



Санкт-Петербургский
Государственный Химико-
фармацевтический
Университет



КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ
И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Санкт-Петербургский Государственный Химико-фармацевтический Университет



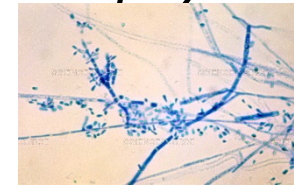
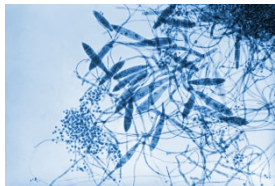
ПАТОЛОГИИ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ПРИМЕРЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

С.В.ОКОВИТЫЙ

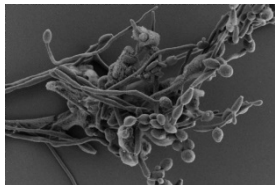
**Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России**

Этиология дерматофитий

- Микозы кистей, стоп и туловища – заболевания, вызываемые патогенными грибами, поражающими кожу и ее придатки.
- Наиболее частыми возбудителями дерматофитий являются патогенные грибы *Trichophyton rubrum* (90%) и *Trichophyton mentagrophytes, var. interdigitale*.



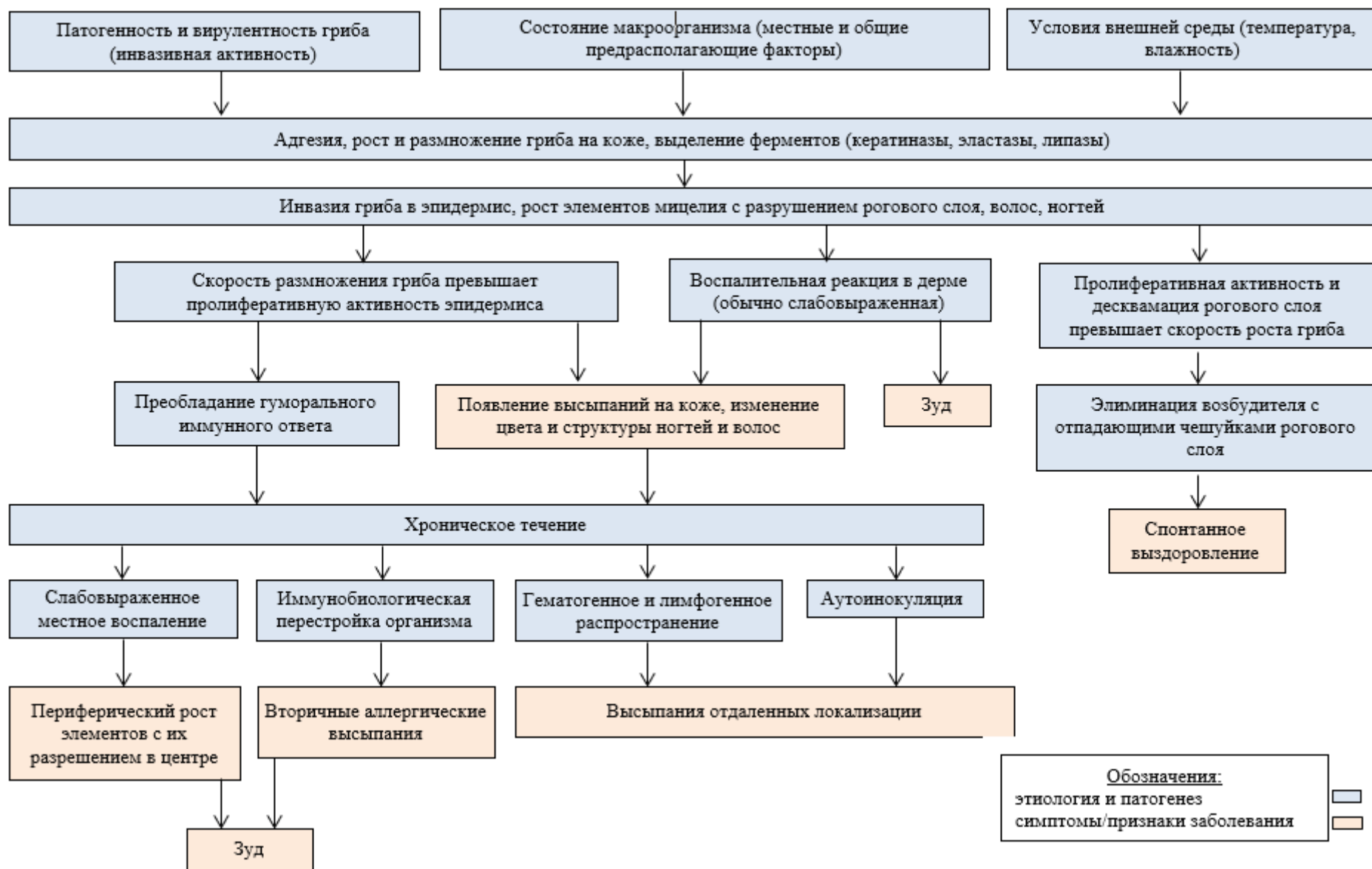
- Реже эти заболевания вызываются *Epidermophyton floccosum* и грибами рода *Candida*



