

TRATAMENTUL PITIRIAZISULUI VERSICOLOR – EFICACITATEA KETO-TIS, GEL CAPILAR SPUMANT

OANA ANDREIA COMAN*, VICTORIA BĂLĂȘOIU*, ELENA NAUMESCU*,
SIMONA ROXANA GEORGESCU*, V. BENEĂ*, ANA OFRIM**, MONICA POPESCU**

București

Rezumat

Produsul Keto-Tis este un șampon sub formă de gel spumant cu o formulă originală care constă în asocierea a două principii active: ketoconazol 1% și extract apos standardizat din propolis 20%. Extractul apos din propolis are o concentrație ridicată de polifenoli responsabili, pe lângă alte substanțe active, de acțiunea cicatrizantă și antiinflamatorie a acestuia asupra tegumentului afectat de mătreață și dermatită seboreică. Este potențată astfel acțiunea antimicotică și antiinflamatoare a ketoconazolului și stimulată regenerarea pielii afectate de infecțiile fungice și/sau microbiene. Scopul lucrării a fost testarea eficacității produsului Keto-Tis gel capilar spumant în tratamentul infecțiilor micotice superficiale cu *Pityrosporum orbiculare* - pitiriazis versicolor. Au fost analizați 60 subiecți (36 bărbați și 24 femei) cu vârste între 10 și 70 ani. Diagnosticul de pitiriazis versicolor s-a pus atât în urma examenului clinic cât și al celui paraclinic (examen cu lampa Wood). Produsul s-a administrat conform unei scheme de atac, urmată de o terapie de întreținere și una de consolidare. Din cei 52 de bolnavi care au fost urmăriți timp de 3 luni s-a obținut vindecare clinică și micologică (examen cu lampa Wood negativ) la 90% dintre pacienți la o lună de la începerea tratamentului, iar la 2 și respectiv 3 luni de la începerea tratamentului s-a menținut vindecarea clinică și micologică. În plus, încă 4 bolnavi au prezentat vindecare clinică și micologică după cele 3 luni de tratament. În concluzie, se poate afirma că KETO-TIS gel capilar spumant are o eficacitate foarte bună în tratamentul pitiriazisului versicolor deoarece a determinat peste 90% vindecări clinice și micologice. A avut o toleranță locală foarte bună, fără a se înregistra reacții adverse semnificative.

Cuvinte cheie: pitiriazis versicolor, ketokonazol, propolis.

Summary

KetoTis is a shampoo conditioned as a foaming gel with an original formula which consists in associating two active principles: ketoconazol 1% and aqueous extract of propolis 20%. Aqueous extract of propolis is highly concentrated in polyphenols which are responsible, beside other active substances, for the healing and antiinflammatory action of propolis on the skin affected of dandruff and seborrheic dermatitis. The antimycotic and antiinflammatory action of ketoconazol is potentiated and the regeneration of the skin affected by fungal and/or microbial infections is stimulated.

The aim of the present paper was to test the efficiency of Keto-Tis capillary foaming gel in the treatment of superficial micotic infections with *Pityrosporum orbiculare* – pityriasis versicolor. 60 subjects (36 male) were tested, aged between 10 and 70 years. Pityriasis versicolor was diagnosed on clinical and paraclinical examination (Wood lamp). The product was applied after an attack schema, followed by a maintenance and consolidation therapy. Out of 52 patients who were followed for 3 months, at 90% clinical and mycological cure (negative at Wood lamp examination) was obtained at 1 month after treatment start and at 2, respectively 3 months this recovery was maintained. Moreover, another 4 patients presented clinical and mycological recovery after 3 months treatment.

In conclusion, Keto-Tis capillary foaming gel has a good efficiency in pityriasis versicolor treatment because it determined over 90% clinical and mycological cures. It proved a very good tolerance, without significant adverse reactions.

Key words: pityriasis versicolor, ketokonazol, propolis.

