

А.С. Черновол

Клиника R + Medical Network ООО «Familia medicus», Киев

Современный взгляд на оптимизацию наружной терапии стероидчувствительных дерматозов, осложненных вторичным инфицированием (обзор литературы)

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению количества воспалительных заболеваний кожи, осложненных грибковой и бактериальной инфекциями. По данным разных авторов, на долю такой патологии приходится от 17 до 40 % случаев в общей структуре заболеваний кожи.

Лечение воспалительных аллергических заболеваний кожи невозможно без применения глюкокортикостероидных препаратов. В то же время их использование в качестве монотерапии ограничено при наличии вторичного инфицирования. Комбинированные топические глюкокортикостероидные препараты, включающие антибактериальные и противогрибковые компоненты, широко применяются в современной дерматологической практике и являются неотъемлемой составляющей этиологической, патогенетической и симптоматической терапии стероидчувствительных дерматозов, осложненных вторичной инфекцией.

Показаны преимущества отдельных наружных препаратов, содержащих в качестве основного действующего вещества мометазона фураат, мупирицин и нафтифин. Приведен опыт сочетанного применения топических кортикостероидов с противомикробными средствами путем анализа современной литературы.

Обсуждаются перспективы дальнейших исследований, заключающиеся в оценке возможности сочетанного применения наружных препаратов на основе мометазона фураата, мупирицина и нафтифина в качестве эффективной безопасной терапии стероидчувствительных дерматозов, осложненных вторичным инфицированием.

Учитывая неуклонно растущую резистентность микроорганизмов,отягощающих течение стероидчувствительных дерматозов, к существующим антибактериальным и противогрибковым препаратам, а также принимая во внимание соотношение терапевтического эффекта с возможными осложнениями от применения определенных групп топических глюкокортикостероидов, поиск новых возможных комбинаций топической терапии не теряет своей актуальности.

Ключевые слова

Комбинированная терапия, стероидчувствительные дерматозы, мупирицин, мометазона фураат, нафтифин.

В настоящее время отмечается тенденция к повышению частоты воспалительных заболеваний кожи, осложненных грибковой и бактериальной инфекциями. По данным разных авторов, на долю этой патологии приходится от 17 до 40 % случаев в общей структуре заболеваний кожи [7, 24].

При экземе и атопическом дерматите присоединение вторичной инфекции происходит в 20 % случаев. В посевах с кожи больных атопическим дерматитом обнаруживают колонии дрожжеподобных грибов *Malassezia furfur*, *Candida*, дерма-

томицетов *Trichophyton rubrum*, бактерий *Staphylococcus aureus* [26, 32].

На современном этапе лечение воспалительных аллергических заболеваний кожи невозможно без применения глюкокортикостероидных препаратов. В то же время их использование в качестве монотерапии, в силу отсутствия антибактериального и противогрибкового действия, ограничено при наличии вторичного инфицирования [7].

В современной дерматологической практике широко применяют комбинированные топичес-

кие глюкокортикостероидные препараты, содержащие антибактериальные и противогрибковые компоненты. Они являются неотъемлемой составляющей этиологической, патогенетической и симптоматической терапии стероидчувствительных дерматозов, осложненных вторичной инфекцией [6].

Существует множество фиксированных комбинаций, однако, учитывая постоянно повышающуюся резистентность микроорганизмов, создание новых эффективных лекарственных форм остается актуальной задачей современной медицины [5].

По результатам многочисленных исследований установлено, что *Staphylococcus aureus* колонизирует пораженную кожу у 85–95% пациентов с атопическим дерматитом, а также видимо здоровую кожу — у 70–85%. При алергодерматозах в очагах поражения, помимо *S. aureus*, высевают различные виды стрептококков, пропионобактерии, коринеформные и грамотрицательные бактерии (*Proteus spp.*, *Escherichia spp.*, *Pseudomonas spp.*), а также разнообразную грибковую флору, в первую очередь дрожжеподобные грибы (рода *Candida* и *Malassezia*) [1, 10, 17, 19].

Многие авторы активно обсуждают проблему повышения резистентности *Staphylococcus aureus* к проводимой терапии. Наиболее актуальными в этом смысле являются метициллинрезистентные штаммы, устойчивые не только ко всем β-лактамам, но и к большинству других антибактериальных средств [13, 18].

Среди существующих топических антибактериальных препаратов наибольшего внимания заслуживает мупироцин, превосходящий по своему антимикробному действию многие средства для наружного применения (неомицин, бацитрацин, фузидиевая кислота, полимиксин В, тетрациклин). При топическом нанесении он не уступает по своей эффективности целому ряду системных антибиотиков (эритромицину, ампициллину, цефалексину) [4].