Этиология и факторы, способствующие развитию микозов кистей, стоп и туловища

Параметры	Характеристика
Возбудители дерматофитий	Патогенные грибы: <i>Trichophyton rubrum</i> (90%), <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , var. <i>interdigitale</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i> , Грибы рода <i>Candida</i>
Путь заражения	Контактный (через руки и предметы обихода)
Факторы, способствующие развитию дерматофитии	Ссадины, трещины в межпальцевых складках, обусловленные потертостью, повышенной потливостью или сухостью кожи, плохим высушиванием после водных процедур, узостью межпальцевых складок, плоскостопием, расстройством кровообращения при сосудистых заболеваниях конечностей и др.
Наличие сопутствующих заболеваний	Эндокринные (СД), Иммунные нарушения, Заболевания крови
Прием фармакологических препаратов	Антибактериальные, глюкокортикоидные и цитостатические ЛС

Патогенез дерматомикозов



Особенности клинических форм дерматомикозов

Клиническая форма	Характер поражения
Интертригинозная (межпальцевая, опреловидная)	Гиперемия, отечность, мокнутие, мацерация, эрозии, трещины межпальцевых складок стоп. Субъективно - зуд, жжение, болезненность.
Сквамозная	Шелушение на коже межпальцевых складок, подошв, ладоней, иногда с наличием мелких поверхностных трещин.
Сквамозно-гиперкератотическая	Утолщение рогового слоя (гиперкератоз) боковых и подошвенных поверхностей стоп, несущих наибольшую нагрузку. Субъективно - сухость кожи, умеренный зуд, иногда болезненность.
Дисгидротическая	Многочисленные пузырьки с толстой крышкой на своде стопы, в межпальцевых складках и коже пальцев. Сливаясь, пузырьки образуют крупные многокамерные пузыри, при вскрытии которых возникают влажные эрозии розово-красного цвета. При развитии процесса присоединяются гиперемия, отечность и зуд кожи, что придает этой разновидности сходство с острой дисгидротической экземой.

Общие принципы терапии дерматомикозов

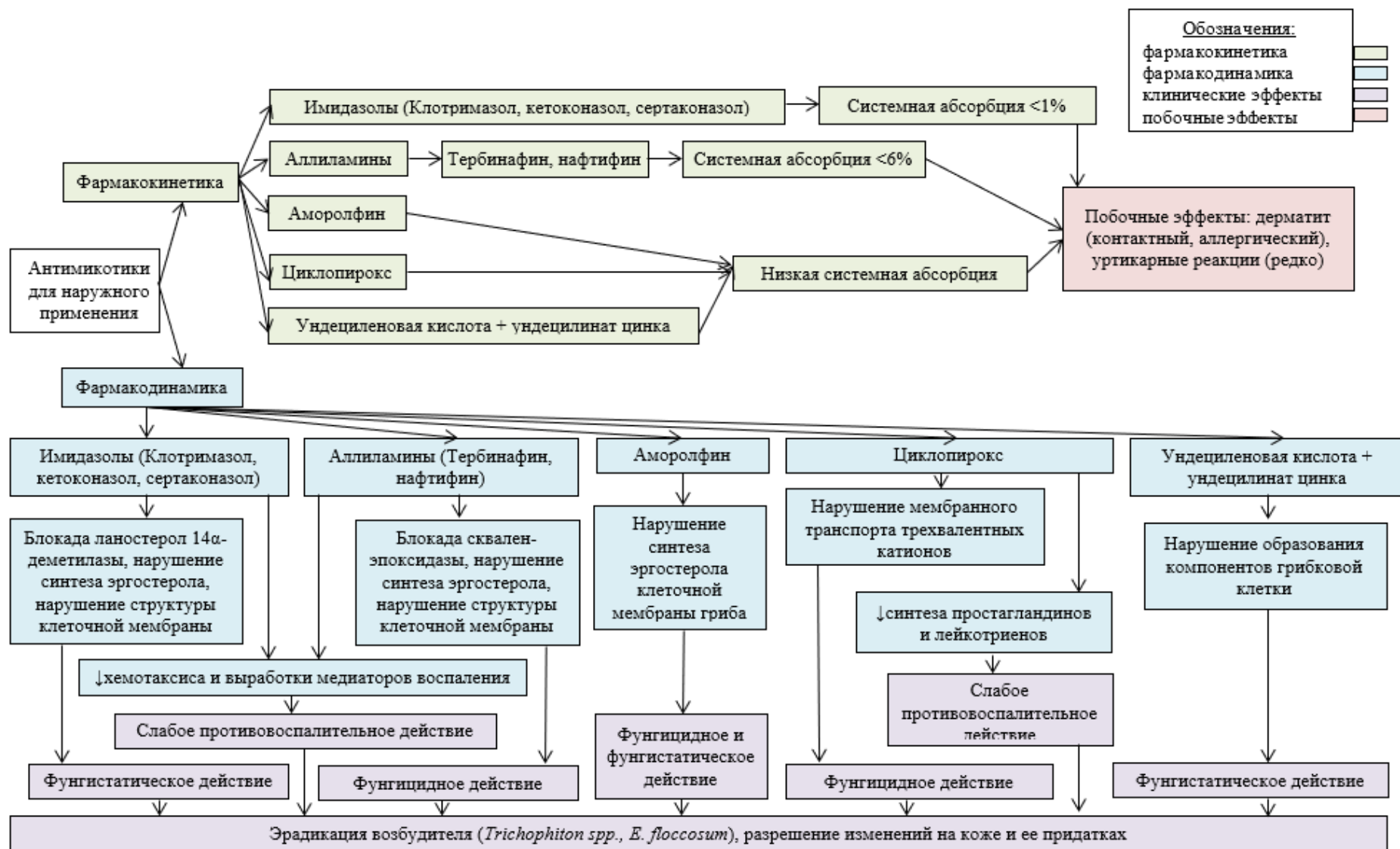
- комплексность (сочетание средств этиотропной терапии с симптоматической, а также препаратами, влияющими на звенья патогенеза);
- непрерывность и достаточная длительность;
- безопасность.