DermatoVenerol. (Buc.), 53: 13-16

* Spitalul Clinic de Dermatologie „Prof. Dr. Scarlat Longhin”, București.

** SC TIS Farmaceutic SA, București.

Pitiriazisul versicolor este o binecunoscută keratomicoză superficială cu localizare în special la nivelul toracelui, gâtului, umerilor și părților proximale ale brațelor, foarte rar fiind generalizat. În etiopatogenia sa, pe lângă agentul etiologic recunoscut – *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*), sunt implicate și anumite condiții favorizante, cum ar fi hipersecreția sudorală și umiditatea crescută. De aceea, această infecție este mai frecventă la persoanele cu hiperhidroză și în mediile umede sau în care se transpiră mult. Aspectul clinic este caracterizat prin prezența de pete de culoare variabilă, de unde și termenul de versicolor, de la galben-verzui palid la brun-cafeniu (în special în zonele neexpuse la soare). De asemenea se pot întâlni pete albe, hipocrome, apărute după expunerea la soare (pitiriazis versicolor acromiant). Suprafața leziunilor este acoperită de scuame fine, furfuracee. Spre deosebire de alte dermatomicoze, în acest caz pruritul de obicei lipsește. Diagnosticul se face în general clinic sau paraclinic, prin prezența fluorescenței caracteristice la examenul cu lampa Wood.

Tratamentul pitiriazisului versicolor este de obicei topic, cu creme, soluții sau șampoane [2]. Avantajul terapiei topice este că nu prezintă reacții adverse sistemice, dar uneori, prin aplicarea pe perioade de timp insuficient de lungi sau prin persistența condițiilor locale favorizante, infecția micotică poate să recidiveze. Această evoluție cronică, recidivantă, este caracteristică pitiriazisului versicolor și este una din cauzele pentru care tratamentul local trebuie repetat pe termen lung cel puțin o dată pe lună, minim un an. Dacă erupția este foarte extinsă, la un pacient cu o imunitate mai redusă sau se dorește un efect mai prompt, se poate apela la terapia sistemică, utilizând comprimate cu antifungice care, în cazurile recidivante, se administrează în mod repetat, o dată pe lună, pe o perioadă variabilă de 1-2 ani.

Una din substanțele active cele mai utilizate, atât topic cât și sistemic, în terapia pitiriazisului versicolor este **ketoconazolul**. Acesta este un derivat imidazolic cu spectru larg, activ față de multe ciuperci și levuri patogene, printre care se numără și *Pityrosporum*. Inhibă lanosterol-demetilaza, care transformă lanosterolul în ergosterol, prin afectarea citocromului P450 al

celulei fungice. Deoarece ergosterolul este o componentă lipidică esențială a membranei fungice, lipsa acesteia induce deteriorarea membranei, cu omorârea celulei fungice, având efect fungicid. Administrat pe cale orală, ketoconazolul prezintă o serie de reacții adverse, care nu apar de obicei după aplicarea topică deoarece pe această cale nu realizează niveluri plasmatiche detectabile.

Sub formă de șampon [1] ketoconazolul este indicat în tratamentul și profilaxia infecțiilor cu *Pityrosporum spp.*: pitiriazis versicolor, dermatită seboreică și *pitiriazis capitis* (mătreață). Poate avea efect favorabil și asupra leziunilor de psoriazis ale pielii capului.

Produsul Keto-Tis este un șampon sub formă de gel spumant cu o formulă originală care constă în asocierea a două principii active: ketoconazol 1% și extract apos standardizat din propolis 20%.

Cuvântul *propolis* vine din limba greacă și înseamnă „partea dinaintea cetății”. Învățații greci l-au denumit așa observând cum își construiesc albinele stupul. Au ajuns la concluzia că această substanță joacă rolul de pavăză împotriva agresorilor externi, propolisul făcând din stup o adevărată cetate. Albinele produc propolis ca mijloc de apărare împotriva microbilor, a mușcăturilor, pentru mumificarea într-un înveliș a intrușilor stupului care sunt omorâți de albine (cum ar fi alte insecte sau șoareci), proces ce nu permite putrezirea lor. Propolisul mai este folosit de către albine pentru căptușirea pereților stupului cu un strat lucios, etanș, care nu permite formarea curenților de aer. Acțiunea sa este antimicotică și antibacteriană, fapt ce previne îmbolnăvirea albinelor.

