Только в 2007 г.

Е. Crawford и соавт. впервые провели метаанализ 11 международных исследований, в которых сравнивались аллиламины и азолы. Результаты показали, что аллиламины, представителем которых является нафтифин, проявили более высокую клиническую эффективность по сравнению с азолами. Достоверные отличия были продемонстрированы для нафтифина как по сравнению с 5 препаратами сравнения (азолы, циклопироксоламин, толнафат, бутенафин, ундеканаты), так и по степени различий нафтифина и препаратов сравнения с плацебо [19].

Исходя из отсутствия систематических и количественных обзорных исследований, связанных с лечением дерматомикозов топическими антимикотиками, I. Rotta и соавт. в 2012 г. опубликовали количественный систематический обзор, целью которого было определение эффективности местных противогрибковых препаратов при лечении каждого дерматомикоза. Авторы в обзоре постарались отметить возможные различия между фармакологическими классами противогрибковых препаратов. В метаанализ были включены 49 исследований, которые соответствовали критериям приемлемости. Из них были получены данные 57 сравнений, в которых приняли участие 6044 пациента. Проанализированные данные по эффективности свидетельствовали о превосходстве противогрибковых препаратов по сравнению с плацебо, независимо от оцениваемого дерматомикоза, при этом значения отношения шансов варьировали от 2,05 (95% доверительный интервал – ДИ 1,18–3,54) до 67,53 (95% ДИ 11,43–398,86) [20].

В 19 исследованиях (n=1937), включенных в метаанализ, сравнивались противогрибковые препараты из классов азолов и аллиламинов с плацебо в лечении микоза стоп (*Tinea pedis*), который является наиболее распространенным видом дерматомикоза. Из них в 7 исследованиях сравнивались азолы эконазол 1%, миконазол 2%, оксиконазол 1%, сертаконазол 2% и клотрима-

Таблица 2. Клинические исследования эффективности и безопасности нафтифина гидрохлорида при лечении дерматофитий кожи и ногтей

Table 2. Clinical trials assessing efficacy and safety of naftifine hydrochloride used for treatment of dermatophytosis affecting skin and nails

Источник	Препарат основной группы	Препарат группы сравнения	Длительность терапии	Эффективность
L. Kircik и соавт., 2014 [27]	Нафтифин гидрохлорид 1% крем	Нафтифин гидрохлорид 1% крем и крем с мочевиной 39%	4 нед	93 и 95%
Л.П. Котрехова и соавт., 2014 [28]	Нафтифин гидрохлорид 1% крем	Нафтифин гидрохлорид 1% раствор	До полного разрешения процесса	100%
L. Stein Gold и соавт., 2013 [29]	Нафтифин гидрохлорид 2% гель	Плацебо	6 нед	100%, $p < 0,0001$
L. Parish и соавт., 2011 [31, 31]	Нафтифин гидрохлорид 2% крем	Нафтифин гидрохлорид 1% крем	6 нед	95 и 78%, $p < 0,001$
А.Ю. Сергеев и соавт., 2002 [32]	Нафтифин гидрохлорид 1% крем	–	От 2 нед до 4 мес	98%
E. Evans и соавт., 1993 [33]	Нафтифин гидрохлорид 1% крем	Клотримазол 1% и гидрокортизон 1% (Канестен)	4 нед	96 и 77%
C. Irvine и соавт., 1990 [34]	Нафтифин гидрохлорид 1% крем	Клотримазол 1% крем	4–6 нед	Эффективнее со 2-й недели
E. Smith и соавт., 1990 [35]	Нафтифин гидрохлорид 1% крем	Клотримазол 1% крем	4 нед	81 и 58%

зол 1% с плацебо, при этом период лечения составлял от 28 до 42 дней. В 12 оставшихся исследованиях аллиламина нафтифин 1% и тербинафин 1 и 3% сравнивались с плацебо, при этом период лечения варьировался от 1 дня, в случае применения формы раствора, для которого требуется однократная доза, – до 28 дней. Результаты показали, что аллиламины обеспечивают более длительное микологическое излечение по сравнению с препаратами на основе азолов [20].