Классификация топических противогрибковых средств

Азолы	Аллиламины	Морфолины	Разных групп
Имидазолы			
Клотримазол* ^{\$}	Тербинафин ^{\$} Нафтифин* ^{\$}	Аморолфин	Циклопирокс* ^{\$} Фуксин
Кетоконазол*			
Эконазол* ^{\$}			
Миконазол* ^{\$}			
Бифоназол			
Оксиконазол ^{\$}			
Тиоконазол			
Сертаконазол* ^{#\$}			

* - обладают дополнительной противовоспалительной активностью; # - обладает дополнительной противозудной активностью, \$ - обладают дополнительной антибактериальной активностью.

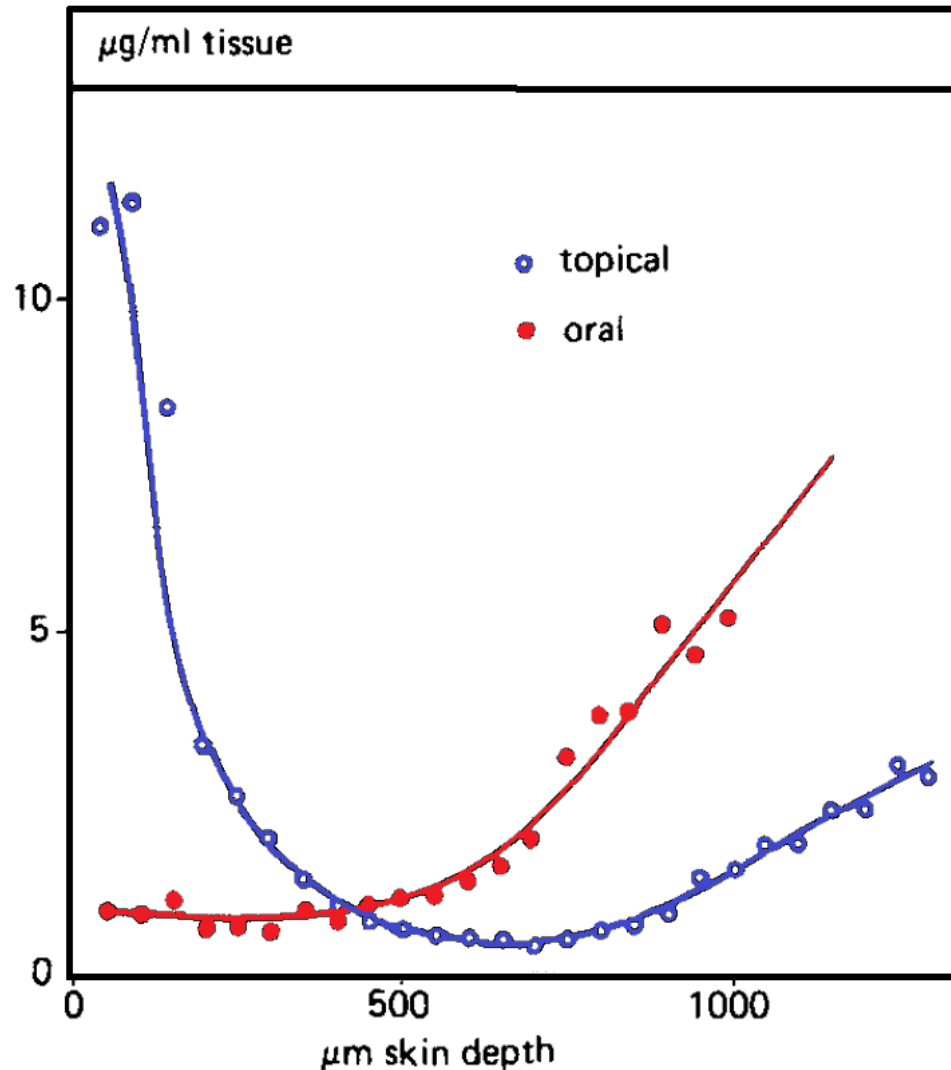
Фармакокинетика и фармакодинамика некоторых топических противогрибковых средств



Требования к «идеальному» топическому антимикотику

- широкий спектр действия;
- фунгицидное действие в терапевтических концентрациях;
- отсутствие резистентности у целевого вида грибов;
- проникновение в мембраны корнеоцитов при отсутствии системной абсорбции;
- отсутствие местнораздражающего действия и аллергизации;
- наличие противовоспалительных свойств:
- применение 1 раз в сутки или реже;
- короткий курс терапии;
- доступность в нескольких лекарственных формах и количественных упаковках.

Особенности распределения антимикотиков в коже при различных путях введения



- Топическое применение антимикотика приводит к созданию градиента концентраций от дистального к проксимальному;
- Системное применение приводит к формированию градиента концентраций от проксимального к дистальному, что сопровождается созданием более высоких уровней антимикотика в более глубоких слоях кожи по сравнению с местным применением.

