

УДК 615.324

А.К. САДАНОВ, В.Э. БЕРЕЗИН, И.Р. КУЛМАГАМБЕТОВ, Л.П. ТРЕНОЖНИКОВА, А.С. БАЛГИМБАЕВА

РОЗЕОФУНГИН-АС, МАЗЬ 2% ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ *TINEA PEDIS* И *TINEA CORPORIS*: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО СЛЕПОГО ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ

Розеофунгин-АС, мазь 2% для наружного применения разработана для лечения микозов кожи разной этиологии, вызванных дерматофитными, дрожжеподобными и плесневыми грибами. Многоцентровое слепое проспективное рандомизированное исследование проводили в Республике Казахстан для сравнения терапевтической эффективности и безопасности препаратов «Розеофунгин-АС, мазь 2%» и «Клотримазол, крем 1%» при лечении *tinea pedis* и *tinea corporis*. Препараты применяли 2 раза в день в течение 28 дней. Лабораторные общеклинические и биохимические обследования пациентов проводили на 0, 14 и 28 дни исследования. Микологическое обследование включало микроскопические и культуральные исследования, которые проводились до лечения и на 28-30-й день после окончания лечения. В клиническое исследование III фазы входили 410 пациентов, включая 290 пациентов с *tinea pedis* и 120 пациентов с *tinea corporis*. Лечение препаратом «Розеофунгин-АС, мазь 2%» получали 310 пациентов, лечение препаратом «Клотримазол, крем 1%» – 100 пациентов. У больных обеих групп уже на 14 день уменьшалась выраженность субъективных и объективных проявлений. К 28 дню практически все клинические признаки патологического процесса отсутствовали. Совокупная клинико-микологическая эффективность препарата «Розеофунгин-АС, мазь 2%» составила 99,1%, препарата «Клотримазол, крем 1%» – 98,0%. Препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» проявил высокую эффективность при лечении грибковых инфекций *tinea pedis* и *tinea corporis*, вызванных возбудителями трихофитии (*Trichophyton rubrum*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*), микроспории (*Microsporum canis*, *M. gypseum*), кандидоза (*Candida albicans*, *Candida spp.*), плесневыми грибами (*Penicillium glaucum*). В исследовании не были зафиксированы аллергические реакции и индивидуальная непереносимость исследуемого и референтного препаратов. Препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» является эффективным антимикотическим средством, клинико-микологическая эффективность которого в терапии микозов кожи составляет 99,1%. Препарат имеет высокий уровень переносимости, безопасности и приемлемости.

Ключевые слова: антибиотик, розеофунгин, клотримазол, микозы кожи, рандомизированное исследование.

Введение

Грибковые инфекции эпидермиса широко распространены в мире и, по оценкам экспертов, поражают от 10% до 20% населения [1-5].

Лечение дерматомикозов проводится пероральными или местными противогрибковыми препаратами, в зависимости от степени и тяжести, места заражения и возбудителя [6]. Противогрибковые препараты на основе полиенов, азолов и аллиламинов считаются терапией первой линии для поверхностных дерматомикозов вследствие их высокой эффективности и низкой частоты системных побочных эффектов.

За последние десятилетия резко возросла не только заболеваемость поверхностными грибковыми инфекциями, но и резистентность грибов к противогрибковым средствам, применяемым в медицине [7-10]. Распространение дерматомикозов, появление

необычных возбудителей и рост устойчивости грибов привели к необходимости создания новых противогрибковых средств.

Относительно недавно, новый противогрибковый препарат Розеофунгин-АС, мазь 2% для местного применения [11] с широким спектром действия был зарегистрирован в Казахстане. Лекарственной субстанцией препарата является новый представитель класса полиенов – карбонил-конъюгированный пентаэновый антибиотик розеофунгин, в концентрации 0,5-12,5 мкг/мл подавляющий рост возбудителей поверхностных и глубоких микозов – трихофитии, микроспории, фавуса, кандидозов, криптококкоза, споротрихоза, хромомикоза, аспергиллеза и других возбудителей микозов человека [12]. Продуктом антибиотика является селекционированный штамм *Streptomyces roseoflavus* выделенный из почвы Казахстана [13]. В сравнительных исследованиях показано, что спектр противогрибковой активнос-

ти розеофунгина значительно шире, чем у других полиеновых антибиотиков, применяемых в медицинской практике: нистатина, амфотерицина В, леворина [14]. Антибиотик розеофунгин проявляет высокую активность не только против возбудителей кандидоза, но и против дерматофитов и плесневых грибов. Результаты доклинических исследований, а также 1 и 2 фаз клинических испытаний 2% мази Розеофунгин-АС показали высокий уровень переносимости, безопасности и приемлемости нового препарата [15].

Клотримазол, в связи с высоким стабильным лечебным эффектом, наблюдаемым в течение многих лет применения, широко используется в качестве референс-препарата для клинических испытаний новых противогрибковых средств для наружного применения: аморолфина [16], тербинафина [17-19], сертаконазола [20], бутенафина [21,22], кетоконазола [23,24], эберконазола [25], флуотримазола [26] и других. Клотримазол, 1% крем также успешно использовался нами в клинических исследованиях I и II фазы нового противогрибкового препарата Розеофунгин-АС, мазь 2% и был включен как референс-препарат в клинические испытания III фазы.

Нами проведено слепое проспективное сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование III фазы терапевтической эффективности и безопасности лекарственного средства Розеофунгин-АС, мазь 2% для наружного применения у пациентов с микозами кожи.

Методы исследования

Пациенты

Исследование проводили на популяции пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет с диагнозом: микоз кожи с поражением или без поражения придатков кожи. верифицированным клинически (площадь поражения не менее 1% и не более 2% от поверхности всей кожи) и микроскопически (определение гиф мицелия).

Критериями не включения являлись: прием любых противогрибковых препаратов в течение 2 недель до момента включения в исследование, наличие других сопутствующих кожных заболеваний, наличие врожденных или приобретенных иммунодефицитных состояний, нарушений жизненно важных органов, сопровождающиеся декомпенсацией их функций, наличие заболеваний центральной нервной системы, сердечная недостаточность, беременность и период лактации.

Исследование проводилось в условиях дневного стационара и амбулаторно на клинических базах «Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова».

Дизайн

Пациентов случайным образом распределяли в 2 группы:

1. Основная: лечение препаратом Розеофунгин – АС, мазь 2% для наружного применения производства ТОО «Промышленная микробиология», Казахстан.
2. Контрольная: лечение препаратом Клотримазол, крем 1% для наружного применения, производства GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Польша.

Исследование состояло из 2-х этапов, обозначенных как 1 и 2. 1 этап исследования включал клинический осмотр пациента, подписание информированного согласия, лабораторные исследования и рандомизацию.