Авторы исследования отмечают, что впечатляющее сохранение эффекта после окончания терапии может быть обеспечено липофильными и кератинофильными свойствами аллиламинов, позволяющими им сохранять фармакологическую активность в коже даже после прекращения лечения. Фунгицидный механизм действия аллиламинов, противоположный фунгистатическому механизму азольных препаратов, возможно, также способствовал улучшению результатов, полученных при использовании препаратов этого класса [20, 21].

В 2013 г. I. Rotta и соавт. [22] провели метанализ 4400 исследований активности топических антимикотиков в отношении дерматофитов и подтвердили высокую эффективность аллиламинов (нафтифина и тербинафина) в отношении отдаленных результатов наружного лечения дерматофитий. Следует отметить, что для нафтифина была продемонстрирована статистически достоверно более высокая эффективность в поддержании стойкой ремиссии по сравнению с клотримазолом: нафтифин был статистически достоверно эффективнее клотримазола в поддержании стойкой ремиссии данных грибковых поражений кожи (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,14–0,87). Существенным преимуществом оказались и более выгодные фармакоэкономические результаты стоимости курсового лечения аллиламинами.

В 2014 г. опубликованы данные систематического Кокрейновского обзора, включавшего 129 рандомизированных исследований клинической эффективности различных топических антимикотиков в терапии микоза стоп, онихомикоза и гладкой кожи туловища, в них приняли участие 18 086 человек. В обзор вошли 8 исследований, в которых статистически доказан высокий клинический эффект нафтифина по сравнению с плацебо [23].

Интересны публикации 2015–2016 гг., выполненные L. Stein Gold и соавт., которые изучали эффективность терапии с применением нафтифина микоза стоп по типу «мокасин» по сравнению с эффективностью интертригиозного микоза. В исследование были включены 1174 пациента, из которых у 500 диагностировали сочетание интертригиозного микоза и микоза свода и боковых поверхностей стопы. После 2 нед терапии нафтифином улучшение было незначительным по сравнению с плацебо (1,7 и 0,9% соответственно), через 6 нед клиническая эффективность в группе нафтифина составила уже 66% против 8% в группе плацебо. Полное излечение составило 19,2% против 0,9% соответственно [24, 25].

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании A. Verma и соавт. (2015 г.) показана пролонгированная эффективность нафтифина в терапии микоза стоп у детей [26].

Представленные данные, а также другие опубликованные исследования (табл. 2) показывают, что нафтифин эффективен в терапии микотических инфекций кожи (онихомикоза, микоза стоп и гладкой кожи туловища), может использоваться короткими курсами, удлиняет ремиссию.

Нафтифина гидрохлорид (Экзодерил®) является родоначальником класса аллиламинов и с момента по-

явления на фармацевтическом рынке продемонстрировал выраженную фунгицидную активность против дерматофитов, аспергилл и грибов рода *Candida* [36] и нашел широкое применение в практике.

Нафтифин избирательно ингибирует грибковый фермент скваленэпоксидазу, который участвует в биосинтезе эргостерина [37]. Эргостерин является компонентом клеточных мембран грибов. Скваленэпоксидаза также необходима для биосинтеза холестерина у млекопитающих, но нафтифин обладает высокой селективностью к ферментам грибов, при этом оказывая минимальное влияние на биосинтез холестерина у млекопитающих [38].

Клинический ответ наиболее выражен через 6–8 нед после начала лечения нафтифином [30, 31]. Нафтифин сохраняет фунгицидную активность и после прекращения лечения (дальнейшее улучшение процесса наблюдается до 4 нед), поскольку уровень фунгицидной концентрации препарата в роговом слое кожи и ногтевой пластине остается относительно неизменным в течение нескольких недель после лечения [30, 31].

