

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУКОНАЗОЛА И ТЕРБИНАФИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНИХОМИКОЗА

*Е. И. Касихина, Е. В. Мокина**

*Российская медицинская академия последипломного образования Росздравва,
Медицинский центр «Медико-С», Москва**

Проведен клинический анализ течения заболевания и оценка эффективности комбинированного применения препаратов «Микофлюкан» и «Экзифин» (в качестве системного и местного средства) у 132 больных онихомикозами в возрасте от 25 до 40 лет. Критерий отбора больных — неудачи предыдущего системного лечения. Этиологическая эффективность лечения составила 92,2 %. Применение препаратов «Микофлюкан» и «Экзифин» отличалось хорошей переносимостью (98,5 %) и минимумом побочных эффектов.

Ключевые слова: онихомикоз, микофлюкан (флуконазол), экзифин (тербинафин).

CLINICAL EVALUATION OF EFFICACY OF COMBINATION OF FLUCONAZOLE AND TERBINAFINE IN THE TREATMENT OF ONYCHOMYCOSIS

E. I. Kasihina, E. V. Mokina

The study involved 132 patients with onychomycosis aged 25—40. The examined patients received the following complex therapy: antifungal drug Micoflucan (fluconazole) in tablets and Ekzifin (terbinafine) in tablets and externally. The clinical efficacy of complex therapy six months thereafter was 92,2 %. Authors state that correctly administered complex treatment of onychomycosis is safe and does not cause serious secondary effects.

Key words: onychomycosis, micoflucan (fluconazole), Ekzifin (terbinafine).

Грибковые инфекции ногтей традиционно лидируют среди наиболее длительно существующих и контактиозных заболеваний человека. Доля онихомикозов среди всей патологии дерматологического профиля составляет от 10 до 24 %, и, следовательно, значимость такой современной проблемы, как лечение дерматофитии ногтей, трудно переоценить [5]. Сегодня в арсенале врача-миколога имеется около 10 системных и десятки топических антимикотиков [6]. Однако широкое распространение дерматофитий, а также нарастающая устойчивость возбудителей к антимикотикам диктует важность выбора оптимальной тактики лечения онихомикозов. Как известно, при лечении дерматофитии ногтей может использоваться любой из системных антимикотиков, предназначенных для приема внутрь. На практике же трудность определения этиологии онихомикоза привела к широкому использованию «пульс-терапии» итраконазолом [6]. Кроме того, назначение итраконазола без учета кислотности желудка, нарушений всасывательной способности желудочно-кишечного тракта, уровня нейтрофилов в периферической крови, применения других лекарственных средств, а также фунгистатического эффекта препарата не всегда позволяет достичь этиологической излеченности процесса. Веским аргументом в пользу приема системного препарата по непрерывной схеме служит наличие тотального и проксимального онихомикозов, при которых поражается не только ногтевая пластинка, но и эпидермис, соединительная ткань и даже костные структуры [3].

В этой связи может быть интересно использование флуконазола, отличающегося высокой всасывательной способностью (94 %), фунгистатическим и фунгицидным

действием [5]. При пероральном приеме в тканях организма создаются высокие концентрации флуконазола. В коже препарат обнаруживается через 3 часа, а в ногтях — на 2-й неделе лечения. Гидрофильность флуконазола, находящегося в свободной форме, позволяет препарату свободно проникать в ногтевую пластинку через ложе ногтя, уменьшая, как все азолы, воспалительный процесс. В то же время при тотальной и проксимальной формах онихомикоза актуально назначение тербинафина, который медленно проникает в ногтевую пластинку, преимущественно через матрикс, и на дистальных краях ногтей обнаруживается через 8 недель.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить клиническую эффективность комбинированной терапии онихомикоза, резистентного к предыдущему лечению, в виде системного сочетанного применения препаратов «Экзифин» (тербинафин) и «Микофлюкан» (флуконазол).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения исследования применялся выборочный метод наблюдения. В исследование были включены 132 пациента в возрасте от 25 до 40 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом «микоз ногтей стоп». Из них мужчин было 59 (44,7 %), женщин — 73 (55,3 %). Критерием отбора явилось наличие в анамнезе указания на неэффективность ранее проводимого системного лечения по поводу диагностированного онихомикоза. Следует отметить, что неудачи предыдущей системной терапии лишают пациентов чувства веры в излечение, создают впечатление о напрасных матери-