2 этап включал лечение противогрибковыми препаратами, оценку состояния пациентов и нежелательных явлений, лабораторные исследования и статистическую обработку полученных данных. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, заложенными в Хельсинкской декларации, и в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и всеми применимыми нормативными требованиями. Национальный комитет по этике Республики Казахстан утвердил протокол исследования, соответствующие документы исследования и соответствующую информацию.

Лечение

Исследуемый лекарственный препарат Розеофунгин-АС, мазь 2% для наружного применения, по 20 г в тубах, производства ТОО «Промышленная микробиология» в качестве действующего вещества содержит полиеновый антибиотик розеофунгин. Основное фармакологическое свойство препарата Розеофунгин-АС, мазь 2% - противогрибковое, выявленное на общепринятых моделях.

В качестве референтного препарата использовали Клотримазол, крем 1% для наружного применения, по 20 г в тубах, производства GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Польша.

Лечение пациентов основной группы проводили исследуемым препаратом Розеофунгин-АС, мазь 2%, пациентов контрольной группы - референтным препаратом Клотримазол, крем 1%. Лечение проводили 2 раза в день в течение 28 дней. Препараты наносили на поверхность кожи тонким слоем, создавая равномерную пленку толщиной до 0,5 мм: утром под контролем врача-исследователя и вечером самостоятельно пациентом после гигиенической обработки без агрессивного воздействия.

Оценка состояния регистрировалась врачами-исследователями, что подтверждалось результатами клинико-лабораторных исследований и заключением врача-терапевта.

Эффективность и безопасность

Оценка терапевтической эффективности препаратов проводилась ежедневно врачом при утреннем нанесении препарата с помощью клинических, лабораторных и микологических анализов. Клиническое обследование включало объективную оценку состояния, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела, осмотр патологически измененного участка кожи, оценку возможных нежелательных/серьезных явлений в течение 2-х часов после нанесения препарата. Лабораторные общеклинические и биохимические обследования пациентов (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) проводились на 0, 14 и 28 дни исследования.

Микологическое обследование включало микроскопические (оценка наличия или отсутствия гиф мицелия, псевдомицелия) и культуральные (оценка наличия или отсутствия роста грибов) исследования, которые проводились до лечения (0 день) и на 28-30-й день после окончания лечения. Для микроскопических исследований патологический материал экспонировали в 10% растворе КОН и исследовали под микроскопом. Культуральная диагностика проводилась путем посева патологического материала на питательную среду Сабуро.

Контрольный осмотр пациента для оценки эффективности и переносимости лекарственного средства, нежелательных явлений или серьезных нежелательных явлений проводился после пос-

Таблица 1 - Оценка клинических признаков грибкового поражения

Исследуемый клинический признак	Метод оценки
Гиперемия	Выраженность: от бледно-розового до ярко-красного цвета
Инфильтрации	Выраженность: от незначительной до интенсивной (уплотнение)
Отечность	Выраженность: от незначительной до интенсивной
Шелушение	Выраженность: от отрубевидного до крупнопластинчатого
Папулы	Подсчет количества элементов
Везикулы	Подсчет количества элементов
Кожный зуд, жжение	Выраженность: от незначительного до интенсивного

Таблица 2 - Демографические характеристики пациентов

Характеристика	Основная группа (n=310)		Контрольная группа (n=100)	
	n	%	n	%
Пол				
Мужской	151	48,7	61	61,0
Женский	159	51,3	39	39,0
Место проживания				
Город	212	68,4	67	68,0
Село	98	31,6	33	33,0
Социальный статус				
Рабочие	129	41,6	38	38,0
Не работающие	124	40,0	37	37,0
Студенты	24	7,8	12	12,0
Служащие	33	10,6	13	13,0

Таблица 3 - Распределение пациентов по клиническому диагнозу

Характеристика	Основная группа (n=310)		Контрольная группа (n=100)	
	n	%	n	%
Диагноз				
Микоз туловища	91	29,3	29	29,0
Микоз стоп	219	70,7	71	71,0
Давность заболевания				
до 6 месяцев	205	66,1	64	64,0
6-12 месяцев	51	16,5	26	26,0
1-3 года	32	10,3	7	7,0
более 3-х лет	22	7,1	3	3,0

Таблица 4 - Виды грибов, выявленные у пациентов на этапе скрининга (в абсолютных числах и %)

Наименование возбудителя	Основная (n = 310)		Контрольная (n = 100)	
	abs	%	abs	%
Microsporum canis	5	1,6	1	1,0
Trichophyton rubrum	153	49,3	54	54,0
Trichophyton violaceum	2	0,6	0	0
Trichophyton tonsurans	2	0,6	0	0
Microsporum gypseum	1	0,3	0	0
Candida spp.	13	4,1	6	6,0
Candida albicans	105	33,8	27	27,0
Penicillium glaucum	1	0,3	0	0
Нет роста	28	9,0	12	12,0

Таблица 5 - Анализ эффективности лечения по клиническим признакам

Визит	Степень выраженности в баллах	Микоз стоп (n=290)		Микоз туловища (n=120)	
		Испытуемый препарат, % (n=219)	Контрольный препарат, % (n=71)	Испытуемый препарат, % (n=91)	Контрольный препарат, % (n=29)
«Кожный зуд»					
0 день	0	29,7	29,6	0	0
	1	31,9	31,0	31,8	34,5
	2	31,5	32,4	46,2	44,8
	3	6,9	7,0	22,0	20,7
14 день	0	91,3	77,5	83,5	82,7
	1	8,7	22,5	16,5	17,3
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
28 день	0	99,0	98,6	98,9	96,5
	1	1,0	1,4	1,1	3,5
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
«Гиперемия»					
0 день	0	0	0	0	0
	1	53,0	52,1	7,7	6,9
	2	45,6	46,5	24,2	24,1
	3	1,4	1,4	68,1	69
14 день	0	90,8	85,9	60,4	55,2
	1	6,9	9,9	27,5	31,0
	2	2,3	4,2	12,1	13,8
	3	0	0	0	0
28 день	0	100,0	100,0	100,0	100,0
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
«Шелушение»					
0 день	0	0	0	0	0
	1	10,1	9,8	31,8	34,5
	2	48,8	48,0	46,2	44,8
	3	41,0	42,2	22,0	20,7
14 день	0	61,6	48,0	49,4	48,3
	1	31,5	40,8	40,7	41,4
	2	6,9	11,2	9,9	10,3
	3	0	0	0	0
28 день	0	99,0	97,2	98,9	96,5
	1	1,0	2,8	1,1	3,5
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Критерии оценки:					
- улучшение (уменьшение выраженности объективных и субъективных показателей от 3 до 2 баллов и от 2 до 1 балла);					
- значительное улучшение (от 2 до 1 балла, 1 балл);					
- клиническое выздоровление (0 баллов).					

