

Опыт лечения онихомикозов: выбор препарата и эффективность терапии

 В.В. Чеботарев

*Кафедра дерматовенерологии и косметологии
Ставропольской государственной медицинской академии Росздрава*

Грибковые поражения ногтей — онихомикозы — относятся к весьма распространенным заболеваниям, встречаясь у 5–10% населения, а в возрасте старше 60 лет — у 30%.

Онихомикозы не безобидны ни в эпидемиологическом, ни в клиническом отношении. Как правило, онихомикозам сопутствует поражение грибами кожи, а следовательно, происходит инфицирование членов семьи и других лиц в местах общего пользования (душевые, бассейны, сауны, пляжи и т.д.). Грибы вызывают сенсibilизацию и интоксикацию организма, а также синтезируют антибиотикоподобные вещества, что может провоцировать резистентность бактериальной флоры.

В связи с этим онихомикозы подлежат обязательному лечению. Однако эта проблема была трудноразрешима в 1960–70-е годы, так как возможности лечения были ограничены гризеофульвином, а в дальнейшем кетоконазолом, длительное применение которых приводило к возникновению многих нежелательных эффектов. Появление итраконазола и тербинафина во многом решило проблему лечения больных онихомикозами.

В настоящее время к пероральным антимикотикам предъявляются следующие требования:

- широкий спектр действия (элиминация всех возможных возбудителей онихомикозов);
- выраженное противогрибковое (фунгистатическое и фунгицидное) действие;
- высокая биодоступность;

- отсутствие токсичности даже при длительном применении;
- отсутствие резистентности возбудителей;
- длительное противогрибковое действие (после отмены препарата).

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что в структуре возбудителей онихомикозов превалирует *Trichophyton rubrum* в качестве моноинфекции или в сочетании с грибами рода *Candida* или плесневыми грибами (рис. 1).

Плесневые грибы являются условно-патогенными и у них отсутствуют факторы агрессии, в частности кератолитические ферменты. В связи с этим внедриться в здоровый ноготь и вызвать онихомикоз большинство из известных плесневых грибов не могут (исключая *Scopulariopsis brevicaulis*, который синтезирует кератолитические ферменты). Исследования показали, что частота встречаемости плесневого онихомикоза в Мексике и Нидерландах составляет около 1%, в Гонконге — 3%. Однако более высокий удельный вес грибов *Candida* и плесневых грибов среди возбудителей онихомикозов можно встретить у определенных групп пациентов. Плесневые микозы наблюдались на фоне иммунодефицита у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в 18% случаев; среди лиц, принимавших участие в испытаниях ядерного оружия — у 8%.

Более высокая частота выявления плесневой иногда объясняется погрешностями исследования. Плесневые грибы могут попасть на среду выращивания из воздуха, их

споры находят и на здоровых ногтях. Поэтому надо четко соблюдать требования к забору материала, использовать парные посевы на среду Сабуро, при этом в одну из сред добавляют актидион (циклогексимид). Если на среде с актидионом, подавляющим рост плесени, обнаруживается рост *T. rubrum* или *T. mentagrophytes*, то плесени как возбудитель исключаются, даже если они выросли в парной среде.

Что касается этиологической роли грибов рода *Candida* в поражении ногтей, то чаще это происходит у больных сахарным диабетом, при иммунодефицитных состояниях (в частности, у больных СПИД) и наличии других сопутствующих заболеваний.

Известно, что итраконазол эффективен в отношении дерматофитов, грибов рода *Candida* и плесневых грибов. А эффективен ли в отношении двух последних **тербинафин (Ламизил)**? К сожалению, долгое время на публикации по этому вопросу не обращали должного внимания. В 1998 г. J. Torres-Rodriguez et al. при определении чувствительности плесневого гриба *Aspergillus versicolor* к системным антимикотикам (гризеофульвин, флуконазол, амфотерицин В, итраконазол, кетоконазол, тербинафин) установили наибольшую эффективность тербинафина. По данным Н.В. Кожичкиной, определявшей чувствительности культур *Aspergillus* spp., *Scopulariopsis brevicaulis*, *Cephalosporium recifei* и *Alternaria alternata* к системным антимикотикам, максимальная задержка роста у всех грибов была отмечена под действием тербинафина.

Эти факты были подтверждены и клиническими наблюдениями. Так, Gupta A. et al. изучали эффективность тербинафина, итраконазола, флуконазола, гризеофульвина и кетоконазола при лечении онихомикоза стоп, вызванного *Scopulariopsis brevicaulis*, через 12 мес после начала лечения. В ходе исследования наибольшая эффективность выявлена у тербинафина и итраконазола.