Согласно результатам многоцентрового исследования, посвященного сравнительной активности топических антибактериальных препаратов в отношении выделенных 879 клинических штаммов *Staphylococcus aureus*, одним из наиболее активных антибиотиков оказался мупироцин, к которому были резистентны лишь 0,3% штаммов, частота метициллинрезистентности составила 33,6%. В то же время высокая резистентность отмечена к хлорамфениколу (43,1%), эритромицину (39,6%), тетрациклину (37,1%), гентамицину (30,7%), клиндамицину (27,1%), ципрофлоксацину (13,1%). Оценка резистентности к этим антибиотикам штаммов

метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* такова: к гентамицину резистентны 85,4% штаммов, к тетрациклину — 73,9%, к хлорамфениколу — 84,4%, к эритромицину — 74,6% [13].

Обнаружена низкая *in vitro* активность мупироцина в отношении представителей нормальной микрофлоры кожи (*Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*) [12].

Следует отметить особый механизм действия мупироцина, отличающийся от такового всех известных антимикробных препаратов. Его действие направлено на подавление синтеза белка бактериальной клеткой через обратимое связывание с изолейцилтранспортной РНК-синтазой, блокирующей включение изолейкина в строящиеся белковые цепочки [9]. В зависимости от концентрации антибиотик действует как бактерицидно, так и бактериостатически. Перекрестная резистентность с другими антибактериальными препаратами отсутствует [11, 14].

Высокая эффективность и безопасность 2% мази мупироцина подтверждена в открытом исследовании, проведенном в Ливии. В нем приняли участие 48 пациентов с пиодермией, которым назначали мупироцин 3 раза в день в течение 7 дней. У 93,5% пациентов симптомы заболевания исчезли на 7-й день, у остальных — еще через 1 нед. Побочных эффектов и кожных реакций не зафиксировано [15].

На сегодня имеется множество данных об эффективности мупироцина как в сравнении с системной антибиотикотерапией, так и топическими антибактериальными препаратами. В метаобзоре S. Koning проанализировано 57 рандомизированных контролируемых исследований с участием 3533 пациентов, которым назначали 20 пероральных и 18 топических антибиотиков. Автор достоверно обосновал высокую эффективность мупироцина в лечении импетиго. Эффективность препарата сопоставима с таковой цефалексина для перорального приема, а также превосходит эффективность эритромицина при более низкой частоте побочных эффектов [21].

В зарубежной литературе описан опыт сочетанного применения 0,005% флутиказона пропионата и 2% мази мупироцина два раза в день в течение 2 нед у 122 пациентов с атопическим дерматитом, осложненным вторичным инфицированием в связи с колонизацией золотистым стафилококком. Полученные данные подтверждают эффективность и безопасность такой комбинации [20].

При микробной экземе высокоэффективной оказалась фиксированная комбинация 2% мупироцина и 0,05% бетаметазона дипропионата в форме мази. Клиническая эффективность пре-

парата при инфицированных дерматозах составляет примерно 95 % [29].

В другом исследовании с участием 80 пациентов сравнивали эффективность топической терапии с использованием мази флуоцинолона ацетонида в сочетании с гентамициновой мазью и фиксированной комбинации мупироцина и бетаметазона дипропионата 2 раза в день в течение 14 дней. Отмечено, что при проведении терапии мупироцином и бетаметазона дипропионатом достигнуто более раннее и отчетливое уменьшение площади поражения кожи и снижение тяжести экзематозного процесса в сравнении с таковыми при использовании флуоцинолона ацетонида в комбинации с гентамициновой мазью ($p < 0,05$) [2].

В настоящее время имеется большой ассортимент топических глюкокортикостероидных препаратов с разной фармакологической активностью. Фторированные глюкокортикостероидные препараты (бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон и др.) обладают наибольшей активностью по сравнению с нефторированными, но при этом они менее безопасны и их применение сопряжено с более высоким риском возникновения системных и локальных побочных эффектов [8].

В последние годы ведущие мировые производители направляют усилия на создание новых нефторированных кортикостероидов, сравнимых по силе действия с фторированными стероидами. При этом они обладают меньшей способностью к системному действию и, вследствие этого, обуславливают менее выраженные побочные эффекты [3].

Мометазона фураат — негалогенизированный синтетический глюкокортикостероид, оказывающий выраженное противовоспалительное, антиэкссудативное, противоаллергическое, противозудное и мембраностабилизирующее действие. Препарат характеризуется минимальным риском возникновения побочных эффектов [18].