Таблица 6 – Микологическая эффективность лечения в обеих группах

Визит	Наличие гиф грибов	Микоз стоп (n=290)		Микоз туловища (n=120)	
		Испытуемый препарат, % (n=219)	Контрольный препарат, % (n=71)	Испытуемый препарат, % (n=91)	Контрольный препарат, % (n=29)
0 день	Не обнаружены	0	0	0	0
	Обнаружены гифы мицелия	100,0	100,0	100,0	100,0
14 день	Не обнаружены	100,0	97,2	98,9	96,5
	Обнаружены гифы мицелия	0	2,8	1,1	3,5
28 день	Не обнаружены	100,0	98,6	98,9	96,5
	Обнаружены гифы мицелия	0	1,4	1,1	3,5

ледного нанесения препарата с проведением визуальной оценки состояния пациента и кожного процесса, общеклинических и биохимических исследований.

Методы оценки клинических признаков грибкового поражения кожных покровов, характерных для каждой нозологии приведены в таблице 1.

Оценка эффективности в рамках исследования проводилась по первичным и вторичным конечным точкам. Критериями оценки эффективности являлись:

- первичные конечные точки: эрадикация возбудителя по результатам лабораторных исследований (отсутствие мицелия, псевдомицелия при микроскопии кожных чешуек);
- вторичные конечные точки: разрешение клинических признаков грибкового поражения во время лечения;
- частота регистрации и характер нежелательных/серьезных нежелательных явлений, оценка общего состояния пациента, в т.ч. психоэмоционального статуса;
- данные по безопасности.

Критериями оценки безопасности являлись - оценка общесоматического состояния пациентов в период исследования, отсутствие выраженной местной реакции, аллергических проявлений, отсутствие клинически значимых изменений температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений, определение формулы крови, частоты сердечных сокращений, определение формулы крови, определение уровня аминотрансфераз, общего белка, сахара крови, общего билирубина крови, общий анализ мочи.

Все данные, касающиеся терапии и обследования пациентов, вносились в Индивидуальную регистрационную форму пациента и дневники наблюдений.

Результаты исследований

Пациенты

Клиническое исследование III фазы терапевтической эффективности и безопасности лекарственного средства Розеофунгин-АС, мазь 2% для наружного применения у пациентов с микозами кожи проведено в период с 31.03.2016 года по 30.12. 2016 года. В исследовании участвовали 410 человек, из них группа с диагнозом *tinea pedis* включала 290 пациентов, с диагнозом *tinea corporis* - 120 пациентов.

Основная группа, в которой проводилось лечение препаратом Розеофунгин-АС, мазь 2% включала 310 пациентов, контрольная группа, в которой лечение проводилось препаратом Клотримазол, крем 1% включала 100 пациентов. Демографические характеристики пациентов, намеревающихся лечиться, приведены в таблице 2.

В исследование было включено 212 мужчин и 198 женщин, мужчин в контрольной группе было на 12,3% больше, чем в основной, однако данная разница не имеет существенного значения, т.к. грибковые заболевания кожи встречаются как у мужчин, так и у женщин одинаково часто [27,28]. Средний возраст испытуемых составил 38,0±7,7 лет и 37,5±8,5 лет в основной и контрольной группах, соответственно.

Клинические характеристики пациентов приведены в таблице 3. Не было зарегистрировано разницы между испытуемой и контрольной группами по распределению пациентов в зависимости от клинического диагноза. Большинство пациентов как в основной (72,9%), так и в контрольной группе (87,0%) имели в анамнезе нарушения личной гигиены в результате использования обесчищенной обуви при посещении общественных саун, бассейнов, спорт залов и т.д., в остальных случаях испытуемые затруднялись в указании конкретной причины своего заболевания.

Получить рост возбудителя удалось в 91% случаев в основной группе и в 88% - в контрольной группе, что сопоставимо с литературными данными [16]. Результаты культуральных исследований представлены в таблице 4. Основными выявленными возбудителями в обеих группах являлись *Trichophyton rubrum* (49,3-54,0%) и *Candida albicans* (33,8-27,0%). С частотой встречаемости более 1% были представлены *Candida spp.* (4,1-6,0%) и *Microsporum canis* (1,6-1,0%), остальные возбудители составляли менее 1% (*Trichophyton violarum*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum gypseum*, *Penicillium glaucum*). По результатам микологических исследований диагноз грибкового поражения кожи был подтвержден в 100% случаев на основании обнаружения мицелия и спор в кожных чешуйках с очагов поражения как в основной, так и в контрольной группах.

Эффективность и безопасность

Объективные признаки (гиперемия, шелушение) отмечались у каждого испытуемого в обеих группах. Остальные клинические проявления: отечность, инфильтрация, папулезные, везикулезные элементы отмечались в единичных случаях и дальнейшему анализу не подвергались. Из субъективных признаков патогномичным являлся кожный зуд разной интенсивности, который отмечался в большинстве случаев (79%) - как в основной, так и в контрольной группах.

В основной группе количество пациентов с *tinea corporis* и больных с *tinea pedis* (как с поражением, так и без поражения ногтевых пластинок) составило 91 и 219 соответственно, в контрольной группе – 29 и 71.

У большинства пациентов основной группы (n=91) с *tinea corporis*

отмечалось хроническое течение (81 больной), у 10 – острое течение. Субъективные признаки характеризовались наличием зуда различной интенсивности (у всех больных), жжением (9 больных). В контрольной группе (n=29) у одного пациента отмечалось острое течение, еще у одного – подострое течение, у остальных процесс был хроническим. Субъективно зуд различной интенсивности отмечался у всех больных, чувство жжения – у 2 больных. У пациентов основной группы (n=219) с *tinea pedis* преимущественно встречалась сквамозно-гиперкератотическая форма поражения у 199 человек (90,8%), у 20 пациентов наблюдалась интертригинозная форма поражения. У большинства больных с *tinea pedis* отмечалось хроническое течение (180 пациентов), у 9 – острое течение, у 30 – подострое течение. У 154 (70,3%) больных отмечался зуд в очагах поражения различной интенсивности. У пациентов контрольной группы (n=71) процесс был представлен сквамозной формой, гиперемия была не выраженной у 65 пациентов и интертригинозной – у 6 пациентов. По течению кожного процесса преобладали больные с хроническим течением заболевания (69 больных). У 2 больных отмечалось острое течение заболевания. Субъективно зуд различной интенсивности отмечался у 50 больных.

