УДК: 615.282:615.454.1-08-035

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ 1% КРЕМА КАНДИГО® В МИКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.Б. РАХМАТОВ[1], А.Р. АКРОМОВ[2]

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

https://doi.org/10.5281/zenodo.21338676

АННОТАЦИЯ

Примерно 10–20% всех амбулаторных обращений к дерматовенерологу связаны с грибковыми поражениями кожи и слизистых оболочек. Необходимость данного исследования обусловлена внедрением в клиническую практику более эффективных методов лечения микозов. В связи с этим рациональная фармакотерапия рассматривается как одна из ключевых задач современной дерматологии.

Ключевые слова: *дерматомикозы, антимикотические препараты, эффективность, безопасность.*

АННОТАЦИЯ

Дерматовенеролог практикасида барча амбулатор мурожаатларнинг тахминан 10-20 фоизи тери ва шиллиқ қаватларнинг замбуруғли зарарланиши билан боғлиқ. Ушбу тадқиқотнинг зарурати микозларни даволашнинг янада самарали усулларини клиник амалиётга жорий этиш билан боғлиқ. Шу сабабли, рационал фармакотерапия замонавий дерматологиянинг асосий вазифаларидан бири сифатида қаралади.

Калит сўзлар: *дерматомикозлар, антимикотик препаратлар, самарадорлик, хавфсизлик.*

ABSTRACT

Approximately 10-20% of all outpatient visits to a dermatovenerologist are associated with fungal lesions of the skin and mucous membranes. The necessity of this study is necessitated by the implementation of more effective treatment methods for mycoses into clinical practice. In this regard, rational pharmacotherapy is considered one of the key tasks of modern dermatology.

Key words: *dermatomycosis, antimycotic drugs, effectiveness, safety.*

Грибковые инфекции развиваются примерно у 40% населения земного шара, наиболее часто поражая кожу с ее придатками, и являются общей проблемой здравоохранения во всем мире [4, 8, 11]. Распространенность грибковых заболеваний достигает 20-25% населения мира и на сегодняшний день заболеваемость микотическими инфекциями продолжает расти [1, 2, 3, 5]. Почти каждый четвертый – носитель поверхностной формы грибковой инфекции. Около 10-20% от всех обращений к дерматовенерологу в амбулатории составляют обращения по поводу грибковых поражений кожи и слизистых. Проведение исследования обусловлено необходимостью внедрения в клиническую практику эффективных методов лечения грибковых заболеваний. Исходя из этого рациональная фармакотерапия является одной из

приоритетных задач современной дерматомикологической практики [5, 7, 10].

В настоящее время антимикотические препараты местного применения показали свою эффективность в уменьшении воспалительных явлений и субъективных ощущений [9]. Клотримазол тормозит размножение и рост микроорганизмов. В зависимости от дозы он может либо просто замедлять развитие грибов (фунгистатический эффект), либо полностью их уничтожать (фунгицидный эффект). Препарат нарушает образование эргостерола и взаимодействует с компонентами клеточной мембраны грибов, из-за чего меняется её проницаемость. При более высоких концентрациях клотримазол повреждает клеточные мембраны и другими способами, не связанными с синтезом стеролов. Также он нарушает жизненные процессы внутри клетки гриба, препятствуя образованию важных веществ – белков, жиров, ДНК и полисахаридов, повреждает нуклеиновые кислоты и усиливает потерю калия. В итоге всё это приводит к гибели грибковых клеток вследствие чего снижаются выраженность воспалительных явлений и субъективных ощущений [5, 6, 7].

Клиническое исследование носило открытый, рандомизированный, сравнительный характер и проводилось на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан в соответствии с требованиями Национального стандарта Республики Узбекистан «Надлежащая клиническая практика» (O‘z DSt 2765:2018) и принципами Хельсинкской декларации.

В исследование были включены 60 пациентов старше 18 лет с подтверждённым диагнозом «кандидоз кожи», находившиеся на амбулаторном и стационарном лечении и подписали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Пациенты были рандомизированы на две группы лечения по 30 человек. В исследовании пациенты получили местную терапию два раза в сутки и были распределены на две группы: группа исследуемого препарата Кандиго®; группа препарата сравнения Кандид®. Продолжительность терапии составляла 28±2 дней.