альных затратах и, как следствие, снижают их медицинскую активность. С учетом этих факторов средняя продолжительность течения ониомикоза в России составляет от 10 и более лет [4, 5]. Так, в нашем исследовании давность процесса от 1 года до 5 лет была у 40 (30,3 %), от 5 до 10 лет — у 58 (43,9 %), более 10 лет — у 34 (25,8 %) больных. Указали, что безуспешно занимались самолечением, 49 (37,1 %) пациентов.

Перед назначением лечения всем пациентам было проведено клинико-анамнестическое исследование и комплексное лабораторное обследование (микроскопия, полимеразная цепная реакция, посев). При культуральном исследовании определяли видовую принадлежность дерматофитных и недерматофитных грибов. В качестве методов мониторинга и контроля безопасности лечения всем пациентам проводился биохимический анализ крови — 2-кратно в динамике исследования, а также микроскопическое исследование через 3, 4, 5 и 6 месяцев от начала лечения.

Для выбора правильного подхода к лечению микотического поражения ногтей врачу приходится брать в расчет сразу несколько факторов. Выбор вида терапии определяется клинической формой заболевания, скоростью роста ногтевой пластины, распространенностью поражения. Важно учитывать выраженность подногтевого гиперкератоза и наличие дерматофитом — полостных образований, затрудняющих распределение системных и местных антимикотиков в ногте [1, 3]. Для определения схемы и продолжительности системной терапии нами был использован клинический индекс оценки тяжести ониомикоза стоп (КИОТОС) как универсальная система принятия терапевтических решений при ониомикозе. Значение индекса более 10 требует применения системной терапии, а при значениях КИОТОС от 16 и выше необходимо увеличение длительности приема антимикотиков или назначение комбинированных схем [3].

Системное лечение ониомикоза проводили в 2 этапа. На 1-м этапе пациенты получали микофлюкан (таблетированная форма) по 150 мг 1 раз в неделю с одновременным приемом экифина (тербинафин) по 125 мг в сутки в течение месяца. На 2 этапе с 5-й недели экифин применялся по 250 мг в сутки в течение 8 недель (при значении КИОТОС до 16) и 12 недель (при значении КИОТОС более 16). Необходимо отметить фармакологическую эквивалентность препаратов «Микофлюкан» и «Экифин» оригинальным препаратам, доказанную исследованиями, проведенными на базе Проблемной лаборатории лекарственных средств по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу РАМН. Для купирования явлений гиперкератоза, затрудняющего распределение системных антимикотиков в тканях ногтя, нами проводилось нехирургическое удаление гиперкератоза на аппарате «Gerlach» с последующим применением наружной формы препарата «Экифин» в виде крема.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы обработки электронных таб-

лиц Microsoft Excel с использованием общепринятых статистических методов вычисления. Оценка достоверности результатов исследования, а также наличие связи между признаками определялись по критерию соответствия К. Пирсона χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая, что поражение ногтей является вторичным после инфицирования кожи, окружающей ноготь, мы проанализировали эпидемиологические факторы риска заболелания. Около трети пациентов с ониомикозом (32; 28,8 %) указывали на наличие другого больного в семье ($\chi^2 = 6,251$, $p < 0,01$). Как правило, это представители старшего поколения, которые не обращаются за лечением из-за наличия сопутствующей тяжелой соматической патологии или по финансовым соображениям. Инфицировались в местах общественного пользования. Инфицировались в местах общественного пользования, таких как гостиницы, отели, бассейны, спортивные залы, фитнес- и йога-клубы и т. д., 87 (65,9 %) больных ониомикозами. Вероятность соответствия полученных данных сделанному предположению составила $p < 0,05$ при $\chi^2 = 3,865$. Популяризация спорта в нашей стране не сопровождается повышением санитарной грамотности населения в отношении профилактики микозов стоп, и, как следствие, наблюдается снижение возраста больных [3].