Эффективность и скорость лечения микоза находилась в зависимости от активности процесса (выраженности гиперемии кожи, инфильтрации, наличия шелушения и т.д.). Контрольными точками, являющимися наиболее достоверными, были визиты на 14 и 28 день.

На фоне лечения у больных обеих групп уже на 14 день уменьшалась выраженность как субъективных, так и объективных проявлений. К 28 дню практически все клинические признаки патологического процесса отсутствовали.

Такой признак как «чувство жжения», отмечающийся у 9 испытуемых из 91 в основной группе и в контрольной группе у двоих из 29 с *tinea corporis* исчезал уже на первой неделе терапии, как в основной, так и в контрольной группе.

Клинический симптом «инфильтрация» наблюдался только у 1 пациента из основной группы с *tinea pedis*, который исчезал уже на следующий день и дальнейший статистический анализ данного признака не проводился.

Клинические проявления *tinea corporis* в виде отечности, наличия папуло-везикулезных элементов по периферии очагов наблюдались в единичных случаях и исчезали полностью на 2-3-й дни наружной терапии как в основной, так и в контрольной группах. В итоге дальнейший статистический анализ проводился для следующих клинических признаков: кожный зуд, гиперемия и шелушение (таблица 5).

В период 2 контрольного визита наблюдалось полное отсутствие выраженности кожного зуда в 3 и 2 балла в обеих группах. Незначительный кожный зуд в 1 балл наблюдался в 8,7% случаев, отсутствовал полностью в 91,3% случаев в основной группе и в 22,5% и 77,5%, соответственно, в контрольной группе с *tinea pedis*. На 28 день терапии (3 визит) в основной группе больных с *tinea pedis* у 2 пациентов (1%), а в контрольной группе у 1 пациента (1,4%) продолжал сохраняться незначительный зуд. В группах с *tinea corporis* кожный зуд на 14 день - в 16,5% случаев был выражен незначительно и отсутствовал полностью в 83,5% случаев в основной группе и составлял 17,3% и 82,7%, соответственно, в контрольной группе. В день третьего конт-

рольного визита в испытуемой группе жалобы на незначительный кожный зуд (1 балл) предъявлялись 1 пациентом (1,1%) и в контрольной группе незначительный зуд также продолжал отмечаться у 1 пациента (3,5%).

Таким образом, полное купирование зуда отмечалось у 98,9% пациентов, леченых препаратом Розеофунгин-АС, мазь 2% и у 97,5% - препаратом Клотримазол, крем 1%.

Уменьшение такого клинического признака как гиперемия в основной и контрольной группах было идентичным. К 3-му визиту (28 день) гиперемии не отмечалось в 100% случаев в обеих группах.

В начале терапии шелушение в разной степени интенсивности фиксировалось у всех пациентов с *tinea pedis*, на момент 2-го визита наблюдается полное отсутствие данного признака в 3 балла в обеих группах, шелушение в 2 балла наблюдалось у 6,9%-9,9% пациентов в основной группе и 10,3%-11,2% в контрольной. На 28 день терапии (3 визит) в основной группе пациентов шелушение не отмечалось у 217 (99%) респондентов, а в контрольной группе - у 70 испытуемых (98,6%).

У пациентов с *tinea corporis* на момент 2-го визита - в 40,7% случаев отмечалось незначительное шелушение (1 балл) и отсутствовало полностью в 49,4% случаев в основной группе; эти показатели составляли 41,4% и 48,3%, соответственно, в контрольной группе. В день 3 контрольного визита шелушение в 1 балл наблюдалось у 1 испытуемого (1,1%) в основной группе, в контрольной группе также у 1 пациента (3,5%).

В общем, шелушение в патологических очагах разрешалось в 98,1% случаев в основной группе и в 97,7% - в контрольной.

Таким образом, клиническое выздоровление отмечалось в основной группе в 99% случаев и в контрольной – в 98,4%.

Результаты клинических осмотров дополнялись результатами микроскопических исследований (таблица 6).

На этапе скрининга у всех больных обеих групп результаты микроскопических анализов были положительными. Санация очагов поражения отмечалась у большинства пациентов уже на момент 2 визита. К третьему визиту микологическая эффективность составляла 100% у пациентов с *tinea pedis* в основной группе, 98,6% - в контрольной группе; у пациентов с *tinea corporis* микологическая эффективность была равна 98,9% в основной группе и 96,5% - в контрольной группе.

У 3 испытуемых (1 - с *tinea corporis* из основной группы, 1 – с *tinea corporis* и 1 – с *tinea pedis* из контрольной группы) отмечалось улучшение в динамике кожного процесса, а именно отсутствие гиперемии и значительное уменьшение шелушения и зуда в очагах поражения, однако контрольные анализы при микроскопическом исследовании оставались положительными на 14 и 28 день исследования.

Санация микологического процесса была достигнута в 99,3% случаев при терапии препаратом Розеофунгин-АС, мазь 2% и 97,7% - при лечении референс-препаратом Клотримазол, 1% крем.

В целом, была отмечена высокая совокупная клинко-микологическая эффективность препарата Розеофунгин-АС, мазь 2%, которая составила 99,1% в сравнении с использованием препарата Клотримазол, 1% крем (98,0%).

В исследовании не были зафиксированы аллергические реакции (крапивница или аллергический дерматит) и индивидуальная непереносимость исследуемого и референтного препаратов.

Обсуждение

Результаты клинического исследования III фазы показывают, что лекарственное средство Розеофунгин-АС, мазь 2% для наружного применения может быть рекомендовано как самостоятельный эффективный и безопасный метод наружной терапии микозов кожи, так и в комплексной терапии микозов кожи с поражением придатков кожи.

Ограниченное количество противогрибковых препаратов, доступных для лечения грибковых инфекций, мультирезистентность грибов и побочные эффекты лекарственных средств являются основными препятствиями для лечения грибковых инфекций. Поэтому, необходима постоянная разработка новых противогрибковых препаратов для клинической терапии [29-32]. За последнее десятилетие были разработаны новые составы противогрибковых средств, новые производные существующих классов препаратов и новые классы препаратов, что вселяет надежду на эффективную борьбу с грибковыми заболеваниями. Клинические испытания противогрибковых препаратов показывают, что их эффективность значительно варьирует. Анализ 129 клинических исследований с 18 086 участниками показали широкий спектр различных сравнений, причем азолы составляли большинство в этих испытаниях [2]. Различные местные противогрибковые средства, включающие азолы, аллиламины, бутенафин, циклопирокс, толнафтат и аморолфин проявляют эффект против *тinea pedis* что подтверждается мета-анализом клинических испытаний [32]. В 65 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием 14 различных противогрибковых препаратов местного применения установлено, что бутенафин и тербинафин превосходят по эффективности клотримазол, оксиконазол и сертаконазол. Мета-анализ 11 рандомизированных исследований показал, что лечение тербинафином или нафтифином дает более высокую скорость излечения, чем лечение азолами [33].