Минимальные ингибирующие концентрации топических антимикотиков (*in vitro*), мг/мл

Fungus (# of strains)	Terbinafine	Naftifine	Ketoconazole
<i>Trichophyton</i> species (13)	<0.06	0.07	0.21
<i>Microsporum</i> species (6)	<0.06	0.07	0.35
<i>Epidermophyton floccosum</i> (5)	<0.06	<0.06	0.11

Fungus (# of strains)	Naftifine	Clotrimazole
<i>Trichophyton rubrum</i> (41)	0.031	0.267
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> (22)	0.035	0.266
<i>Microsporum canis</i> (14)	0.100	0.266

При поражении дерматофитами:

тербинафин > циклопирокс = нафтифин > азолы

Минимальные ингибирующие концентрации топических антимикотиков (*in vitro*), мг/мл

Study (# of strains)	Terbinafine	Naftifine	Ketoconazole	Clotrimazole
Maeda et al. ¹¹⁸ (57)	–	3–100	–	0.64
Shadomy et al. ¹¹³ (10)	128	128	0.51	–
Georgopapadakou ¹⁶³ (1)	8	64	16	–

Yeast [strain no.] and study (year)	Ciclopirox	Fluconazole	Itraconazole	Terbinafine
<i>Candida albicans</i>				
Czaika et al. ^[13] (2000) [36]	2–4	0.125–2	0.007–8	16–128
Gupta and Kohli ^[10] (2003) [3]	0.03			>2
Figueiredo et al. ^[14] (2007) [63]	1–4	0.125–64	0.015–2	1–4
<i>Candida glabrata</i>				
Czaika et al. ^[13] (2000) [17]	1–4	2–128	0.007–4	128
Gupta and Kohli ^[10] (2003) [3]	0.03–0.06			>2
<i>Candida krusei</i>				
Czaika et al., ^[13] (2000) [2]	4	64–128	0.5–8	128
Gupta and Kohli ^[10] (2003) [1]	0.06			>2

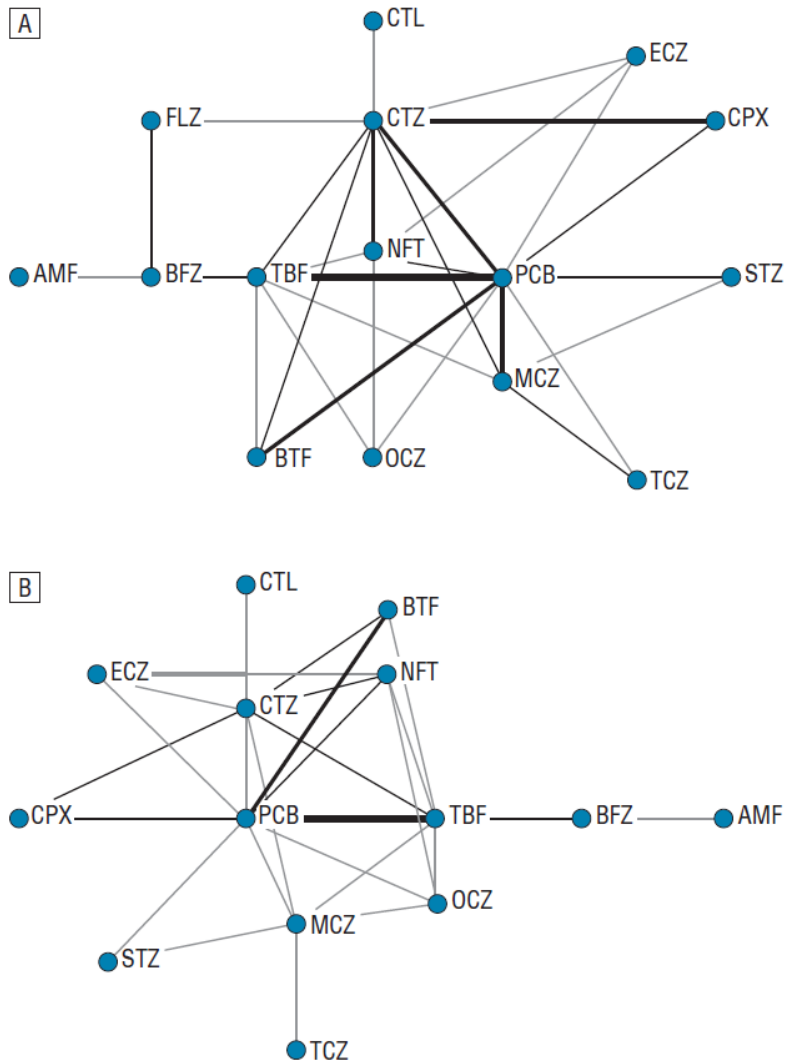
При кандидозных поражениях:

азолы = циклопирокс > нафтифин > тербинафин

Прямые сравнения эффективности между топическими противогрибковыми препаратами

Direct Comparison	No. of Studies/Patients	OR (95% CI)	
		Mycologic Cure at the End of Treatment	Sustained Cure
Bifonazole vs terbinafine hydrochloride ^{58,72,77}	3/315	0.51 (0.10-2.73)	0.50 (0.25-1.00)
Butenafine hydrochloride vs clotrimazole ^{71,74}	2/155	1.16 (0.24-5.64)	1.09 (0.19-6.23)
Butenafine vs terbinafine ⁵⁰	1/40	2.25 (0.36-13.97)	3.00 (0.51-17.74)
Miconazole nitrate vs sertaconazole nitrate ⁶⁵	1/82	0.93 (0.37-2.36)	2.81 (0.80-9.85)
Bifonazole vs flutrimazole ^{54,70}	2/555	0.82 (0.35-1.87)	...
Amorolfine hydrochloride vs bifonazole ⁷⁸	1/39	0.83 (0.22-3.19)	1.24 (0.23-6.58)
Clotrimazole vs econazole nitrate ⁶⁷	1/357	1.00 (0.62-1.61)	0.89 (0.54-1.47)
Econazole vs naftifine hydrochloride ⁶⁹	1/126	0.60 (0.23-1.54)	0.96 (0.34-2.73)
Ciclopirox vs clotrimazole ^{17,32,61}	3/322	0.75 (0.33-1.72)	0.76 (0.34-1.69)
Clotrimazole vs terbinafine ^{56,62,73}	3/1148	0.24 (0.11-0.53) ^a	0.41 (0.14-1.19)
Clotrimazole vs miconazole ^{59,63}	2/117	0.58 (0.16-2.05)	0.51 (0.12-2.25)
Clotrimazole vs naftifine ^{39,66,75}	3/385	0.65 (0.37-1.14)	0.35 (0.14-0.87) ^a
Clotrimazole vs ketoconazole ⁷⁶	1/100	0.79 (0.31-2.05)	1.66 (0.61-4.49)
Clotrimazole vs flutrimazole ⁵⁷	1/227	1.17 (0.62-2.24)	...
Oxiconazole nitrate vs terbinafine ⁵³	1/66	0.54 (0.17-1.73)	0.10 (0.03-0.32) ^a
Miconazole vs terbinafine ⁶⁸	1/48	1.56 (0.47-5.19)	1.10 (0.31-3.88)
Naftifine vs terbinafine ⁵³	1/66	1.05 (0.37-3.02)	0.75 (0.22-2.58)
Naftifine vs oxiconazole ⁵³	1/66	1.93 (0.59-6.30)	7.86 (2.41-25.60) ^a
Miconazole vs tioconazole ^{60,64}	2/90	0.48 (0.20-1.16)	2.31 (0.21-25.66)
Miconazole vs oxiconazole ⁵⁵	1/80	...	0.56 (0.09-3.45)

Прямые сравнения эффективности между топическими противогрибковыми препаратами



- Объединенные данные 65 исследований не показали каких-либо статистически значимых различий между противогрибковыми препаратами в отношении исхода лечения в конце фармакотерапии.
- По устойчивому результату лечения тербинафин был значительно более эффективным, чем клотримазол, оксиконазол, сертаконазол и циклопирокс.
- Нафтифин показал лучший ответ по сравнению с оксиконазолом.

Сравнительная эффективность топических противогрибковых средств

Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis (Review)

El-Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Burgess H, Doney L, Stuart B, Moore M, Little P



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2014, Issue 8

<http://www.thecochranelibrary.com>

WILEY

Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis (Review)
Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Анализ данных свидетельствует о том, что лечение тербинафином и нафтифином эффективно.



Cochrane Database of Systematic Reviews

Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. (Review)

Crawford F, Hollis S

Crawford F, Hollis S.
Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot..
Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD001434.
DOI: [10.1002/14651858.CD001434.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001434.pub2).