Клиническая эффективность и безопасность мометазона фураата были продемонстрированы в многоцентровом исследовании с участием 22 831 пациента с различной дерматологической патологией. Терапия оказалась эффективной у 92 % взрослых и у 93 % детей. Случаев атрофии кожи даже при продолжительном лечении (до 36 нед) не зафиксировано [22].

Еще одним важным этапом терапии вторично инфицированных стероидчувствительных дерматозов является подавление роста грибковой флоры [6]. Наиболее широкое применение получили наружные антимикотические препараты двух групп: аллиламины и азолы. Азольные пре-

параты (миконазол, клотримазол, кетоконазол) обладают фунгистатическим действием, их эффективность выше при непосредственном контакте с грибами. Препараты аллиламинов (нафтифин, тербинафин, бутенафин) оказывают не только фунгистатическое, но и фунгицидное действие. Эффект препаратов группы аллиламинов наступает быстрее, чем азольных препаратов, благодаря чему достигается более быстрый клинический эффект [28].

Наружный антимикотик нафтифин относится к группе низкомолекулярных аллиламинов, которые подавляют синтез эргостерола из сквалена за счет ингибирования активности фермента скваленэпоксидазы, что приводит к накоплению сквалена внутри клеток, изменению проницаемости мембраны клеток грибов, торможению пролиферации и, как следствие, гибели клеток [28].

Благодаря липофильным и кератинофильным свойствам нафтифин дольше сохраняется в месте нанесения. В исследовании, проведенном S. Plaun и соавт., показано, что препарат определяется в коже больных микозом стоп и/или крупных складок через 28 дней после окончания лечения [23]. С учетом этих данных для сохранения эффективности противогрибкового действия нафтифин можно использовать реже, чем большинство наружных антимикотиков [27].

В двух исследованиях обнаружено, что при лечении микозов гладкой кожи эффективность однократного применения 1 % крема нафтифина эквивалентна таковой двукратного нанесения 1 % клотримазола [25, 31].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании изучали эффективность нафтифина и комбинации 1 % клотримазола и 1 % гидрокортизона при лечении 115 больных с микозами кожи и 154 — с инфекцией кожи неизвестной этиологии [16]. Эффективность лечения была сопоставимой, что подтверждает клинический эффект нафтифина в устранении не только микотической, но и бактериальной инфекции. Аналогичные данные, подтверждающие клинический эффект нафтифина, получены и в других исследованиях [30].

Учитывая неуклонно возрастающую резистентность микроорганизмов, зачастуюотягощающих течение стероидчувствительных дерматозов, к существующим антимикробным и противогрибковым препаратам, а также принимая во внимание соотношение терапевтического эффекта с возможными осложнениями в результате применения топических глюкокортикостероидов определенных групп, поиск новых возможных комбинаций топической терапии не

теряет своей актуальности. Перспективы дальнейших исследований заключаются в оценке возможности сочетанного применения наружных препаратов на основе мометазона фуруата,

мупицина и нафтифина в качестве более эффективной, безопасной терапии стероидчувствительных дерматозов, осложненных вторичным инфицированием.