Новые противогрибковые препараты на основе новых лекарственных субстанций сравнительно недавно одобрены для лечения микозов кожи и её придатков. Азол нового поколения - луликоназол, обладает фунгицидным действием против видов *Trichophyton*, сравнимым или более выраженным, чем у тербинафина [34]. Новый препарат на основе нитрата эберконазола также показал свою эффективность для лечения *тinea pedis* [35]. Новый противогрибковый препарат таваборол используется для местного лечения онихомикоза, вызванного *T. rubrum* и *T. mentagrophytes* [36]. Однако, его однократное ежедневное применение рекомендуется в течение 48 недель. Этот препарат, как и луликанозол, относится к категории дорогих лекарств [37,38], что может привести к проблемам с лечением в условиях ограниченных ресурсов и может предрасполагать к развитию резистентности.

Несмотря на сведения о клинических испытаниях противогрибковых средств, разработанных на основе азолов и оксаборолов, данные о введении в терапию препаратов на основе новых полиеновых антибиотиков отсутствуют, хотя они обладают высокой эффективностью и медленным развитием к ним резистентности. Известные полиеновые антибиотики имеют широкий спектр действия, но не обладают активностью против дерматофитных грибов, что ограничивает их местное применение при ле-

чении дерматомикозов [39]. Полиеновый антибиотик розеофунгин из группы карбонил-кьюгированных пентаенов преодолевает этот недостаток, так как проявляет активность не только против *Candida*, но и против дерматофитов - *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, а также против плесневых грибов родов *Penicillium*, *Fusarium*, *Aspergillus* и других патогенных грибов. Используя это необычное для полиенов свойство нами разработано новое лекарственное средство Розеофунгин-АС, мазь 2% широкого спектра действия для лечения дерматомикозов различной этиологии. Выпуск данного лекарственного средства начат в Республике Казахстан на базе ТОО «Промышленная микробиология».

В исследовании терапевтической эффективности нового противогрибкового препарата Розеофунгин-АС, мазь 2% для наружного применения (3 фаза) были включены 410 пациентов с подтвержденным диагнозом: *тinea pedis* с поражением или без поражения придатков кожи и *тinea corporis*.

К концу терапии положительная динамика клинических показателей была более выражена в группе пациентов, получавших лечение испытуемым препаратом. Препарат Розеофунгин-АС, мазь 2% проявил терапевтическую эффективность при лечении *тinea pedis* и *тinea corporis*, вызванных возбудителями трихофитии (*Trichophyton rubrum*, *T. violarum*, *T. tonsurans*), микроспории (*Microsporum canis*, *M. gypseum*), кандидоза (*Candida albicans*, *Candida spp.*), плесневыми грибами (*Penicillium glaucum*). При общей оценке эффективности лечения установлен высокий эффект терапии лекарственного средства Розеофунгин-АС, мазь 2% у пациентов с микозами кожи в сравнении с лекарственным средством Клотримазол, крем 1% – 99,1% и 98%, соответственно. Результаты статистического анализа лабораторных данных свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния исследуемых препаратов на показатели общего анализа мочи и крови, а также биохимических показателей сыворотки крови, что свидетельствует о хорошей переносимости исследуемых показателей. Локальных и системных нежелательных явлений при применении испытуемого препарата, равно как и контрольного отмечено не было.

Дополнительные факторы, такие как стоимость, легкая доступность, частота и простота применения, значительно влияют на востребованность противогрибковых агентов. При использовании препарата Розеофунгин-АС, мази 2% пациенты отмечали простоту и удобство применения, отсутствие неприятных запахов, что достаточно важно для наружной терапии, особенно в условиях амбулаторного лечения.

Розеофунгин-АС, мазь 2% для наружного применения обладает достаточно высоким уровнем переносимости, безопасности и приемлемости и может быть новым методом терапии микозов кожи с поражением придатков кожи.