Способность нафтифина сохраняться в различных слоях ногтевой пластины была изучена в ряде исследований, в которых нафтифин обнаруживается во всех слоях ногтевой пластины, при этом нафтифин раствор (Экзодерил® раствор) в отличие от лаков и мазей быстро проникает в зоны онихолизиса даже при явлениях выраженного гиперкератоза. При трансдермальном пути введения нафтифин (Экзодерил® крем) аккумулируется в высоких концентрациях во всех слоях эпидермиса, дермы и подкожной клетчатке [39]. Нафтифин присутствовал во всех собранных образцах эпидермиса в течение 28 дней после 2 нед применения препарата [30, 31, 40].

В 2012 г. A. Verma и соавт. опубликовали результаты исследования, в ходе которого определяли минимальные ингибирующие и фунгицидные концентрации (МИС-МФС) нафтифина методом разведений в отношении дерматофитов. Нафтифин продемонстрировал фунгицидную активность в отношении 100% штаммов *T. rubrum*, 78% штаммов *T. mentagrophytes*, 72% штаммов *T. tonsurans*, а также фунгистатическую активность в отношении *M. canis* и *Epidermophyton floccosum*. Авторы подчеркивают, что после повторной экспозиции исследуемых штаммов развития резистентности к нафтифину не зарегистрировано [41].

Изучению чувствительности дерматофитов к нафтифину посвящено также исследование M. Ghannoum и соавт. [42], в котором показано отсутствие формирования устойчивости к препарату. Для получения резистентных штаммов было проведено длительное культивирование 6 наиболее распространенных в мире штаммов дерматофитов в присутствии высокой дозы нафтифина. В результате такого культивирования минимальная подавляющая концентрация не изменилась, что свидетельствовало о сохранении чувствительности возбудителей к препарату. В конце исследования нафтифин продемонстрировал выраженную фунгицидную

активность против 85% протестированных штаммов *Trichophyton spp.* (к 81% штаммов *T. mentagrophytes*, к 74% – *T. tonsurans* и к 96% штаммов *T. rubrum*). Фунгистатическая активность отмечалась в отношении 72% штаммов *E. floccosum* и 83% протестированных штаммов *M. canis*.

Помимо широкого спектра активности в отношении грибов нафтифин обладает и антибактериальной активностью [43, 44], как и некоторые другие антимикотики. Однако, например, широко применяемый представитель азолов клотримазол обладает антибактериальной активностью, что было показано *in vitro*, в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus vulgaris* и *Salmonella spp.*, при этом к действию клотримазола остаются устойчивыми *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Спектр возбудителей, в отношении которых нафтифин проявляет антибактериальную активность, шире: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Corynebacterium xerosis*, *Corynebacterium equi*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* [43, 44].

Нафтифин также обладает и противовоспалительными свойствами: подавляет образование ряда простагландинов, а также влияет на хемотаксис и адгезию нейтрофилов и поэтому может подавлять местную воспалительную реакцию [43, 44].

E. Evans и соавт. провели исследование, целью которого была непосредственно оценка наличия противовоспалительной активности нафтифина. Для этого эффективность препарата сравнивали с комбинацией антимикотик + стероид (1% клотримазол и 1% гидрокортизон). В обеих группах были получены одинаковые результаты микологического излечения. Клиническая оценка не выявила какого-либо преимущества или отличий стероидной комбинации по сравнению с нафтифином в отношении купирования воспалительных явлений [33]. Сравнение эффективности нафтифина и комбинации экконазола с триамцинолоном ацетонидом дало похожие результаты [45].

Таким образом, тройное действие нафтифина (действующего вещества препарата Экзодерил®), которое включает противогрибковый эффект, антибактериальную и противовоспалительную активность [46], можно считать его основным преимуществом.