www.thecochranelibrary.com

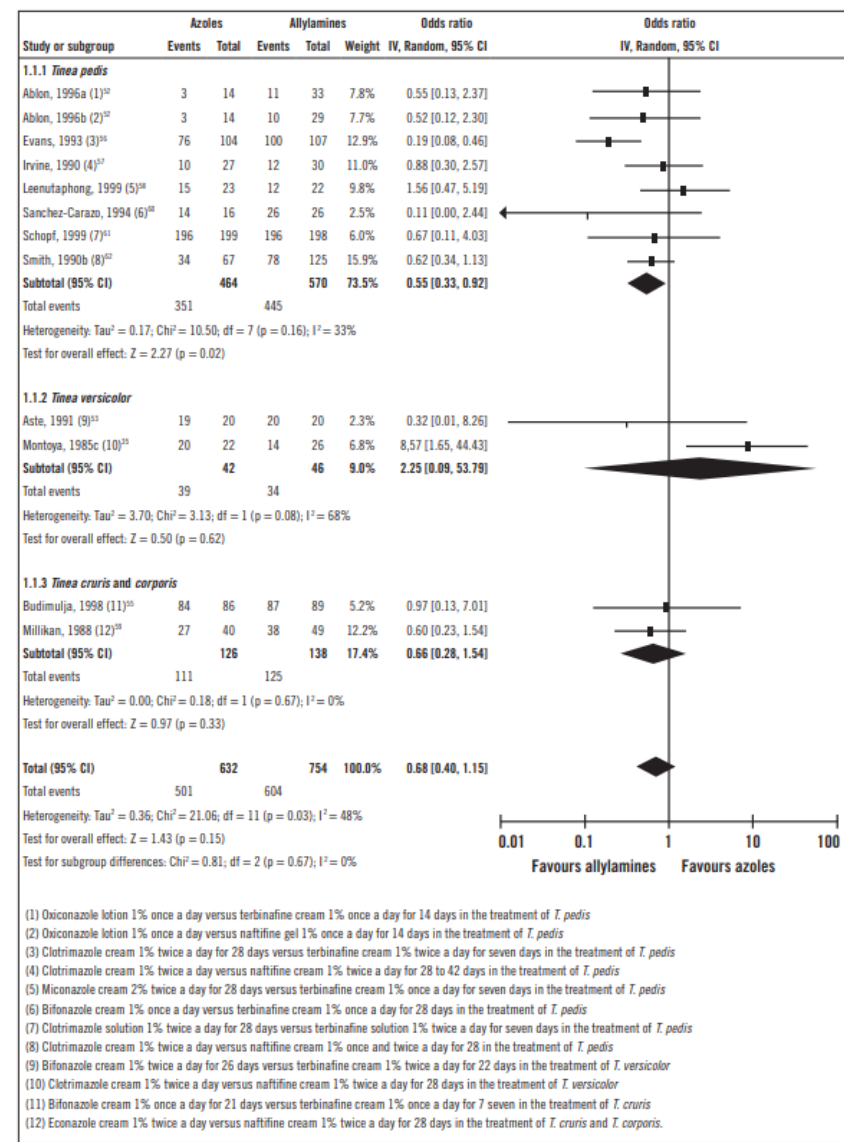
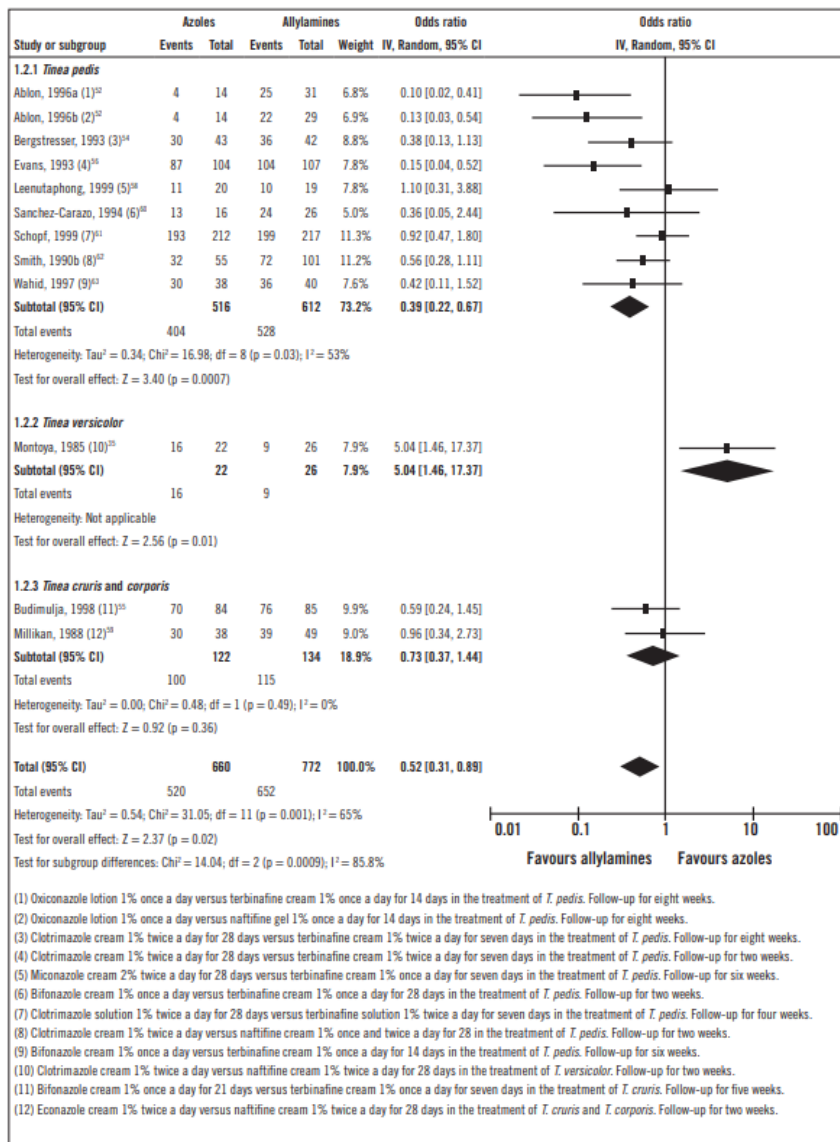
Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. (Review)
Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

При *tinea pedis* аллиламины более эффективны, чем азолы и обе группы достоверно превосходят плацебо.

Crawford F. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, Issue 3. Art. No.: CD001434. DOI: [10.1002/14651858.CD001434.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001434.pub2).
El-Gohary M. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, Issue 8. Art. No.: CD009992. DOI: [10.1002/14651858.CD009992.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009992.pub2).

Сравнительная эффективность топических противогрибковых средств



Сравнительная характеристика форм выпуска топических антимикотиков

Препарат	Rx / ОТС	Раствор / Спрей	Лак	Крем	Гель	Мазь	Порошок
Клотримазол	ОТС	+		+	+	+	+
Сертаконазол	ОТС	+		+			
Оксиконазол	ОТС			+			
Бифоназол	ОТС	+		+			
Миконазол	ОТС			+			
Эконазол	ОТС	+		+			+
Кетоконазол	ОТС	Шампунь		+		+	
Тербинафин	ОТС	+/+		+	+		
Нафтифин	ОТС	+/+		+			
Аморолфин	ОТС		+				
Циклопирокс	ОТС		+				
Фуксин	ОТС	+					

Интертригиозная форма	Более предпочтительны растворы, спреи, гели
Сквамозная форма	Более предпочтительны кремы
Сквамозно-гиперкератотическая форма	Более предпочтительны мази
Дисгидротическая форма	Более предпочтительны мази, кремы. При мокнущи – растворы, гели, спреи.