Выражение признательности. Мы благодарны пациентам за их участие в данном исследовании. Мы благодарны персоналу медицинских учреждений, который принимал участие в выполнении клинических и лабораторных работ. Мы благодарим национальные регулирующие органы Республики Казахстан и членов национального комитета по этике за то, что они позволили провести исследование и организовали его.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008; 51:2–15.
- 2 El-Gohary M, Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (8):CD009992.
- 3 Pappas PG, Kauffman CA, Andes Det al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4):1-50.
4. Czaika VA. Superficial dermatomycoses worldwide: multinational treatment experience. *Mycoses* 2008; 51(4):1–3.
- 4 Gauthier GM, Kellner NP. Crossover fungal pathogens, the biology and pathogenesis of fungi capable of crossing kingdoms to infect plants and humans. *Fungal Genet Biol* 2013; 8:1–12.
- 5 Rotta I, Sanchez A, Gonçalves PR et al. Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: A systematic review. *Br J Dermatol* 2012; 166:927-33.
- 6 Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA et al. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates, Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49:396–9.
- 7 Bremner JB, Ambrus JI, Samosom S. Dual action-based approaches to antibacterial agents. *Curr. Med Chem* 2007; 14:1459–77.
- 8 Kaufman G. Antibiotics, mode of action and mechanisms of resistance. *Nurs Stand* 2011; 25:49–55.
- 9 Vandeputte P, Selene F, Coste AT. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *Int J Microbiol* 2012; 713687. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/713687>.
- 10 Пат. РК №31491. Лекарственное средство с противогрибковой и антивирусной активностью в виде мази и способ его получения / А.К. Саданов, В.Э.Березин, А.С.Балгимбаева, Л.П. Треножникова.; опубл.15.09.2016, Бюл. №11.
- 11 Sadanov AK, Trenzhenikova LP, Balgimbayeva AS, Baimakhanova B.B. Physicochemical and biological properties of the antifungal polyene antibiotic roseofungin // Abstracts of the 6-th Congress of European Microbiologists. – Maastricht (The Netherlands), 2015. – P.2172
- 12 Пат. РК № 31866. Штамм *Streptomyces roseoflavus* v. *roseofungini* AS-20.14 - высокоактивный производственно ценный продуцент полиенового антибиотика розеофунгин / А.К. Саданов, В.Э.Березин, Л.П. Треножникова, А.С.Балгимбаева.; опубл. 28.02.2017, Бюл. №4.
- 13 Вайнштейн В.А., Аравийский П.А., Саложникова С.М., Аптер Ю.М. Местная лекарственная форма на основе антибиотика розеофунгина // Матер. III Всесоюзного семинара «Актуальные направления в технологии получения антибиотиков и других биологически активных соединений микробного происхождения». – Степногорск. – 1991. – С. 7.
- 14 Саданов А.К., Балгимбаева А.С., Треножникова Л.П., Ултанбекова Г.Д., Березин В.Э., Кулмагамбетов И.Р., Нурманбетова Ф.Н. Исследование терапевтической эффективности и безопасности нового лекарственного средства Розеофунгин-АС, мазь 2% для наружного применения // Матер. Российско-китайского конгресса по медицинской микробиологии, эпидемиологии и клинической микологии (Кашкинские чтения). – Санкт-Петербург, 2017. – С.177-179.
- 15 Banerjee M, Ghosh AK, Basak Set al. Comparative evaluation of effectivity and safety of topical amorolfine and clotrimazole in the treatment of tinea corporis. *Indian J Dermatol* 2011; 56(6):657–62.
- 16 Schopf R, Hettler O, Brautigam Met al. Efficacy and tolerability of terbinafine 1% topical solution used for 1 week compared with 4 weeks clotrimazole 1% topical solution in the treatment of interdigital tinea pedis: a randomized, double-blind, multi-centre, 8-week clinical trial. *Mycoses* 1999; 42(5-6):415–20.
- 17 Patel A, Brookman SD, Bullen MU et al. Topical treatment of interdigital tinea pedis: terbinafine compared with clotrimazole. *Australas J Dermatol* 1999; 40(4):197–00.
- 18 Evans EG, Dodman B, Williamson DM et al. A comparison of terbinafine (Lamisil) 1% cream given for one week with clotrimazole (Canesten) 1% cream given for four weeks, in the treatment of tinea pedis. *Br J Dermatol* 1994; 130(43):12–4.
- 19 Khan HS, Dudhgaonkar S, Bende MM et al. Comparison of efficacy, safety and cost-effectiveness of clotrimazole 1% cream and sertaconazole 2% cream in patients suffering from of mild to moderate tinea corporis, attending tertiary care hospital out-patient department: a randomized, open-labeled, comparative, parallel group trial. *IJBCP* 2015; 4(1):75–81.
- 20 Singal, Pandhi D, Agrawal Set al. Comparative efficacy of topical 1% butenafine and 1% clotrimazole in tinea cruris and tinea corporis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatol Treat* 2005; 16(5-6):331–5.
- 21 Ramam M, Prasad HR, Manchanda Yet al. Randomised controlled trial of topical butenafine in tinea cruris and tinea corporis // *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69(2):154–8.
- 22 Suschka S, Fladung B, Merk HF. Clinical comparison of the efficacy and tolerability of once daily Canesten with twice daily Nizoral (clotrimazole 1% cream vs. ketoconazole 2% cream) during a 28-day topical treatment of interdigital tinea pedis. *Mycoses* 2002; 45(3-4):91–6.
- 23 Balwada RP, Jain VK, Dayal S. A double-blind comparison of 2% ketoconazole and 1% clotrimazole in the treatment of pityriasis versicolor. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1996; 62(5):298–00.
- 24 Palacio A., Ortiz FJ, Perez Aet al. A double-blind randomized comparative trial: eberconazole 1% cream versus clotrimazole 1% cream twice daily in *Candida* and dermatophyte skin infections. *Mycoses* 2001; 44(5):173–80.
- 25 Binet O, Soto-Melo J, Delgadillo Jet al. Flutrimazole 1% dermal cream in the treatment of dermatomycoses: a randomized, multicentre, double-blind, comparative clinical trial with 1% clotrimazole cream. *Flutrimazole Study Group. Mycoses* 1994; 37(11-12):455–9.
- 26 Nandedkar-Thomas MA, Scher RK. An update in disorders of the nails. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(5):877–87.
- 27 Neji S, Makni F, Cheikhrouhou Fet al. Epidemiology of dermatophytoses in Sfax, Tunisia. *Mycoses* 2009; 52(6):534–8.
- 28 Tang H, Zheng C, Lv Jet al. Synthesis and antifungal activities in vitro of novel pyrazino [2,1-a] isoquinolin derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 3:979–82.
- 29 Sahni K, Singh S, Dogra S. Newer topical treatments in skin and nail dermatophyte infections. *Indian Dermatol Online J* 2018; 9:149-58.
- 30 Sahoo AK, Rahul Mahajan R Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. *Indian Dermatol Online J* 2016; 7(2):77–86.
- 31 Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF et al. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: A mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol* 2013; 149:341–9.
- 32 Haedersdal M, Sveigaard E. Systematic treatment of tinea pedis – Evidence for treatment? A result of a Cochrane review. *Ugeskr Laeger* 2003; 165:1436–8.
- 33 Gupta AK, Foley KA, Versteeg SG. New Antifungal Agents and New Formulations Against Dermatophytes. *Mycopathologia* 2017; 182:127–41.
- 34 Choudhary SV, Aghi T, Bisati S. Efficacy and safety of terbinafine hydrochloride 1% cream vs eberconazole nitrate 1% cream in localised tinea corporis and tinea cruris. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5:128.
- 35 Zane LT, Chanda S, Coronado D, Del Rosso J. Antifungal agents for onychomycosis: New treatment strategies to improve safety. *Dermatol Online J* 2016;22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27136621>.
- 36 Jinna S, Finch J. Spotlight on tavaborole for the treatment of onychomycosis. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:6185–90.
- 37 Saunders J, Maki K, Koski Ret al. Tavaborole, Efinaconazole, and Luliconazole: Three New Antimycotic Agents for the Treatment of Dermatophytic Fungi. *J Pharm Pract* 2016; 30(6):621–30.
- 38 Kalra MG, Higgins KE, Kinney BS. Intertrigo and secondary skin infections. *Am Fam Physician*. 2014; 89(7):569–73.

SPISOK LITERATURY

- 1 Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008; 51:2–15.
- 2 El-Gohary M, Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

2014; (8):CD009992.

3 Pappas PG, Kauffman CA, Andes Det al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4):1-50.

4. Czaika VA. Superficial dermatomycoses worldwide: multinational treatment experience. *Mycoses* 2008; 51(4):1-3.

4 Gauthier GM, Keller NP. Crossover fungal pathogens, the biology and pathogenesis of fungi capable of crossing kingdoms to infect plants and humans. *Fungal Genet Biol* 2013; 8:1-12.

5 Rotta I, Sanchez A, Gonçaves PRet al. Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: A systematic review. *Br J Dermatol* 2012; 166:927-33.

6 Pfaller MA, Moet GJ, Messer SAet al. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates, Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49:396-9.