В этом свете представляют интерес результаты проспективного рандомизированного открытого сравнительного исследования эффективности крема Экзодерил® и комбинированного крема, содержащего бетаметазона дипропионат, клотримазол и гентамицина сульфат, в терапии больных (n=75) микозом стоп, осложненного бактериальной инфекцией и протекающего с выраженной воспалительной реакцией. Результаты исследования показали, что крем Экзодерил® высокоэффективен в терапии разных клинических форм микоза кожи, в том числе и протекающего с выраженной воспалительной реакцией и/или присоединением бактериальной инфекции. Микологическая эффективность нафтифина составила 97% и была выше миколо-

Таблица 3. Ключевые сравнительные характеристики наружных антимикотиков
Table 3. Major comparative characteristics of topical antifungals

Препарат	Антимикотическое действие	Антибактериальное действие	Противо-воспалительная активность
Нафтифин	Дерматофиты (<i>Trichophyton spp.</i> , <i>Epidermophyton spp.</i> , <i>Microsporum spp.</i>), дрожжевые (<i>Candida spp.</i> , <i>Pityrosporum</i>), плесневые грибы (<i>Aspergillus spp.</i>) и другие грибы (<i>Sporothrix schenckii</i>)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Corynebacterium xerosis</i> , <i>Corynebacterium equi</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Есть, подавляет образование ряда простагландинов, влияет на хемотаксис и адгезию нейтрофилов
Тербинафин	Дерматофиты (<i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Trichophyton tonsurans</i> , <i>Trichophyton verrucosum</i> , <i>Trichophyton violaceum</i> , <i>Microsporum canis</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i>), а также дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i> (в т.ч. <i>Candida albicans</i>) и <i>Pityrosporum</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Нет
Клотримазол	Дерматофиты (<i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Microsporum canis</i>), дрожжеподобные и плесневые грибы (<i>Candida spp.</i> , включая <i>Candida albicans</i> ; <i>Torulopsis glabrata</i> , рода <i>Rhodotorula</i> , <i>Pityrosporum orbiculare</i>). Активен в отношении возбудителя разноцветного лишая – <i>Pityrosporum orbiculare</i> (<i>Malasseziafurfur</i>)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Proteus vulgaris</i> и <i>Salmonella spp.</i>	Нет
Сертаконазол	Дерматофиты (<i>Trichophyton u Microsporum</i>), дрожжеподобные грибы <i>Candida spp.</i> (в т.ч. <i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i>), другие патогенные грибы (<i>Pityrosporum orbiculare</i> , <i>Malassezia spp.</i>)	<i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i>	Нет

гической эффективности препарата сравнения, составившей 82%. Антибактериальный (94%) и противовоспалительный (94%) эффекты нафтифина были такими же, как и у комбинированного препарата, содержащего клотримазол, гентамицин и бетаметазон (94 и 95% соответственно). Полная эффективность нафтифина составила 92%, а в группе сравнения – 82%. Автор исследования отмечает, что применение однокомпонентных антифунгальных средств, действующие вещества которых обладают как фунгицидным действием, позволяющим полностью уничтожить грибковые клетки, так и противовоспалительной и антибактериальной активностью, можно считать оптимальным [47].

Не все антимикотики в достаточной мере оказывают противовоспалительное и антибактериальное действие (табл. 3), поэтому часто применяют двух- или трехкомпонентные комбинированные препараты, в состав которых, как правило, входят глюкокортикоиды (гидрокортизон, бетаметазон), антибиотики (гентамицин, неомицин, тетрациклин) и противогрибковые средства (клотримазол, натамицин). Однако не всегда эти комбинации дают хороший результат [47].

Кроме того, при использовании стероидсодержащих препаратов возможно развитие распространенных форм дерматофитий вследствие потенцирования роста грибов и более глубокой их инвазии; при местном использовании глюкокортикоидов возможна системная абсорбция в зависимости от фармакокинетических свойств препарата и структурных изменений кожи с развитием угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, кушингоидного синдрома, кортикостероидного диабета и т.д. Особого контроля при ис-

пользовании требуют топические стероиды у иммунокомпрометированных пациентов [48].