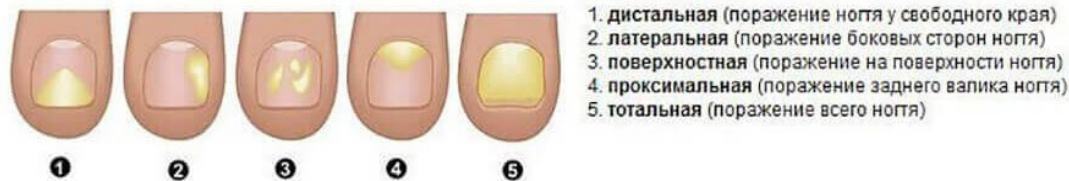
Наличие пропиленгликоля в лекарственных формах топических антимикотиков

Препарат	Наличие пропиленгликоля в лекарственной форме	
Миконазол		Нет
Клотримазол		Нет
Кетоконазол	Да	
Оксиконазол	Да	
Эконазол		Нет
Сертаконазол		Нет
Нафтифин		Нет
Тербинафин		Нет
Циклопирокс		Нет

Пропиленгликоль обеспечивает повышение чрескожного проникновения лекарственных веществ. Однако, у небольшого процента пациентов, особенно при нанесении на воспаленную, потрескавшуюся или изъязвленную кожу, он может быть значительным раздражителем кожи (и аллергеном). Риск истинного контактного дерматита для топических противогрибковых средств составляет <1%.

Показания к применению топических антимикотиков (и ногтевых чисток с использованием кератолитиков или скалера) при онихомикозах

- дистально-латеральный подногтевой тип поражения ногтевой пластины;



- единичное поражение (2-3 пластины);
- поражение не более $\frac{1}{2}$ ногтевой пластины;
- отсутствие сочетания поражения ногтя с выраженным поражением кожи и волос.

Факторы, влияющие на проникновение антимикотика через ноготь

Особенности препарата

- молекулярная масса;
- заряд;
- липофильность

Особенности лек. формы

- тип носителя;
- pH

Особенности ногтя

- характер поражения;
- толщина ногтя;
- особенности кератина

Сравнительная эффективность топических противогрибковых средств



Cochrane Database of Systematic Reviews

Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails (Review)

Foley K, Gupta AK, Versteeg S, Mays R, Villanueva E, John D

Foley K, Gupta AK, Versteeg S, Mays R, Villanueva E, John D.
Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1. Art. No.: CD012093.
DOI: 10.1002/14651858.CD012093.pub2.

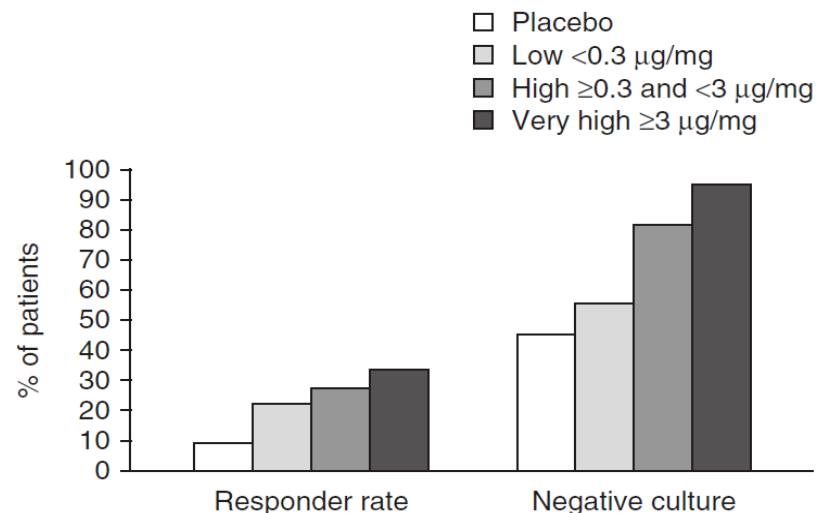
www.cochranelibrary.com

Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails (Review)
Copyright © 2020 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

Имеются доказательства умеренного качества, подтверждающие эффективность циклопирокса (8% гидролак на основе гидроксипропил хитозана) и доказательства низкого качества в отношении лака циклопирокса (8%) и аморолфина (5%) при грибковых поражениях ногтей.

Drug	Mycological cure	Complete cure
Oral medications		
Terbinafine ²⁰	70%	38%
Itraconazole ²¹	54%	14%
Topical medications		
Tavaborole ¹⁶	31.1%	6.5%
Efinaconazole ^{22,23}	53.4–55.2%	15.2–17.8%
Ciclopirox ²⁴	29–36%	5.5–8.5%