7 Bremner JB, Ambrus JI, Samosom S. Dual action-based approaches to antibacterial agents. *Curr. Med Chem* 2007; 14:1459-77.

8 Kaufman G. Antibiotics, mode of action and mechanisms of resistance. *Nurs Stand* 2011; 25:49-55.

9 Vandeputte P, Selene F, Coste AT. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *Int J Microbiol* 2012; 713687. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/713687>.

10 Pat. RK №31491. Lekarstvennoe sredstvo s protivogribovoj i antivirusnoj aktivnost'yu v vide mazi i sposob ego polucheniya / A.K. Sadanov, V.E.Berezin, A.S.Balgimbaeva, L.P. Trenozhnikova.; opubl.15.09.2016, Byul. №11.

11 Sadanov AK, Trenozhnikova LP, Balgimbayeva AS, Baimakhanova B.B. Physicochemical and biological properties of the antifungal polyene antibiotic roseofungin // Abstracts of the 6-th Congress of European Microbiologists. – Maastricht (The Netherlands), 2015. – R.2172

12 Pat. RK № 31866. SHTamm Streptomyces roseoflavus v. roseofungini AS-20.14 - vysokoaktivnyj proizvodstvenno cennyj producent polienovogo antibiotika rozeofungin / A.K. Sadanov, V.E.Berezin, L.P. Trenozhnikova, A.S.Balgimbaeva.; opubl. 28.02.2017, Byul. №4.

13 Vajnshtejn V.A., Aravijksij R.A., Sapozhnikova S.M., Apter YU.M. Mestnaya lekarstvennaya forma na osnove antibiotika rozeofungina // Mater. III Vsesoyuznogo seminara «Aktual'nye napravleniya v tekhnologii polucheniya antibiotikov i drugih biologicheskii aktivnykh soedinenij mikrobnogo proiskhozhdeniya». – Stepnogorsk. – 1991. – S. 7.

14 Sadanov A.K., Balgimbaeva A.S., Trenozhnikova L.P., Ultanbekova G.D., Berezin V.E., Kulmagambetov I.R., Nurmanbetova F.N. Issledovanie terapevricheskoj effektivnosti i bezopasnosti novogo lekarstvennogo sredstva Rozeofungin-AS, maz' 2% dlya naruzhnogo primeneniya // Mater. Rossijsko-kitajskogo kongressa po medicinskoj mikrobiologii, epidemiologii i klinicheskoj mikologii (Kashkinskie chteniya). – Sankt-Peterburg, 2017. – S.177-179.

15 Banerjee M, Ghosh AK, Basak Set al. Comparative evaluation of effectivity and safety of topical amorolfine and clotrimazole in the treatment of tinea corporis. *Indian J Dermatol* 2011; 56(6):657-62.

16 Schopf R, Hettler O, Brautigam Met al. Efficacy and tolerability of terbinafine 1% topical solution used for 1 week compared with 4 weeks clotrimazole 1% topical solution in the treatment of interdigital tinea pedis: a randomized, double-blind, multi-centre, 8-week clinical trial. *Mycoses* 1999; 42(5-6):415-20.

17 Patel A, Brookman SD, Bullen MUet al. Topical treatment of interdigital tinea pedis: terbinafine compared with clotrimazole. *Australas J Dermatol* 1999; 40(4):197-00.

18 Evans EG, Dodman B, Williamson DM et al. A comparison of terbinafine (Lamisil) 1% cream given for one week with clotrimazole (Canesten) 1% cream given for four weeks, in the treatment of tinea pedis. *Br J Dermatol* 1994; 130(43):12-4.

19 Khan HS, Dudhgaonkar S, Bende Mmet al. Comparison of efficacy, safety and cost-effectiveness of clotrimazole 1% cream and sertaconazole 2% cream in patients suffering from mild to moderate tinea corporis, attending tertiary care hospital out-patient department: a randomized, open-labeled, comparative, parallel group trial. *IJBCP* 2015; 4(1):75-81.

20 Singal, Pandhi D, Agrawal Set al. Comparative efficacy of topical 1% butenafine and 1% clotrimazole in tinea cruris and tinea corporis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatolog Treat* 2005; 16(5-6):331-5.

21 Ramam M, Prasad HR, Manchanda Yet al. Randomised controlled trial of topical butenafine in tinea cruris and tinea corporis // *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69(2):154-8.

22 Suschka S, Fladung B, Merk HF. Clinical comparison of the efficacy and tolerability of once daily Canesten with twice daily Nizoral (clotrimazole 1% cream vs. ketoconazole 2% cream) during a 28-day topical treatment of interdigital tinea pedis. *Mycoses* 2002; 45(3-4):91-6.

23 Balwada RP, Jain VK, Dayal S. A double-blind comparison of 2% ketoconazole and 1% clotrimazole in the treatment of pityriasis versicolor. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1996; 62(5):298-00.

24 Palacio A., Ortiz FJ, Perez Aet al. A double-blind randomized comparative trial: eberconazole 1% cream versus clotrimazole 1% cream twice daily in *Candida* and dermatophyte skin infections. *Mycoses* 2001; 44(5):173-80.

25 Binet O, Soto-Melo J, Delgadoillo Jet al. Flutrimazole 1% dermal cream in the treatment of dermatomycoses: a randomized, multicentre, double-blind, comparative clinical trial with 1% clotrimazole cream. *Flutrimazole Study Group. Mycoses* 1994; 37(11-12):455-9.

26 Nandedkar-Thomas MA, Scher RK. An update in disorders of the nails. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(5):877-87.

27 Neji S, Makni F, Cheikhrouhou Fet al. Epidemiology of dermatophytoses in Sfax, Tunisia. *Mycoses* 2009; 52(6):534-8.

28 Tang H, Zheng C, Lv Jet al. Synthesis and antifungal activities in vitro of novel pyrazino [2,1-a] isoquinolin derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 3:979-82.

29 Sahni K, Singh S, Dogra S. Newer topical treatments in skin and nail dermatophyte infections. *Indian Dermatol Online J* 2018; 9:149-58.

30 Sahoo AK, Rahul Mahajan R Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. *Indian Dermatol Online J* 2016; 7(2):77-86.

31 Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MFet al. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: A mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol* 2013; 149:341-9.

32 Haedersdal M, Svejgaard E. Systematic treatment of tinea pedis – Evidence for treatment? A result of a Cochrane review. *Ugeskr Laeger* 2003; 165:1436-8.

33 Gupta AK, Foley KA, Versteeg SG. New Antifungal Agents and New Formulations Against Dermatophytes. *Mycopathologia* 2017; 182:127-41.

34 Choudhary SV, Aghi T, Bisati S. Efficacy and safety of terbinafine hydrochloride 1% cream vs eberconazole nitrate 1% cream in localised tinea corporis and tinea cruris. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5:128.