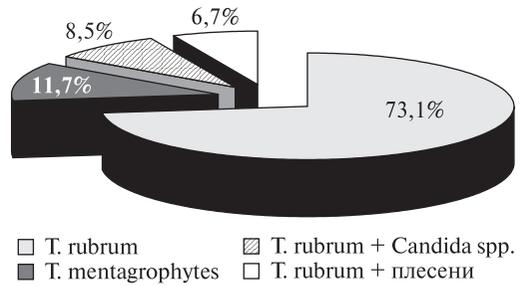


Рис. 1. Структура возбудителей онихомикозов.

Таким образом, заблуждение о том, что тербинафин не действует на плесневые грибы, стало исчезать. Учитывая, что из плесневых грибов наиболее часто встречаются *S. brevicaulis* и *Fusarium* spp., реже *Aspergillus* spp., то тербинафин (Ламизил) не только не уступает по эффективности итраконазолу, но даже превосходит его.

Наблюдения С.А. Буровой и соавт. подтверждают эффективность Ламизила не только в отношении плесневых грибов, но и грибов рода *Candida*. Авторы назначали Ламизил 39 больным в комплексном лечении трофических язв, показанием к его использованию было наличие в отделяемом, помимо бактерий, *Candida albicans* или *Penicillium* spp. Контрольная группа из 22 пациентов Ламизил не получала. В группе Ламизила выздоровление отмечено у 43,6% больных (в контрольной группе — у 27,3%), не было эффекта у 2,6 и 18,2%.

Исследования О.В. Беленко и соавт. подтверждают более высокую эффективность Ламизила при ежедневном приеме в сравнении с итраконазолом (пульс-терапия) в лечении онихомикозов как в ближайшие, так и в отдаленные сроки. Эффективность лечения тербинафином (Ламизилом) в ближайшие сроки составила 100%, итраконазолом — 68%. Через 2 года после терапии Ламизилом рецидивы наступили у 2%, через 3 года — ни у одного пациента. После лечения итраконазолом через 2 года рецидивы не наблюдались, а через 3 года рецидивы возникли у 25%.

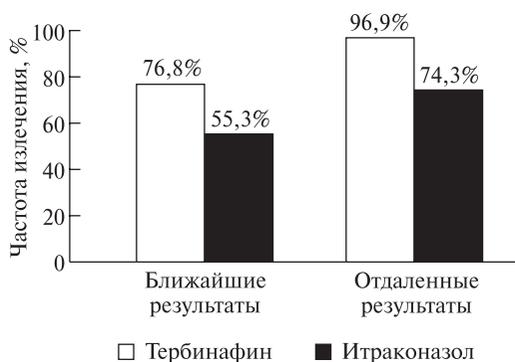


Рис. 2. Частота микологического излечения онихомикоза: ближайшие и отдаленные результаты. Различия между группами терапии достоверны, $p < 0,05$.

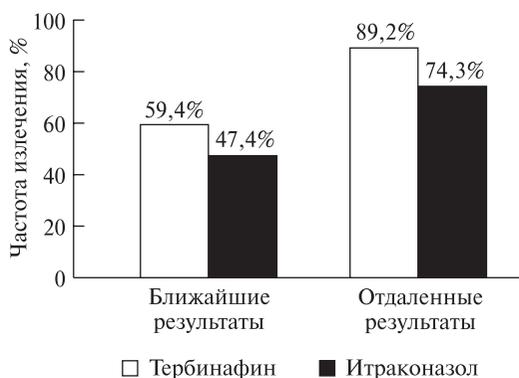


Рис. 3. Частота клинического излечения онихомикоза: ближайшие и отдаленные результаты. Различия между группами терапии достоверны, $p < 0,05$.

В 38 центрах стран Европы было проведено крупномасштабное рандомизированное двойное слепое исследование у 496 больных (Evans E. et al.). На 72-й неделе исследования частота микологического излечения при ежедневном приеме тербинафина в течение 12 нед составила 76%, при курсе 16 нед – 81%. Этот показатель оказался значительно ниже при пульс-терапии итраконазолом: при 3 курсах – 38%, при 4 курсах – 49%.

Высокая эффективность лечения тербинафином в сравнении с итраконазолом объясняется **фармакокинетикой** препаратов. При лечении тербинафином в ногтевой пластинке создается концентрация препарата, в 100 раз превышающая его минимальную фунгицидную концентрацию, а при лечении итраконазолом – на границе фунгистатической и фунгицидной. Возможные колебания концентрации итраконазола, наблюдаемые у больных, могут влиять на результаты лечения этим препаратом, в то время как колебания концентрации тербинафина не препятствуют уничтожению возбудителя.

Мы проанализировали исследования по оригинальным препаратам. С учетом допустимости в нашей стране различий в биоэквивалентности между генерическим и оригинальным препаратом в пределах 25% становится очевидной возможность более низкого антимикотического действия генерических препаратов. С этим связан риск селекции резистентных форм грибов, что будет иметь последствия и для оригинальных препаратов.