Оценка эффективности проводилась как клинически (характер и выраженность клинических явлений), так и лабораторными методами исследования (Микроскопический анализ (ПИФ), также ПЦР диагностика МикозоСкрин) после окончания лечения. В качестве первичной конечной точки определялось терапевтическое излечение (комбинация клинического и микологического излечения), характеризующееся снижением суммарного балла после лечения.

Лекарственное средство Кандиго® (клотримазол) производства Kusum Healthcare Pvt. Ltd., Индия, предназначено для этиотропного лечения грибковых поражений кожи, вызванных дрожжевыми грибами рода Candida. Клотримазол действует против грибков путем ингибирования синтеза эргостерола. Ингибирование синтеза эргостерола приводит к структурной и функциональной недостаточности цитоплазматической мембраны. Фармакокинетические исследования после наружного кожного применения показали, что клотримазол в минимальной степени всасывается из неповрежденной или воспаленной кожи в кровоток человека. Полученные пиковые концентрации клотримазола в сыворотке были ниже предела обнаружения 0,001 мкг/мл, что позволяет предположить, что местное применение клотримазола вряд ли приведет к измеримым системным эффектам или побочным эффектам.

В ходе клинического исследования пациенты проходили обследование в соответствии с протоколом на всех предусмотренных визитах. Перед включением в исследование проводилась оценка соответствия пациентов критериям включения и невключения. На визитах исследования выполнялись следующие процедуры: сбор жалоб и анамнеза; физикальное обследование; оценка клинических признаков дерматомикоза; микологическое исследование; оценка тяжести симптомов по установленной шкале; регистрация нежелательных явлений

(НЯ/СНЯ); учет сопутствующей терапии. Оценка клинического состояния пациентов проводилась на визитах 00-01 (день 01), 02 (день 14±2) и 03 (день 28±2).

Тяжесть дерматомикоза, вызванного Candida spp., оценивалась исследователем с использованием шкалы, включающей следующие признаки: эритема; шелушение; зуд; мацерация; жжение. Каждый признак оценивался по балльной системе в соответствии с протоколом исследования. Первичная конечная точка оценивалась на контрольном визите эффективности терапии на 4-й неделе исследования (после завершения лечения). Анализ динамики клинических признаков и симптомов у пациентов основной группы, получавших исследуемый препарат крем Кандиго® 1%, продемонстрировал выраженное улучшение клинического состояния кожного процесса в течение периода лечения (таблица 2).

Оценка проводилась на основании суммарного балла выраженности объективных признаков воспаления (эритема, мацерация, шелушение, наличие трещин) и субъективных симптомов (зуд, жжение/покалывание), определяемых по 4-балльной шкале. На исходном визите (визит 01) среднее значение суммарного балла составило 7,6±0,26, что соответствовало умеренно выраженному воспалительному процессу с наличием как объективных проявлений дерматомикоза, так и субъективных ощущений различной степени интенсивности. К визиту 02 (день 14±2) отмечалась выраженная положительная динамика с уменьшением клинической симптоматики, при этом среднее значение суммарного балла снизилось до 3,3±0,14, что свидетельствует о значительном регрессе воспалительных изменений кожи и снижении выраженности субъективных симптомов. К окончанию терапии (визит 03, день 28±2) наблюдалось дальнейшее клиническое улучшение: среднее значение суммарного балла составило 0,73±0,08, что соответствует минимальным остаточным проявлениям заболевания или их отсутствию у большинства пациентов.