Не стоит забывать и про резистентность ряда бактериальных возбудителей к антибактериальным препаратам. Так, практически врачам хорошо известно, что, например, чувствительность *S. aureus* значительно снизилась к «старым» антибактериальным средствам: гентамицину, левомицетину, тетрациклину и др. [49].

В данном аспекте интересны результаты исследования, опубликованного в 2020 г., в нем показано, что нафтифин играет важную роль в фотодинамической антибактериальной терапии (РАСТ) *S. aureus*. Стафилоксантин (фактор вирулентности, продуцируемый *S. aureus*, включая метициллин-резистентный *S. aureus*) ослаблял действие РАСТ на *S. aureus* дозозависимым образом, что, вероятно, связано с его биологической функцией по уничтожению активных форм кислорода. Напротив, чувствительность *S. aureus* к РАСТ значительно улучшилась после инкубации с нафтифином по сравнению с *S. aureus*, не обработанными нафтифином. Причина этого явления заключается в том, что нафтифин ингибирует биосинтез стафилококсона. Авторы исследования заключили, что нафтифин может способствовать повышению эффективности лечения инфекции *S. aureus* без развития резистентности [50].

Важным критерием выбора препарата является и его безопасность. Показано, что побочные эффекты нафтифина ограничиваются местными явлениями легкой и средней степени тяжести и встречаются у очень небольшого числа пациентов [51]. Нафтифин обладает профилем безопасности, сопоставимым с профилем имида-

зольных противогрибковых препаратов, таких как эконазол, клотримазол и миконазол [52–54]. Побочные реакции, о которых сообщалось при применении нафтифина всего в 1% случаев, включали жжение, сухость, эритему, зуд и местное раздражение [55]. Дерматотоксикологические исследования с участием людей не выявили признаков раздражения, фототоксичность, сенсibilизацию или фотосенсibilизацию при приеме нафтифина [51]. Системная абсорбция после однократного приема нафтифина составляет от 4,2 до 6% от применяемой дозы и при использовании нафтифина не отмечено никаких побочных системных явлений [55].

Значительным преимуществом можно считать возможность применения нафтифина (Экзодерил®) 1 раз в сутки. Сокращение частоты применения повышает приверженность курсу терапии и способствует уменьшению количества отказов от лечения, в том числе и

связанных с развитием побочных реакций, и как следствие – повышает эффективность терапии [51].