Список литературы

1. Арзумян В.Г., Зайцева Е.В., Кабаева Т.И., Темпер Р.М. Оценка стафилококковой и нелипофильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактном способе посева // Вестн. дерматол. и венерол.— 2004.— Т. 6.— С. 3—6.
2. Бакулев А.Л., Кравченко С.С., Мурашкин Н.Н. и др. Микробная экзема: новые возможности комбинированной топической терапии // Вестн. дерматол. и венерол.— 2011.— № 6.— С. 98—104.
3. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Наружные глюкокортикостероидные препараты: критерии выбора с позиции эффективности и безопасности // Вестн. дерматол. и венерол.— 2010.— № 6.— С. 93—100.
4. Богданович Т.М., Страчунский Л.С. Мупицин: уникальный антибиотик для местного применения // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия.— 1999.— № 1.— С. 57—65.
5. Горбенко А.В., Андрашко Ю.В. Оценка технологий раздельного комбинированного применения топических глюкокортикостероидов и топических антимикробных средств для терапии вторично инфицированных стероидчувствительных дерматозов // Укр. журн. дерматол., венерол. та косметол.— 2013.— № 1.— С. 102—112.
6. Кузнецова Ю.К., Сирмайс Н.С. Лечение микст-инфекций кожи // Вестн. дерматол. и венерол.— 2013.— Т. 5.— С. 132—137.
7. Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М. и др. Комбинированная наружная терапия осложненных дерматозов // Клин. дерматол. и венерол.— 2005.— № 2.— С. 33—37.
8. Кутасевич Я.Ф. Современные возможности совершенствования наружного лечения дерматологических больных // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 4.— С. 7—10.
9. Михайлов И.Б. Основы фармакотерапии детей и взрослых: руководство для врачей.— М.: АСТ; Сова, 2005.— 798 с.
10. Мурашкин Н.Н., Глузмин М.И., Бакулев А.Л. Роль метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка в патогенезе тяжелых форм атопического дерматита у детей // Вестн. дерматол. и венерол.— 2012.— Т. 1.— С. 68—76.
11. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. Мупицин: клиническое применение // Мед. консилиум.— 2011.— Т. 6, № 4.— С. 3—10.
12. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии.— М.: НИИХА СГМА, 2002.— С. 115—116.
13. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Белькова Ю.А. и др. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия.— 2002.— Т. 4, № 2.— С. 157—163.
14. Dehgpande L.M., Fix A.M., Pfaller M.A., Jones R.N. Emerging elevated mupirocin resistance rates among staphylococcal isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000): correlations of results from disk diffusion, Etest and reference dilution methods // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 2002.— Vol. 42.— P. 283—290.
15. El Ferghani N. An open study of mupirocin in Libyan patients with skin infections // J. Int. Med. Res.— 1995.— Vol. 23.— P. 508—517.
16. Evans E.G., James I.G., Seaman R.A., Richardson M.D. 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.— Vol. 129 (4).— P. 7—42.
17. Gong J.Q., Lin L., Lin T. et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial // Br. J. Dermatol.— 2006.— Vol. 155 (4).— P. 680—687.
18. Gradman J., Wolthers O.D. Suppressing effects of topical mometasone furoate and tacrolimus on skin prick testing in children // Acta Paediatr.— 2007.— Vol. 8 (96).— P. 1233—1240.
19. Haslund P., Bangsgaard N., Jarlv J.O. et al. *Staphylococcus aureus* and hand eczema severity // Br. J. Dermatol.— 2009.— Vol. 161 (4).— P. 772—777. Epub 2009 Jul 3.
20. Khobragade K.J. Efficacy and safety of combination ointment «fluticasone propionate 0.005% plus mupirocin 2.0%» for the treatment of atopic dermatitis with clinical suspicion of secondary bacterial infection: an open label uncontrolled study // Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.— 2005.— Vol. 71.— P. 91—95.
21. Koning S., Verhagen A.P., Suijlekom-Smit van L.W.A. et al. Interventions for impetigo // Cochrane Database Syst. Rev.— 2003.— Vol. 2.— CD003261. doi: 10.1002/14651858.
22. Lane A.T. Efficacy and safety of topical steroids in paediatric atopic dermatitis // J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.— 1997.— Vol. 8 (Suppl. 1).— P. S24—S27.
23. Laum S., Verma A., Fleischer A.B. 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.— Vol. 12 (9).— P. 1004—1008.
24. Leung D.Y., Bieber T. Atopic dermatitis // Lancet.— 2003.— Vol. 361 (9352).— P. 151—160.
25. Meinicke K., Striegel C., Weidinger G. Treatment of dermatomycosis with naftifin. Therapeutic effectiveness following once and twice daily administration // Mykosen.— 1984.— Vol. 27 (12). P. 608—614.
26. Nissen D., Petersen L.J., Esch R. et al. IgE-sensitization to cellular and culture filtrates of fungal extracts in patients with atopic dermatitis // Ann. Allergy Asthma Immunol.— 1998.— Vol. 81 (3).— P. 247—255.
27. Rotta I., Sanchez A., Goncalves P.R. et al. Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: a systematic review // Br. J. Dermatol.— 2012.— Vol. 166 (5).— P. 927—933.
28. Ryder N.S. Specific inhibition of fungal sterol biosynthesis by SF 86-327, a new allylamine antimycotic agent // Antimicrob. Agents Chemother.— 1985.— Vol. 27 (2).— P. 252—256.
29. Savant S., Janaki V.R., Mittal R.R. et al. Evaluation of safety and efficacy of supirocin-B (mupirocin 2% + betamethasone dipropionate 0.05%) in infected dermatosis — a post marketing study // J. Indian Med. Assoc.— 2000.— Vol. 90 (4).— P. 194—195.
30. Smith E.B., Breneman D.L., Griffith R.F. et al. Double-blind comparison of naftifine cream and clotrimazole/betamethasone dipropionate cream in the treatment of tinea pedis // J. Am. Acad. Dermatol.— 1992.— Vol. 26 (1).— P. 125—127.
31. Smith E.B., Wiss K., Hanifin J.M. et al. Comparison of once- and twice-daily naftifine cream regimens with twice-daily clotrimazole in the treatment of tinea pedis // J. Am. Acad. Dermatol.— 1990.— Vol. 22 (6 Pt 1).— P. 1116—1117.
32. Tateishi Y., Sato H., Akiyama M. et al. Severe generalized deep dermatophytosis due to *Trichophyton rubrum* (trichophytic granuloma) in a patient with atopic dermatitis // Arch. Dermatol.— 2004.— Vol. 140 (5).— P. 624—625.