Propolisul este un produs de digestie al albinelor și este cules de pe cel puțin 20 de specii de arbori, în special de pe mugurii de plop și de arin, de pe frunzele, mugurii și scoarța coniferelor și a plopilor, a salicaceelor (sălcii) și a prunilor. Materiile rășinoase astfel culese sunt amestecate de albine cu secreții salivare și ceară. Producerea propolisului se face în același timp cu cea a mierii și se realizează de către albine specializate, în zilele călduroase, când temperatura este mai mare de 20°C. De la un stup se poate recolta o cantitate de 100 - 400 g de propolis, în funcție de regiune.

Extractul apos de propolis din compoziția Keto-Tis este obținut din propolis provenind din zona subcarpatică a Moldovei, cunoscută ca zonă nepoluată, având o compoziție complexă în compuși bioactivi : polifenoli, flavonoide, uleiuri esențiale, minerale. Extractul apos din propolis are o concentrație ridicată de polifenoli, fiind standardizat în acizi polifenolicarboxilici (acid cafeic) responsabili, pe lângă alte substanțe active, de acțiunea cicatrizantă și antiinflamatorie a acestuia asupra tegumentului afectat de mătreață și dermatită seboreică. Este potențată astfel acțiunea antimicrobiană și antiinflamatoare a ketoconazolului și stimulează regenerarea pielii afectate de infecțiile fungice și/sau microbiene.

Studiile farmacodinamice s-au realizat în cadrul Departamentului de Farmacologie din INCDCF (Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare Chimico-Farmaceutică). Testarea acțiunii antiinflamatorii locale a produsului Keto-Tis gel și a extractului apos din propolis [8] s-a făcut prin executarea de experimente pe șobolani Wistar. S-a evidențiat acțiunea antiinflamatoare locală a produsului Keto-Tis gel și a extractului apos din propolis, comparabile cu ale unui produs de referință : Diclofenac-gel 1%.

Lipsa toxicității a fost demonstrată prin teste de toleranță cutanată și oculară efectuate pe animale de laborator [3, 4, 5]. Rezultatele testului de toleranță cutanată au condus la concluzia că produsul este corespunzător, având o notare a fenomenelor observate de 0 (buletin de testare nr 114/19.05.2005). Rezultatele testului de toleranță oculară [5] au condus la concluzia că produsul este corespunzător având o notare a fenomenelor observate de 0,5. (buletin de testare nr. 115/19.05.2005).

Studii de farmacocinetică au demonstrat că absorbția percutanată a substanței active - ketoconazol este neglijabilă, având în vedere că nivelurile plasmatice nu sunt detectabile nici după folosirea sa îndelungată (0,005Mg/ml). În consecință, administrarea topică a ketoconazolului nu produce efecte sistemice. Pentru extractul apos din propolis, există dovezi experimentale în literatura de specialitate privind absența toxicității după aplicare topică [7].

În formularea produsului s-a ținut cont de aspectele fiziologice ale scalpului afectat de mătreață și dermatită seboreică, obținându-se un

produs cu potențial alergen redus și capacitate de degresare ridicată. Datorită formei farmaceutice de gel spumant, Keto-Tis are o serie de avantaje față de alte produse topice cu acțiune similară: cedează rapid substanțele active în contact cu scalpul deoarece aderă bine de piele și rămâne mai mult în contact cu aceasta, are o eficiență terapeutică ridicată, este ușor de administrat, are o formulă cu potențial alergen redus, are o toleranță locală bună și o vâscozitate crescută, care îi permite concentrarea necesară în compuși bioactivi.