Нами проведено **исследование эффективности тербинафина (Ламизила) в сравнении с итраконазолом**. Под нашим наблюдением находилось 107 больных онихомикозом в возрасте от 20 до 72 лет, давность заболевания колебалась от 2 до 30 лет. У 55,1% пациентов было поражение 3–5 ногтевых пластинок на стопах, у 23,4% – 6–8 пластинок, у 21,5% – 9–10. Сочетанное поражение ногтевых пластинок и кожи стоп имелось у 57 больных, при этом преобладали (78,9%) сквамозная, сквамозно-гиперкератотическая и интертригинозная формы поражения кожи. У 43% пациентов была дистальная форма поражения ногтевых пластинок, у 24,3% – проксимальная, у 32,7% – тотальная. У 42,9% больных наблюдался умеренный гиперкератоз ногтевых пластинок, у 27,1% – выраженный.

Больные были разделены на две группы, существенно не отличавшиеся по возрасту,

выраженности клинических проявлений и длительности заболевания. В первой группе (69 человек) назначался тербинафин (Ламизил) ежедневно 1 раз в сутки по 250 мг в течение 16 нед. Во второй группе (38 больных) назначали итраконазол (орунгал) по 200 мг 2 раза в день семидневными циклами с последующими 3-недельными интервалами. Курс лечения состоял из 4 циклов.

Ближайшие (после завершения указанных сроков лечения) и отдаленные (через 1 год) результаты представлены на рис. 2. Через 1 год для наблюдения были доступны в первой группе 65 человек, во второй — 35. Как видно из рисунка, в ближайшие сроки после терапии микологическое излечение при использовании тербинафина достигалось чаще на 21,5%, в отдаленные сроки — на 22,6% ($p < 0,05$). Частота клинического выздоровления отражена на рис. 3: в обеих группах клиническое выздоровление отставало от микологического.

Итак, данные литературы и собственные наблюдения свидетельствуют о том, что тербинафин (Ламизил) обладает высокой антимикотической активностью при лечении онихомикозов, вызванных не только дерматофитами, но и их сочетаниями с плесневыми грибами и грибами рода *Candida*. Достоверно установлена более высокая антимикотическая эффективность тербинафина в сравнении с итраконазолом. При выборе антимикотика следует также учитывать, что Ламизил можно сочетать с другими лекарственными препаратами (антигистаминными, сахароснижающими, кардиологическими и др.), которые часто получают пациенты, особенно в возрасте старше 50 лет.

Рекомендуемая литература

Беленко О.В., Кузнецов А.В., Потекаев Н.Н. Ближайшие и отдаленные результаты терапии онихомикоза двумя современными системными антимикотиками // *Consilium Medicum*. Экстравыпуск. 2001. С. 5–6.

Бурова С.А., Дзуцева Э.И., Макова Т.Н. Комплексное лечение трофических язв с использованием ламизила // *Consilium Medicum*. Экстравыпуск. 2001. С. 12–15.

Зорин А.Н., Шапранова И.М. Клинический опыт пульс-терапии препаратом “ламизил” // *Актуал. вопр. дерматовенерол.* 2003. С. 128–132.

Иванов О.Л., Полунина С.С. Что мы знаем о современных антимикотиках? От молекулярной структуры к терапевтическим свойствам (лекция) // *Рос. журн. кожных и венерич. болезней.* 2007. № 4. С. 58–62.

Кожичкина Н.В. Клинические особенности, критерии диагностики и лечение плесневого онихомикоза // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2005. № 3. С. 74–75.

Кожичкина Н.В. Плесневой онихомикоз (диагностика, клиника, лечение и профилактика): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. С. 19.

Рукавишников В.М. Микозы стоп. М., 2003. С. 330.

Степанова Ж.В. К этиологии онихомикоза // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2002. № 2. С. 57–58.

Федотов В.П. Современные вопросы диагностики и терапии дерматомикозов // *Дерматол. косметол. сексопатол.* 2001. № 2, 3 (4). С. 5–16.

Чеботарев В.В. Современные исследования, расширяющие возможность лечения онихомикоза тербинафином (ламизилом): Обзорная лекция. Ставрополь, 2008. С. 14.

Evans E., Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group // *Br. Med. J.* 1999. V. 318. P. 1031–1035.

Gupta A., Ryder I., Johnson A. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis // *Br. J. Dermatol.* 2004. V. 150. P. 537–544.

Hay R., Baran R., Hanecke E. Fungal and other infections involving the nail apparatus // *Diseases of Nails and Their Management* / Ed. by Baran R., Dawber R.P. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science, 1994.