Среднее снижение суммарного показателя от исходного уровня до завершения лечения составило 6,90±0,24 балла, что отражает выраженный терапевтический эффект исследуемого препарата. Анализ индивидуальных значений показал, что у всех пациентов основной группы отмечалась положительная динамика клинических проявлений, характеризующаяся регрессом эритемы, уменьшением мацерации и шелушения, снижением интенсивности зуда и жжения, а также эпителизацией поражённых участков кожи. Следует отметить, что к моменту завершения терапии у всех пациентов суммарная оценка тяжести клинических признаков не превышала 2 баллов, при этом выраженность отдельных симптомов не превышала 1 балла, что соответствует критериям клинического излечения, определённым в протоколе исследования. Полученные данные свидетельствуют о выраженной положительной динамике клинических проявлений дерматомикоза на фоне терапии препаратом Кандиго® и достижении клинического эффекта у всех пациентов к окончанию курса лечения.

Таблица 1.

Динамика признаков и симптомов у субъектов из основной группы, получавших исследуемый препарат крем Кандиго 1% производства Kusum Healthcare Pvt. Ltd., Индия

№ п/п	№ рандом.	Инициалы	Сумма баллов Визит 01	Сумма баллов Визит 02	Сумма баллов Визит 03	Изменение (Δ) от исх. уровня до визита 03
1.	002	ХШ	8	4	1	7
2.	003	ПМА	7	3	1	6
3.	004	ТЗ	9	5	1	8
4.	008	ЗГА	7	2	1	6
5.	009	СС	9	3	1	8
6.	013	УММ	6	3	1	5

7.	014	ЖАЧ	6	3	1	5
8.	015	ДМ	6	3	0	6
9.	019	ХЗЗ	9	4	1	8
10.	020	ММИ	6	3	0	6
11.	022	ХДБ	9	4	1	8
12.	023	БВ	7	2	0	7
13.	024	ИЗЮ	8	3	0	8
14.	027	АНТ	7	2	0	7
15.	028	ТМ	8	4	1	7
16.	032	РЖБ	7	3	1	6
17.	035	СБИ	6	3	1	5
18.	036	ФМ	8	3	1	7
19.	039	ЖФ	8	3	1	7
20.	040	ХХ	9	4	1	8
21.	042	ТАС	7	3	1	6
22.	043	НО	8	3	0	8
23.	046	ДЖС	7	4	1	6
24.	047	ТБЗ	9	4	1	8
25.	050	ЖНИ	9	4	1	8
26.	051	БАЯ	4	2	0	4
27.	054	БДБ	7	3	1	6
28.	055	ЖДА	8	3	0	8
29.	058	ПНА	11	4	1	10
30.	059	ТНС	9	4	1	8
M±m	-	-	7,6±0,26	3,3±0,14	0,73±0,08	6,90±0,24
p-value*	-	-	-	-	<0,01 (Визит 01 и Визит 03)	-

*Рассчитано с использованием парного t-критерия Стьюдента [95% ДИ].

Анализ динамики клинических признаков и симптомов у пациентов группы сравнения, получавших референтный препарат крем Кандид® 1%, также продемонстрировал выраженное улучшение клинического состояния кожного процесса в течение периода лечения (таблица 3). Оценка проводилась на основании суммарного балла выраженности объективных признаков воспаления (эритема, мацерация, шелушение, наличие трещин) и субъективных симптомов (зуд, жжение/покалывание), определяемых по 4-балльной шкале. На исходном визите (визит 01) среднее значение суммарного балла составило 7,5±0,28, что соответствует умеренной степени выраженности воспалительного процесса с наличием как объективных проявлений дерматомикоза, так и субъективных ощущений. К визиту 02 (день 14±2) отмечалась положительная динамика с уменьшением выраженности клинических проявлений, при этом среднее значение суммарного балла снизилось до 3,3±0,14, что свидетельствует о значительном регрессе воспалительных изменений и уменьшении субъективной симптоматики. К окончанию терапии (визит 03, день 28±2) наблюдалось дальнейшее улучшение клинического состояния: среднее значение суммарного балла составило 0,93±0,13, что соответствует минимальным остаточным проявлениям заболевания или их отсутствию у большинства пациентов. Среднее снижение суммарного показателя от исходного уровня до завершения лечения составило 6,53±0,21 балла, что указывает на выраженный клинический эффект референтного препарата. Анализ индивидуальных данных показал, что практически у всех пациентов группы сравнения отмечалась положительная динамика клинических проявлений, характеризующаяся уменьшением эритемы,

регрессом мацерации и шелушения, снижением интенсивности зуда и жжения, а также восстановлением целостности кожного покрова. К моменту завершения терапии у большинства пациентов суммарная оценка тяжести клинических признаков не превышала 2 баллов, при этом выраженность отдельных симптомов не превышала 1 балла, что соответствует критериям клинического излечения, определённым в протоколе исследования.