Scopul lucrării a fost testarea eficacității produsului Keto-Tis gel capilar spumant în tratamentul infecțiilor micotice superficiale cu *Pityrosporum orbiculare* - pitiriazis versicolor.

Material și metodă

În cadrul studiului au fost analizați 60 subiecți (36 bărbați și 24 femei) cu vârste între 10 și 70 ani. Diagnosticul de pitiriazis versicolor s-a pus atât în urma examenului clinic cât și al celui paraclinic (examen cu lampa Wood).

Schema de tratament cu KETO-Tis gel capilar spumant a fost următoarea:

- tratament de atac: utilizare zilnică timp de 14 zile;
- tratament de întreținere: utilizare de 3 ori/săptămână, 30 zile;
- tratament de consolidare: utilizare 1 dată/zi, 3 zile consecutive pe lună, 3 luni.

În timpul tratamentului nu s-au asociat alte terapii antimicotice locale sau sistemice.

Pacienții au fost urmăriți periodic, examinându-se clinic și paraclinic la 1,2 și respectiv 3 luni de la începerea tratamentului.

Rezultate

Din cei 60 de bolnavi supuși tratamentului cu KETO-Tis gel capilar spumant, 52 bolnavi au fost urmăriți timp de 3 luni, iar 8 bolnavi nu s-au prezentat la controalele periodice. S-au obținut următoarele rezultate:

- la o lună de la începerea tratamentului 46 bolnavi (90%) prezentau vindecare clinică și micologică (examen cu lampa Wood negativ);

- la 2 și respectiv 3 luni de la începerea tratamentului s-a menținut vindecarea clinică și micologică; în plus, încă 4 bolnavi au prezentat vindecare clinică și micologică.

În timpul tratamentului cu KETO-Tis gel capilar spumant nu s-au înregistrat reacții adverse locale care să necesite întreruperea tratamentului.

Concluzii

KETO-TIS gel capilar spumant are o eficacitate foarte bună în tratamentul pitiriazisului versicolor deoarece a determinat peste 90% vindecări clinice și micologice. A avut o toleranță locală foarte bună, fără a se înregistra reacții adverse semnificative.

Intrat în redacție: 4 martie 2008

Bibliografie

1. Bulmer Amelia et al. – The antifungal action of Dandruff Shampoos - *Mycopathologia*, 147, (1999).
2. Diaconu Justin-Dumitru, Coman Oana Andreea, Benea Vasile – *Tratat de terapie dermatovenerologică*, Editura Viața Medicală Românească, București, 2002, p. 224-228, 269-270.
3. Foster CS., Lass JH., Moran-Wallace K., Giovanoni R. – Ocular toxicity of topical antifungal agents. - *Archives of Ophthalmology*. 99 (6): 1081-4, 1981 Jun.
4. Hemady RK., Chu W., Foster CS. – Intraocular penetration of ketoconazole in rabbits - *Cornea* - 11(4): 329-33, 1992 Jul.
5. Ishibashi Y., Kaufman HE. – Topical ketoconazole for experimental Candida keratitis in rabbits. - *American J. of Ophthalmology*. 102 (4): 522-6, 1986 Oct. 15.
6. Pershing LK., Corlett J., Jorgensen C. – In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of topical ketoconazole and miconazole in human stratum corneum - *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. - 38 (1): 90-5, 1994 Jan.
7. Smith EB. -The treatment of dermatophytosis: safety considerations - Review - *Journal of the American Academy of Dermatology*. 43 (5 Suppl): S113-9, 2000 Nov.
8. Van Custem J., Van Gerven F., Cauwenbergh G., Odds F., Janssen PA. – The antiinflammatory effects of ketoconazole. A comparative study with hydrocortisone acetate in a model using living and killed *Staphylococcus aureus* on the skin of guinea-pigs – *J. of the American Academy of Dermatology*. 25 (2 pt 1): 257-61, 1991 Aug.