Таким образом, в терапии ПМК наиболее перспективным является применение антимикотических препаратов с уникальным сочетанием противогрибкового, антибактериального и противовоспалительного действия, например 1% крем или раствор нафтифина – Экзодерил® (для нанесения на кожу рационально использование формы крема, раствор оптимален для нанесения на ногти). С позиций доказательной медицины нафтифин является одним из наиболее эффективных современных наружных противогрибковых средств, используемых для лечения поверхностных микозов. Применение нафтифина позволяет оптимизировать современную терапию.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Айзятупов Р.Ф. Грибковые заболевания кожи (лекции). *Журнал дерматовенерологии и косметологии*. 2001;(1):35-49. Aizyatulov R.F. Fungal skin diseases (lectures). *Journal of Dermatovenereology and Cosmetology*. 2001;(1):35-49 (in Russian).
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. М.: Бином-пресс, 2003. Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. Fungal infections: A guide for doctors. Moscow: Binom-press, 2003 (in Russian).
3. Borgers M, Degreef H, Cauwenbergh G. Fungal infections of the skin: infection process and antimycotic therapy. *Curr Drug Targets* 2005;6(8):849-62.
4. Charles AJ. Superficial cutaneous fungal infections in tropical countries. *Dermatol Ther* 2009;22(6):550-9.
5. Garber G. An overview of fungal infections. *Drugs* 2001;61(Suppl. 1):1-12.
6. Потекаев Н.Н., Корсунская И.М., Серов Н.Д. Микотическая инфекция в России: заболеваемость, клинические характеристики, опыт терапии отечественными антимикотиками. *Клиническая дерматология и венерология*. 2006;(3):92-5. Potekaev N.N., Korsunskaya I.M., Serov N.D. Mycotic infection in Russia: morbidity, clinical characteristics, experience of therapy with domestic antimycotics. *Clinical dermatology and venereology*. 2006;(3):92-5 (in Russian).
7. Иванова М.А., Огрызко Е.В., Бендриковская И.А. Динамика заболеваемости дерматомикозами в РФ в 2003–2007 гг. *Клиническая дерматология и венерология*. 2009;(2):26-31. Ivanova M.A., Ogrzyzko E.V., Bendrikovskaya I.A. Dynamics of the incidence of dermatomycosis in the Russian Federation in 2003-2007. *Clinical dermatology and venereology*. 2009;(2):26-31 (in Russian).
8. Amorim AG, Schechtman RC, Azulay DR. Update on therapy for superficial mycoses: review. *An Bras Dermatol* 2013;88(5):764-74.
9. Walsh TJ, Rex JH. Fungal infections. Recent advances in diagnosis, treatment, and prevention of endemic and cutaneous mycoses. *Infectious Disease Clinics* 2003;17(Issue 1):1-12.
10. Vandeputte P, Ferrari S, Coste AT. Antifungal Resistance and New Strategies to Control Fungal Infections. *Int J Microbiol* 2012;2012:713687. DOI: 10.1155/2012/713687
11. Martins de Almeida LM, de Freitas Souza EA, Bianchin DB, Estivalet Svidzinski TI. In vitro response of cutaneous mycosis fungal agents to the most widely used systemic antifungals in dermatology. *An Bras Dermatol* 2009;84(3):249-55.
12. Саданов А.К., Березин В.Э., Треножников Л.П. и др. Микозы человека и противогрибковые препараты. Монография. Алматы, 2016. Sadanov A.K., Berezin V.E., Trenozhnikova L.P. et al. Human mycoses and antifungal drugs. Monograph. Almaty, 2016 (in Russian).
13. Соколова Т.В., Мальярчук А.П., Мальярчук Т.А. Результаты многоцентрового исследования по изучению встречаемости поверхностных микозов кожи в регионах Российской Федерации и оценке эффективности их лечения сертаконазолом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013;11(5):28-39. Sokolova T.V., Malyarchuk A.P., Malyarchuk T.A. Results of a multicenter study on the occurrence of superficial skin mycoses in the regions of the Russian Federation and evaluation of the effectiveness of their treatment with sertaconazole. *Clinical dermatology and venereology*. 2013;11(5):28-39 (in Russian).
14. Gupta AK, Cooper EA. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. *Mycopathologia* 2008;166(5-6):353-67.
15. Meis JF, Verweij PE. Current management of fungal infections. *Drugs* 2001;61(Suppl. 1):13-25.
16. Касихина Е.И. Рациональный выбор топического антимикотика. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;(2):87-91. Kasikhina E.I. Rational choice of topical antibiotic. *Clinical dermatology and venereology*. 2015;(2):87-91 (in Russian).
17. Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В. Применение методов мета-анализа эффективности антимикотических препаратов в лечении микозов кожи. *Лечащий врач*. 2016;(5):70-4. Matushevskaya E.V., Svirshchevskaya E.V. Application of methods of meta-analysis of the effectiveness of antimycotic drugs in the treatment of skin mycoses. *The attending physician*. 2016;(5):70-4 (in Russian).
18. Havlickova A, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008;51(4):2-15.
19. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *The Cochrane Collaboration*. 2007;(3):123. CD001434.
20. Rotta I, Otuki MF, Sanches AC, Correr CJ. Efficacy of topical antifungal drugs in different dermatomycoses: a systematic review with meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2012;58(3):308-18. English, Portuguese. PMID: 22735222.
21. Gupta AK, Einarson TR, Summerbell RC, Shear NH. An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses. A North American perspective. *Drugs* 1998;55(5):645-74.
22. Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF et al. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison metaanalysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol* 2013;149(3):341-9.
23. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, El-Gohary M. Evidence based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: a summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*. 2014 Oct 7. DOI: 10.1111/bjd.13441
24. Stein Gold LF, Vlahovic T, Verma A et al. Naftifine Hydrochloride Gel 2%: An Effective Topical Treatment for Moccasin-Type Tinea Pedis. *J Drugs Dermatol* 2015;14(10):1138-44.
25. Vlahovic TC. The Role of Naftifine HCl 2% Gel and Cream in Treating Moccasin Tinea Pedis. *J Drugs Dermatol* 2016;15(2):s56-59.
26. Verma A, Olayinka B, Fleischer AB Jr. An Open-Label, Multi-Center, Multiple-Application Pharmacokinetic Study of Naftifine HCl Gel 2% in