Таким образом, терапия препаратом Кандид® также сопровождалась выраженной положительной динамикой клинических проявлений дерматомикоза и достижением клинического эффекта у большинства пациентов к окончанию курса лечения.

Таблица 2.

Динамика признаков и симптомов у субъектов из группы сравнения, получавших референтный препарат крем Кандид 1%, производства Glenmark Pharmaceuticals, Ltd., Индия

№ п/п	№ рандом.	Инициалы	Сумма баллов Визит 01	Сумма баллов Визит 02	Сумма баллов Визит 03	Изменение (Δ) от исх. уровня до визита 03
1.	001	СЭС	6	3	1	5
2.	005	ГНА	6	2	0	6
3.	006	БСХ	7	4	1	6
4.	007	ВАИ	7	4	1	6
5.	010	ШЛШ	5	2	1	4
6.	011	ЯДА	6	3	1	5
7.	012	КХН	8	3	1	7
8.	016	ТПУ	7	3	0	7
9.	017	КФХ	8	5	2	6
10.	018	БЭ	8	4	1	7
11.	021	БШШ	8	3	1	7
12.	025	ЭИМ	7	3	1	6
13.	026	КД	5	2	0	5
14.	029	СХА	5	2	0	5
15.	030	НШ	7	3	1	6
16.	031	СЛ	7	2	0	7
17.	033	ХБ	8	4	1	7
18.	034	ШУТ	7	3	1	6
19.	037	АБ	7	3	1	6
20.	038	РС	6	2	0	6
21.	041	ТС	10	4	1	9
22.	044	МВА	11	6	3	8
23.	045	ХАГ	6	2	0	6
24.	048	ТДН	8	4	1	7
25.	049	ШГШ	9	4	1	8
26.	052	САШ	8	3	1	7
27.	053	ТББ	9	4	2	7
28.	056	ТУО	10	5	2	8
29.	057	ДММ	10	5	1	9
30.	060	ХТК	8	4	1	7
M±m	-	-	7,5±0,28	3,3±0,14	0,93±0,13	6,53±0,21
p-value*	-	-	-	-	<0,01 (Визит 01 и Визит 03)	-

*Рассчитано с использованием парного t-критерия Стьюдента [95% ДИ].

Сравнительный анализ доли пациентов, достигших терапевтического излечения (комбинации микологического и клинического излечения), продемонстрировал высокую эффективность как исследуемого препарата Кандиго®, так и референтного препарата Кандид® (таблица 3). Микологическое излечение, определяемое как отрицательный результат микроскопического исследования и отрицательный результат ПЦР, было достигнуто у всех пациентов обеих групп к моменту завершения терапии. После лечения положительные результаты микроскопии отсутствовали (0% в обеих группах), что свидетельствует о полной эрадикации возбудителя у всех включённых субъектов. Клиническое излечение, определяемое как суммарная оценка выраженности клинических признаков ≤ 2 баллов при отсутствии выраженности отдельных симптомов более 1 балла по 4-балльной шкале, было достигнуто у подавляющего большинства пациентов. В группе, получавшей Кандиго®, терапевтическое излечение было достигнуто у 100,0% (30/30) пациентов. В группе сравнения (Кандид®) терапевтическое излечение было достигнуто у 96,7% (29/30) пациентов. У 1 пациента суммарная оценка тяжести клинических проявлений составила 3 балла, что не соответствовало критериям клинического излечения, установленным протоколом исследования, несмотря на выраженную положительную динамику симптомов. Следует отметить, что данное отклонение носило минимальный характер и не сопровождалось клинически значимой персистенцией воспалительного процесса.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности обоих препаратов и сопоставимости их клинического действия при лечении дерматомикозов, вызванных грибами рода Candida.