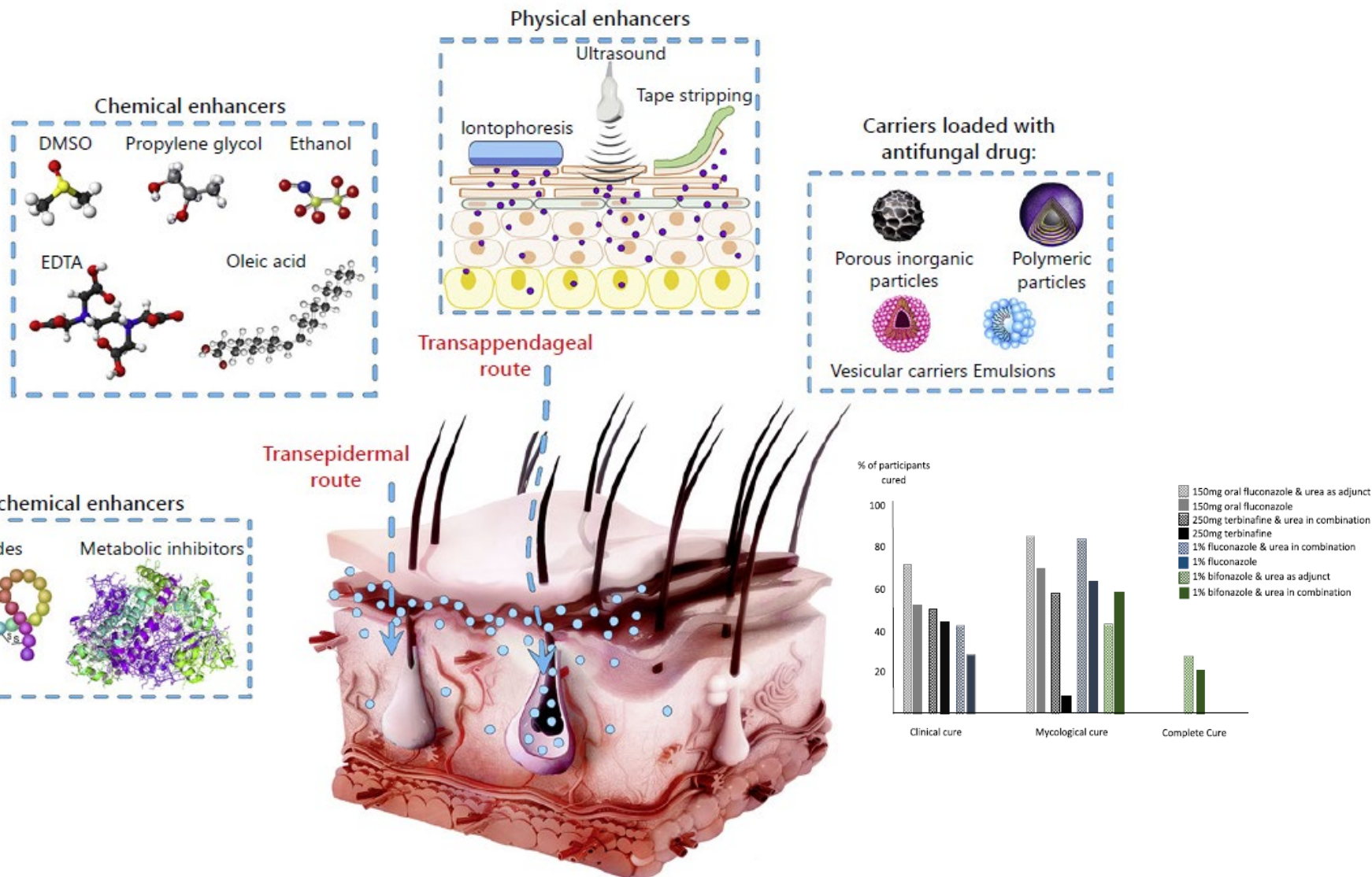


Foley K. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020, Issue 1. Art. No.: CD012093. DOI: 10.1002/14651858.CD012093.pub2.

Subissi A. et al. Drugs. 2010; 70(16): 2133-52. DOI: 10.2165/11538110-000000000-00000.

Gupta A.K. et al. F1000Res. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-968. DOI: 10.12688/f1000research.

Возможности повышения противогрибковой активности топических антимикотиков



Lengert E.V. et al. *Skin Pharmacol Physiol* 2020;33:261–226. DOI: 10.1159/000511038.

Dars S. et al. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2019; 12: 22. DOI: 10.1186/s13047-019-0332-3.

<http://pharm-spb.ru/>



Санкт-Петербургский
государственный
химико-фармацевтический
университет (СПХФУ)

Кафедра
фармакологии и
клинической
фармакологии

ГЛАВНАЯ

О КАФЕДРЕ ▾

ЛИТЕРАТУРА ▾

УЧЕБНАЯ РАБОТА

НАУЧНАЯ РАБОТА



УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

ОБЩАЯ РЕЦЕПТУРА С ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Под редакцией
профессора С.В. Оковитого

25 лет с Вами
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГОТАР-Медиа»

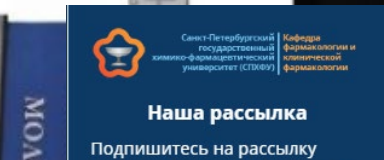


УЧЕБНИК

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Под редакцией
профессора С.В. Оковитого,
профессора А.Н. Куликова

25 лет с Вами
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГОТАР-Медиа»



УЧЕБНИК

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И НАНОФАРМАКОЛОГИЯ

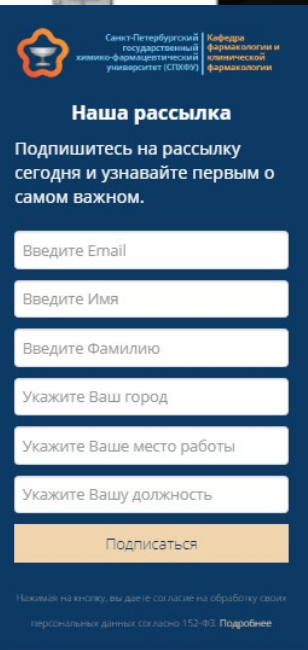
М.Е. Малуков



УЧЕБНИК

РУКОВОДСТВО ПО БИОФАРМАКОЛОГИИ

С.В. Оковитого



Наша рассылка

Подпишитесь на рассылку
сегодня и узнавайте первым о
самом важном.

Введите Email

Введите Имя

Введите Фамилию

Укажите Ваш город

Укажите Ваше место работы

Укажите Вашу должность

Подписаться

Нажав на кнопку, вы даете согласие на обработку своих
персональных данных согласно 152-ФЗ. Подробнее



О кафедре



Литература



Преподаватели



Научная работа



Учебная работа



Контакты



Спасибо за внимание!