35 Zane LT, Chanda S, Coronado D, Del Rosso J. Antifungal agents for onychomycosis: New treatment strategies to improve safety. *Dermatol Online J* 2016;22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27136621>.

36 Jinna S, Finch J. Spotlight on tavaborole for the treatment of onychomycosis. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:6185-90.

37 Saunders J, Maki K, Koski Ret al. Tavaborole, Efinaconazole, and Luliconazole: Three New Antimycotic Agents for the Treatment of Dermatophytic Fungi. *J Pharm Pract* 2016; 30(6):621-30.

38 Kalra MG, Higgins KE, Kinney BS. Intertrigo and secondary skin infections. *Am Fam Physician.* 2014; 89(7):569-73.

А.К. Саданов, В.Э. Березин, И.Р. Кулмагамбетов,
Л.П. Треножникова, А.С. Балгимбаева

A.K. Sadanov, V.E. Berezin, I.R. Kulmagambetov,
L.P. Trenzchnikova, A.S. Balgimbaeva

**TINEA PEDIS ЖӘНЕ TINEA CORPORIS ЕМДЕУГЕ
АРНАЛҒАН РОЗЕОФУНГИН-АС 2% ЖАҚПАМАЙЫ:
III ФАЗАНЫҢ ПРОСПЕКТИВТІ РАНДОМИЗАЦИЯЛАНҒАН
"СОҚЫР" ӘДІСІМЕН ЖҮРГІЗІЛГЕН КӨП ОРТАЛЫҚТЫ
КЛИНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУІНІҢ НӘТИЖЕЛЕРІ**

**ROSEOFUNGIN-AS, OINTMENT 2% FOR TREATMENT
OF TINEA PEDIS AND TINEA CORPORIS:
RESULTS OF A RANDOMIZED, BLINDED, PROSPECTIVE,
MULTICENTER PHASE III CLINICAL TRIAL**

Түйін: Сыртқы қолдануға арналған Розеофунгин-АС, 2% жақпамайы дерматофит, ашытқы тәрізді және көгеруден туындаған әртүрлі этиологиядағы тері микоздарын емдеуге арналған. Қазақстан Республикасында "Розеофунгин-АС, 2% жақпамайы" және "Клотримазол, крем 1%" препараттарының емдік тиімділігі мен қауіпсіздігін салыстыру үшін tinea pedis және tinea corporis емдеу кезінде көп орталықты "соқыр" проспективті рандомизирленген зерттеу жүргізілді. Препараттар күніне 2 рет 28 күн бойы қолданылды. Пациенттерге зертханалық жалпы клиникалық және биохимиялық тексерулер зерттеудің 0, 14 және 28 күндері жүргізілді. Микологиялық зерттеулер қатарына емдеуге дейін және емдеу аяқталғаннан кейін 28-30-шы күні жүргізілген микроскопиялық және культуралық зерттеулер кірді. III фазаның клиникалық зерттеуіне 410 пациент, оның ішінде tinea pedis бар 290 пациент және tinea corporis бар 120 пациент кірді. "Розеофунгин-АС, 2% жақпамайы" препаратымен емдеуді - 310 пациент, "Клотримазол, 1% крем" препаратымен емдеуді - 100 пациент қабылдады. Екі топтағы науқастарда 14-ші күні субъективті және объективті көріністердің ауырлығы төмендеді. 28-ші күні патологиялық процестің барлық клиникалық белгілері болған жоқ. "Розеофунгин-АС, 2% жақпамайы" препаратының жиынтық клиникалық-микологиялық тиімділігі 99,1%, "Клотримазол, крем 1%" препараты – 98,0% құрады. "Розеофунгин-АС, 2% жақпамайы" препараты tinea pedis және tinea corporis емдеу барысында трихофитоз (Trichophyton rubrum, T. violarum, T. tonsurans), микроспория (Microsporium canis, M. gypseum), кандидоз (Candida albicans, Candida spp), зең саңырауқұлақтары (Penicillium glaucum) қоздырғыштарынан туындаған саңырауқұлақ инфекцияларын емдеуде жоғары тиімділік көрсетті. Зерттеуде зерттелетін және референтті препараттарға деген жеке төзбеушілік және аллергиялық реакциялар тіркелген жоқ. "Розеофунгин-АС, 2% жақпамайы" препараты тиімді антимикотикалық құрал болып табылады, оның тері микоздарын емдеудегі клиникалық-микологиялық тиімділігі 99,1% құрайды. Препарат төзімділіктің, қауіпсіздіктің және қолайлылықтың жоғары деңгейіне ие.

Түйінді сөздер: антибиотик, розеофунгин, клотримазол, тері микоздары, рандомизацияланған зерттеу.

Resume: Roseofungin-AS, ointment 2% for external use was developed for the treatment of skin mycoses of various etiologies caused by dermatophytic and yeast-like fungi and molds. A multicenter, blind, prospective, randomized trial was conducted in the Republic of Kazakhstan to compare the therapeutic effectiveness and safety of Roseofungin-AS, ointment 2% and Clotrimazole, cream 1% in the treatment of tinea pedis and tinea corporis. The drugs were administered twice daily for 28 days. Laboratory general clinical and biochemical examinations of patients were performed on days 0, 14, and 28 of the trial. Mycological examination included microscopic and cultural studies, which were carried out before treatment and on days 28-30 after the end of treatment. The Phase III clinical trial involved 410 patients, including 290 with tinea pedis and 120 with tinea corporis. Treatment with Roseofungin-AS, ointment 2% was administered to 310 patients, 100 patients were treated with Clotrimazole, cream 1%. In patients of both groups, the severity of subjective and objective manifestations decreased already on day 14. By day 28, almost all clinical signs of the pathological process were absent. The cumulative clinical and mycological effectiveness of the drug Roseofungin-AS, ointment 2% was 99.1% and that of the drug Clotrimazole, cream 1% reached 98.0%. The drug Roseofungin-AS, ointment 2% exhibited high effectiveness in the treatment of fungal infections, including tinea pedis and tinea corporis, with pathogens that cause trichophytosis (Trichophyton rubrum, T. violarum, T. tonsurans), microsporia (Microsporium canis, M. gypseum), candidiasis (Candida albicans, Candida spp.), and molds (Penicillium glaucum). The study did not record allergic reactions and individual intolerance to the study and reference drug. The drug Roseofungin-AS, ointment 2% is an effective antimycotic agent, the clinical and mycological effectiveness of which in the treatment of skin mycoses was 99.1%. The drug possesses a high level of tolerance, safety and acceptability.

Keywords: antibiotic, roseofungin, clotrimazole, skin mycoses, randomized trial.