- Pediatric Subjects With Tinea Pedis. *J Drugs Dermatol* 2015;14(7):686-91.
27. Kircik LH, Onumah N. Use of naftifine hydrochloride 2% cream and 39% urea cream in the treatment of tinea pedis complicated by hyperkeratosis. *J Drugs Dermatol* 2014;13(2):162-5.
 28. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А. Особенности течения микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия. *Consilium Medicum. Дерматология*. 2014;(1):31-4. Kotrekhova L.P., Raznatovsky K.I., Vashkevich A.A. Features of the course of skin mycoses at the present stage and their rational therapy. *Consilium Medicum. Dermatology*. 2014;(1):31-4 (in Russian).
 29. Stein Gold LF, Parish LC, Vlahovic T et al. Efficacy and safety of naftifine HCl Gel 2% in the treatment of interdigital and Moccasin type tinea pedis: pooled results from two multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trials. *J Drugs Dermatol* 2013;12(8):911-8.
 30. Parish LC, Parish JL, Routh HB et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy and safety study of naftifine 2% cream in the treatment of tinea pedis. *J Drugs Dermatol* 2011;10(11):1282-8.
 31. Parish LC, Parish JL, Routh HB et al. A double-blind, randomized, vehicle-controlled study evaluating the efficacy and safety of naftifine 2% cream in tinea cruris. *J Drugs Dermatol* 2011;10(10):1142-7.
 32. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2002;(3):31-5. Sergeev A.Yu., Ivanov O.L., Sergeev Yu.V. A study of the modern epidemiology of onychomycosis. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2002;(3):31-5 (in Russian).
 33. Evans EG, James IG, Seaman RA, Richardson MD. Does naftifine have anti-inflammatory properties? A double-blind comparative study with 1% clotrimazole/1% hydrocortisone in clinically diagnosed fungal infection of the skin. *Br J Dermatol* 1993;129(4):437-42.
 34. Irvine CA, Kenilworth NJ. Naftifine cream 1% versus clotrimazole cream 1% in the treatment of tinea pedis Naftifine Podiatric Study Group. *J Am Podiatr Med Assoc* 1990;80(6):314-8.
 35. Smith EB, Wiss K, Hanifin JM et al. Comparison of once and twice-daily naftifine cream regimens with twicedaily clotrimazole in the treatment of tinea pedis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(6):1116-7.
 36. Georgopoulos A, Petranyi G, Mieth H et al. In vitro activity of naftifine, a new antifungal agent. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;19(3):386-9.
 37. 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.
 38. Birnbaum JE. Pharmacology of the allylamines. *JAAD* 1990;23(4):782-5.
 39. Mühlbacher JM. Naftifine: a topical allylamine antifungal agent. *Clin Dermatol* 1992;(9):479-85.
 40. Plaum S, Verma A, Fleischer AB Jr et al. Detection and relevance of naftifine hydrochloride in the stratum corneum up to four weeks following the last application of naftifine cream and gel, 2%. *J Drugs Dermatol* 2013;12(9):1004-8.
 41. Verma A et al. Naftifine demonstrates potent fungicidal activity against the most common dermatophyte species with no evidence of resistance. *J Am Acad Dermatol* 2012;(4):AB119.
 42. Ghannoum M, Isham N, Verma A et al. In vitro antifungal activity of naftifine hydrochloride against dermatophytes. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(9):4369-72.
 43. Lecha M, Effendy I, Feuilhade de Chauvin M et al. Taskforce on onychomycosis education. Treatment options-development of consensus guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(Suppl. 1):25-33.