Таблица 3.

Доля пациентов с терапевтическим излечением (микологическое и клиническое излечение)				
Группа	**Кандиго (n=30)**		**Кандид (n=30)**	
	Кол. пац.	**Доля в %**	**Кол. пац.**	**Доля в %**
Микроскопия + (до)	5	16,7%	9	30,0%
Микроскопия + (после)	0	0,0%	0	0,0%
ПЦР + (до)	30	100,0%	30	100,0%
ПЦР + (после)	0	0,0%	0	0,0%
Итоговая сумма баллов ≤ 2 (после)	30	100,0%	29	96,7%

Сравнительный анализ эффективности терапии проводился на основании оценки динамики суммарной выраженности клинических признаков дерматомикоза и субъективных симптомов у пациентов, получавших исследуемый препарат Кандиго® и референтный препарат Кандид® (таблица 4). Анализ изменения суммарного балла, отражающего выраженность объективных признаков воспаления (эритема, мацерация, шелушение, наличие трещин) и субъективных ощущений (зуд, жжение/покалывание), показал выраженную положительную динамику в обеих группах. В группе пациентов, получавших Кандиго®, среднее снижение суммарного показателя составило 6,90±0,24 балла, что свидетельствует о значительном регрессе воспалительных изменений кожи, уменьшении инфильтрации, гиперемии и десквамации, а также купировании субъективной симптоматики. В группе сравнения (Кандид®) среднее снижение составило 6,53±0,21 балла, что также указывает на выраженное уменьшение клинических проявлений дерматомикоза и восстановление структурной целостности кожного покрова. Межгрупповое сравнение величины снижения суммарного балла не выявило статистически значимых различий между группами (p=0,25), что указывает на сопоставимую степень регресса клинической симптоматики при применении обоих

препаратов. Дополнительно была проведена оценка доли пациентов, достигших клинического излечения, определяемого как суммарная оценка выраженности клинических признаков ≤ 2 баллов при отсутствии выраженных симптомов (не более 1 балла по каждому признаку).

В группе Кандиго® клиническое излечение было достигнуто у 100,0% (30/30) пациентов, тогда как в группе Кандид® – у 96,7% (29/30) пациентов. У одного пациента в группе сравнения суммарная оценка составила 3 балла, что не соответствовало критериям клинического излечения, несмотря на выраженную положительную динамику и минимальную остаточную симптоматику. Межгрупповые различия по доле пациентов, достигших клинического излечения, отсутствовали (p=1,00), что подтверждает сопоставимость клинической эффективности исследуемого и референтного препаратов.

Полученные данные подтверждают сопоставимую клиническую эффективность препаратов Кандиго® и Кандид® при лечении дерматомикозов, вызванных грибами рода Candida.

Таблица 4.

Сравнительный анализ эффективности терапии по итоговой сумме признаков и симптомов и доле пациентов, достигших конечную точку			
Показатель	**Кандиго 1% крем**	**Кандид 1% крем**	**p-value**
Δ Симптомов и признаков (суммарно)	6,90±0,24	6,53±0,21	0,25*
Доля пациентов с итоговой суммой баллов после лечения ≤ 2	100,0%	96,7%	1,00**

*Рассчитано с использованием двустороннего t-критерия Уэлча [95% ДИ].
**Рассчитано с использованием точного критерия Фишера.