Анализ сопутствующей патологии выявил наличие варикозного расширения вен нижних конечностей — у 7 (5,3 %), гипотиреоза — у 4 (3,0 %), грыжи поясничного отдела позвоночника — у 6 (4,5 %) пациентов. Указывали на наличие хронического гастрита или гастродуоденита 13 (9,8 %) больных. Пищевую аллергию в анамнезе, непереносимость антибактериальных препаратов отметили 5 (3,8 %) человек. Атопический дерматит был у 2 (1,5 %) обследованных.

Среди идентифицированных микологической лабораторией видов грибов лидирующее положение занимал *T. rubrum*, обнаруженный у 120 (90,9 %) пациентов, вызывающий наиболее распространенную дистальную форму ониомикоза. Как моноинфекция *T. mentagrophytes var. interdigitale* обнаруживался в 5 (3,8 %) случаях. Сочетание *T. rubrum* и *T. mentagrophytes var. interdigitale* было выявлено у 6 (4,5 %) больных. Сочетание *T. rubrum* и плесневых грибов *Aspergillus spp.* — у 1 (0,8 %) пациент. Полученные результаты свидетельствуют о полиэтиологичности ониомикозов, что необходимо учитывать практическому врачу. Изменение этиологической структуры заболевания отражается на трактовке клинических проявлений ониомикоза. Повсеместное распространение недерматофитных инфекций со схожими с дерматофитиями клиническими проявлениями не позволяет на современном этапе соотносить какие-либо клинические формы заболевания с определенной этиологией [6, 7]. Хотя в отечественной литературе исследователями до недавнего времени преимущественно описывались разные клинические формы и симптомы онио-

микоза отдельно для каждой группы инфекций, вызываемых каким-то одним или несколькими возбудителями (рубромития ногтей, эпидермофития ногтей и т. д.).

При оценке клинической картины мы использовали классификацию ониомикозов *Zaias N.*, выделившего поверхностную, дистальную-латеральную подногтевую и проксимальную подногтевую формы [8]. Эти формы отражают особенности патогенеза заболевания, определяют прогноз и влияют на подход к терапии. Наиболее характерные проявления дистальной формы — это онихолизис, то есть видимая утрата прозрачности ногтевой пластинки из-за ее нарушенной связи с ложем, и подногтевой гиперкератоз — реактивное утолщение ногтевого ложа.

У всех больных был вовлечен в процесс ноготь I пальца с приблизительно равной частотой поражения на правой и левой стопе. Ногтевые пластины V пальцев были изменены у 92 (69,7 %) пациентов, поражения ногтей других пальцев встречались в 63 (47,7 %) случаях. Поражение ногтевых пластин кистей было у 7 (5,3 %) пациентов со стажем заболевания более 10 лет и только на правой руке. Дистальную форму ониомикоза мы наблюдали в 117 (88,6 %) случаях, причем у 27 (20,5 %) пациентов был процесс, охватывающий 1/3 длины ногтя; у 90 (68,1, %) — более 2/3 ногтя или тотальный. Преобладание умеренного гиперкератоза у 32 (24,2 %) больных или выраженного у 81 (55,8 %) расценивалось нами как тяжелое течение ониомикоза согласно индексу КИОТОС, среднее значение которого составляло от 12 до 16. Поражение кожи стоп носило преимущественно сквамозно-гиперкератотический характер и встречалось у 67 (50,8 %) больных.