 44. Choi TS, Solomon B, Nowakowski M et al. Effect of naftifine on neutrophil adhesion. *Skin Pharmacol* 1996;(9):190-6.
 45. Tronnier H. Inflammatory dermatomycoses – comparative study of naftifine and a combination of a corticosteroid and an imidazole derivative. *Mykosen* 1987;30(1):98-103.
 46. Monk JP, Brogden RN. Naftifine. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial dermatomycoses. *Drugs* 1991;(4):659-72.
 47. Котрехова Л.П. Нафтифина гидрохлорид в терапии микоза стоп, осложненного бактериальной инфекцией и протекающего с выраженной воспалительной реакцией. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;(3):3-8. Kotrekhova L.P. Naphthyphine hydrochloride in the treatment of mycosis of the feet, complicated by bacterial infection and occurring with a pronounced inflammatory reaction. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2015;(3):3-8 (in Russian).
 48. Лыкова С.Г., Спицына А.В., Петренко О.С. Местная антимикотическая терапия: подробные ответы на актуальные вопросы. *Русский медицинский журнал*. 2015;(9):486. Lykova S.G., Spitsyna A.V., Petrenko O.S. Local antimycotic therapy: detailed answers to topical questions. *Russian Medical Journal*. 2015;(9):486 (in Russian).
 49. Тамразова О.Б. Возможности преодоления антибиотикорезистентности в терапии пиодермий. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;12(6):64-73. Tamrazova O.B. The possibilities of overcoming antibiotic resistance in the treatment of pyoderma. *Clinical dermatology and venereology*. 2014;12(6):64-73 (in Russian).
 50. Jing Sun, Yuxiang Zhang, Jianqiang Su et al. Naftifine enhances photodynamic therapy against *Staphylococcus aureus* by inhibiting staphyloxanthin expression. *Dyes and Pigments* 2020;179:108392. DOI: 10.1016/j.dyepig.2020.108392
 51. Gupta AK, Ryder JE, Cooper EA. Naftifine: a review. *J Cutan Med Surg* 2008;12(2):51-8. DOI: 10.2310/7750.2008.06009. PMID: 18346400.
 52. Millikan LE, Galen WK, Gewirtzman GB et al. Naftifine cream 1% versus econazole cream 1% in the treatment of tinea cruris and tinea corporis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18(1 Pt. 1):52-6.
 53. Effendy I, Friederich HC. Double-blind, randomized comparative study of naftifine solution (once daily) and clotrimazole solution (twice daily) in the treatment of dermatomycoses. *Mykosen* 1987;30(Suppl 1):104-11.
 54. Hira SK, Abraham MS, Mwinga A et al. Naftifine solution (1%) in the treatment of pityriasis versicolor in Zambia. *Mykosen* 1986;29(8):378-81.
 55. Naftin (naftifine hydrochloride) 1% cream product information. Merz Pharmaceuticals physicians' desk reference. Vol 57. Montvale (NJ): Thomson PDR; 2003. p. 2132-3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тамразова Ольга Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии с курсом косметологии ФНМО МИ РУДН, врач-консультант ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой», ГБУЗ МНПЦДК, член Европейской ассоциации дерматовенерологов. E-mail: anait_tamrazova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3261-6718

Поступила в редакцию: 03.06.2024

Поступила после рецензирования: 14.06.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga B. Tamrazova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: anait_tamrazova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3261-6718

Received: 03.06.2024

Revised: 14.06.2024

Accepted: 20.06.2024