В ходе клинического исследования оценка безопасности и переносимости терапии проводилась на основании динамики жизненно важных показателей, включая систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и температуру тела, а также регистрации нежелательных явлений. Контроль указанных показателей осуществлялся на исходном визите (визит 00-01) и после завершения курса терапии (визит 03). Анализ средних значений показал, что в обеих группах наблюдались незначительные колебания жизненно важных показателей, остававшиеся в пределах физиологической нормы. В группе пациентов, получавших Кандиго®, средние значения САД снизились с 116,0±1,95 мм рт. ст. до 112,3±1,90 мм рт. ст., тогда как в группе Кандид® – с 114,7±1,96 мм рт. ст. до 112,7±2,14 мм рт. ст. Данные изменения носили умеренный характер и не сопровождались клинически значимыми отклонениями. Показатели диастолического артериального давления также демонстрировали тенденцию к снижению: в группе Кандиго® – с 75,3±1,33 мм рт. ст. до 70,3±1,22 мм рт. ст., в группе Кандид® – с 74,0±1,49 мм рт. ст. до 71,3±1,50 мм рт. ст., без выхода за пределы референсных значений. Средняя частота сердечных сокращений в группе Кандиго® изменилась с 72,4±1,08 уд/мин до 71,33±0,92 уд/мин, а в группе Кандид® – с 73,2±0,94 уд/мин до 72,2±0,85 уд/мин, что также отражает отсутствие неблагоприятного влияния терапии на сердечно-сосудистую систему. Температура тела у пациентов обеих групп оставалась стабильной и составляла в среднем 36,5±0,01 °C до начала терапии и 36,6±0,01 °C после её завершения. Анализ индивидуальных значений (таблицы 10 и 11) не выявил клинически значимых отклонений жизненно важных показателей у отдельных пациентов, а наблюдаемые колебания носили физиологический характер.

В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления (НЯ) или серьёзного нежелательного явления (СНЯ). Случаев преждевременного прекращения терапии, связанных с непереносимостью препаратов, также не отмечено. Отсутствие клинически значимых изменений жизненно важных показателей в сочетании с отсутствием зарегистрированных

нежелательных явлений свидетельствует о благоприятном профиле безопасности как исследуемого препарата Кандиго®, так и препарата сравнения Кандид®. Наблюдаемая тенденция к умеренному снижению показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений, вероятно, связана с регрессом воспалительного процесса, уменьшением выраженности субъективных симптомов (зуда, жжения) и улучшением общего состояния пациентов. Полученные результаты демонстрируют, что терапия препаратами Кандиго® и Кандид® сопровождается выраженным терапевтическим эффектом (клинический + микологический эффекты), а также характеризуется благоприятным профилем безопасности/ переносимости.

Таким образом, в совокупности данные исследования свидетельствуют о сопоставимой эффективности исследуемого и референтного препаратов при лечении дерматомикозов, вызванных Candida spp., при их применении в рамках данного клинического исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л. Дерматовенерология. Москва. ГЭОТАР-медиа. 2020. 896с.
2. Кашкин П.Н., Шеклаков Н.Д. Руководство по медицинской микологии. Москва. Медицина. 1978. 328с.
3. Круглова Л.С., Майоров Р.Ю. Микозы кожи: вопросы эффективной терапии. Медицинский алфавит. 2022;1(27):24-28.
4. Свирщевская Е.В., Матушевская Е.В., Иванова М.А. Эпидемиология, лечение и профилактика поверхностных микозов. Медицинский совет. 2024;18(5):222-228.
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. Москва. БИНОМ. 2008. 480с.
6. Dabas Y, Xess I, Singh G, Pandey M. Molecular identification and antifungal susceptibility patterns of clinical dermatophytes following CLSI and EUCAST Quidelines. J Fungi. 2017;3:17.
7. Gupta AK, Foley KA, Versteeg SG. New antifungal agents and new formulations against dermatophytes. Mycopathologia. 2017;182(1-2):127-141.
8. Lass-Florl C, Steixner S. The changing epidemiology of fungal infections. Mol Aspects Med. 2023;94:101215.
9. Martinez-Rossi NM, Peres NTA, Martins MP. State of the art dermatophyte infections: epidemiology aspects, pathophysiology, and resistance mechanisms. J Fungi (Basel). 2021;7(8):629.
10. Moshizuki T, Tsuboi R, Iozumi K, Ishizaki S. Guidelines for the management of dermatomycosis. J Dermatol. 2020;47(12):1343-1373.
11. Petrucelli MF, Abreu MH, Cantelli BAM, Segura GG. Epidemiology and diagnostic perspectives of dermatophytoses. J Fungi. 2020;6:310.