Все пациенты завершили курс комбинированной терапии. Отрицательные результаты контрольной микроскопии после 12-недельной комбинированной терапии (микофлюкан + экзифин в качестве системного антимикотика и наружного средства) были получены у 93 (70,5 %) больных. Данные микроскопии, проводимой на 18-й неделе, показали отсутствие возбудителя у 129 (97,7 %) пациентов. Всем пациентам с отрицательными результатами микроскопии было рекомендовано продолжение противогрибковой наружной терапии кремом экзифином в течение последующих 6 месяцев. У 3 пациентов (сочетание *T. rubrum* и *T. mentagrophytes var. interdigitale*, а также *T. rubrum* и *Aspergillus spp.*) системная терапия экзифином была продолжена еще в течение 4 недель.

На контрольный осмотр через 3 месяца после окончания системной терапии (6—8 месяцев от начала лечения) явились 127 (96,2 %) пациентов. Полная нормализация внешнего вида ногтей произошла у 117 (92,2 %) человек. Незначительные проявления дистального гиперкератоза сохранились у 10 (7,8 %) больных, им рекомендовано продолжение наружной терапии до полного регресса клинических проявлений. Данные контрольной микроскопии были отрицательными у всех обследованных пациентов. Проведенный нами анализ данных биохимических показателей (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, холестерина, билирубина, щелочной фосфатазы, креатинина крови) после окончания системной терапии не

выявил существенных изменений по сравнению с данными, полученными до начала лечения. Возможно, это связано с возрастом обследуемых (от 25 до 40 лет) и низким процентом сопутствующей соматической патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Сочетанное применение микофлюкана и экзифина (в качестве системного и местного средства) для лечения ониомикозов показало высокую этиологическую и клиническую эффективность (92,2 %).

2. Комплексный подход к лечению ониомикозов микофлюкана и экзифина значительно сократил сроки лечения пациентов.

3. Параллельное применение микофлюкана и экзифина отличалось хорошей переносимостью (98,5 %) и минимумом побочных эффектов.

Данная схема может быть рекомендована для применения в амбулаторной практике у пациентов с ониомикозами дерматофитной этиологии, которым уже ранее проводилась противогрибковая терапия, так и пациентам с длительным стажем болезни при наличии тотальной и проксимальной формы ониомикоза.

Очевидно, что поиск путей для решения такой проблемы, как неэффективное лечение ониомикоза не может ограничиваться только удлинением курса терапии. Разработка схем адекватных комбинаций системных антимикотиков поможет решению вопроса о все чаще возникающей резистентности грибов к проводимой фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Потекаев Н. Н., Пархоменко Ю. Г., Потекаев Н. С. и др.* // Вестн. дерматол. венерол. — 2000. — № 6. — С. 4—6.
2. *Рукавишникова В. М.* Микозы стоп. Изд. 2. — М.: Эликс-Ком, 2003. — 332 с.
3. *Сергеев А. Ю.* Грибковые заболевания ногтей. — М.: Медицина для всех — Национальная академия микологии, 2001. — 160 с.
4. *Сергеев А. Ю., Иванов О. Л., Сергеев Ю. В. и др.* // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2002. — № 5. — С. 42—46
5. *Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В.* // *Consilium medicum.* — 2003. — Vol. 5(3). — P. 128—136
6. *Сергеев Ю. В., Шпигель Б. И., Сергеев А. Ю.* Фармакотерапия микозов. — М.: Медицина для всех, 2003. — 200 с.
7. *Baron R., Rodney P. R., Dawber, et al.* The Text Atlas of Nail Disorders. Techniques in Investigation and Diagnosis. Third edition. — London, 2003. — P. 343.
8. *Zaias N.* // *Archiv of Dermatology.* — 1972. — № 105 (2). — P. 263—274.

Контактная информация

Касихина Елена Игоревна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии терапевтического факультета ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, e-mail: kasprof@bk.ru