А.С. Чорновіл

Клініка R + Medical Network ТОВ «Familia medicus», Київ

Сучасний погляд на оптимізацію зовнішньої терапії стероїдочутливих дерматозів, ускладнених вторинним інфікуванням (огляд літератури)

На сьогодні спостерігається тенденція до збільшення кількості запальних захворювань шкіри, ускладнених грибовою та бактеріальною інфекцією. За даними різних авторів, на частку такої патології припадає від 17 до 40 % випадків у загальній структурі захворювань шкіри.

Лікування запальних алергійних захворювань шкіри неможливе без застосування глюкокортикостероїдних препаратів. У той же час їх використання в якості монотерапії обмежене при наявності вторинного інфікування. Комбіновані топічні глюкокортикостероїдні препарати, що містять антибактеріальні та протигрибкові компоненти, широко застосовуються в сучасній дерматологічній практиці і є невід'ємною складовою етіологічної, патогенетичної і симптоматичної терапії стероїдочутливих дерматозів, ускладнених вторинною інфекцією.

Показано переваги окремих зовнішніх препаратів, що містять в якості основної діючої речовини мометазону фуоат, мупіроцин і нафтифін. Наведено досвід одночасного застосування топічних кортикостероїдів з протимікробними засобами шляхом аналізу сучасної літератури.

Обговорюються перспективи подальших досліджень, які полягають в оцінці можливості одночасного застосування зовнішніх препаратів на основі мометазону фуоату, мупіроцину і нафтифіну в якості ефективної безпечної терапії стероїдочутливих дерматозів, ускладнених вторинним інфікуванням.

З огляду на неухильно зростаючу резистентність мікроорганізмів, що обтяжують перебіг стероїдочутливих дерматозів, до існуючих антибактеріальних і протигрибкових препаратів, а також беручи до уваги співвідношення терапевтичного ефекту з можливими ускладненнями від застосування певних груп топічних глюкокортикостероїдів, пошук нових можливих комбінацій топічної терапії не втрачає своєї актуальності.

Ключові слова: комбінована терапія, стероїдочутливі дерматози, мупіроцин, мометазону фуоат, нафтифін.

A.S. Chernovol

R + Medical Network Clinic, Familia medicus LLC, Kyiv

Modern view on optimization of external therapy of steroid-sensitive dermatoses complicated by secondary infection (literature review)

Currently, there is a tendency to an increase in the number of inflammatory skin diseases complicated by fungal and bacterial infections. According to different authors, the proportion of such pathology accounts for 17–40 % of cases in the overall structure of skin diseases.

Treatment of inflammatory allergic skin diseases is impossible without the use of glucocorticosteroid drugs. At the same time, their use as monotherapy is limited in the presence of secondary infection. Combined topical glucocorticosteroid preparations, including antibacterial and antifungal components, are widely used in modern dermatological practice and are an integral part of the etiological, pathogenetic and symptomatic therapy of steroid-sensitive dermatoses, complicated by secondary infection.

The advantages of individual external preparations containing mometasone furoate, mupirocin and naftifine as the main active ingredients are outlined. The experience is shown of the combined use of topical corticosteroids with antimicrobial agents, through the analysis of modern literature.

Prospects for further research are discussed, which consist in assessing the possibility of combined use of external preparations based on mometasone furoate, mupirocin and naftifine as effective, safe treatment of steroid-sensitive dermatoses complicated by secondary infection.

Given the steadily growing resistance of microorganisms that aggravate steroid-sensitive dermatoses to existing antibacterial and antifungal drugs, and also taking into account the ratio of therapeutic effect to possible complications from the use of certain groups of topical glucocorticosteroids, the search for new possible combinations of topical therapy does not lose its relevance.

Key words: combined therapy, steroid-sensitive dermatoses, mupirocin, mometasone furoate, naftifine.

Дані про автора:

Чорновіл Антон Сергійович, к. мед. н., лікар-дерматовенеролог

01133, м. Київ, вул. Євгена Коновальця, 34-А

E-mail: doc_87@ukr.net