

ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРАЛЬНЫХ АНТИМИКОТИКОВ ПРИ ОНИХОМИКОЗЕ: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Б. Дж. Крибье¹, К. Пол^{2,3}

¹Дерматологическая клиника университетской больницы, Страсбург, Франция

²Клиническое исследование, Новартис Фарма АГ, Базель, Швейцария

³Дерматологическая служба, больница Е. Мюллера, Мюльхауз, Франция

Проведен сравнительный анализ эффективности лечения онихомикоза хорошо известными антимикотиками. Оказалось, что лучшим из них был тербинафин.

Ключевые слова: антимикотики, гризеофульвин, итраконазол, кетоконазол, онихомикоз, тербинафин, флуконазол.

THE LONG-TERM EFFICACY OF ORAL ANTIFUNGALS IN ONYCHOMYCOSIS: A REVIEW OF CLINICAL TRIALS

B.J. Cribier¹, C. Paul^{2,3}

¹Clinique Dermatologique des Hopitaux Universitaires, Strasbourg, France;

²Clinical Research, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland;

³Service de Dermatologie, Hopital E. Mueller, Mulhouse, France

Comparative analysis of data about mycological and clinical cure rates in onychomycosis of the well-known antifungals published in scientific Journals has been done. Terbinafine was the best from them.

Key words: antifungals, fluconazole, griseofulvin, itraconazole, ketoconazole, onychomycosis, terbinafine

ВВЕДЕНИЕ

Онихомикоз — ныне самый распространённый микоз, от которого страдает свыше 15% населения в определённых странах.

- Перечень оральных противогрибковых средств лечения онихомикоза включает: гризеофульвин, кетоконазол, а из новейшей генерации антимикотиков, внедрённых в 1990-х годах, тербинафин и итраконазол.

- Современные антифунгальные лекарства обладают высокими «микологическим» и клиническим лечебными эффектами при онихомикозе нижних конечностей [1,2]. Однако, исследованием по схеме L.I.ON (terbinafine vs itraconazole in ONychomycosis = тербинафин против итраконазола при онихомикозе) показано, что «микологические» терапевтические рейтинги, полученные при непрерывном лечении тербинафином, были много выше, чем рейтинги, полученные при перемежающей терапии итраконазолом [3].

- За некоторыми исключениями, такими как L.I.ON и последовательное L.I.ON. ISE (terbinafine vs itraconazole in ONychomycosis icelandic Extension Study), исследования с пациентами до 5 лет включительно [4], мало известно о сравнительной долговременной эффективности противогрибковых препаратов.

- Хотя непрерывное противогрибковое лечение может сопровождаться выраженным клиническим улучшением, эффективно излеченный ноготь мог выглядеть аномальным потому, что предварительная дистрофия ногтя могла быть вызвана не грибковой инфекцией [5]. Таким образом, негативные результаты микроскопии и посевов (микологические исследования), являющихся более чувствительной мерой ответа на лечение, чем клинические проявления, были положены в основу результирующей оценки фактически во всех клинических испытаниях.

ЦЕЛЬ ИЗУЧЕНИЯ

Обозреть и сравнить результаты долговременно (свыше 1 года) лечения пациентов с онихомикозом пригодными оральными антимикотиками.

МЕТОДЫ

- Поиск в Medline, используя следующие ключевые слова: онихомикоз, лечение или терапия, флуконазол, гризеофульвин, итраконазол, кетоконазол и тербинафин. В критический обзор включены лишь те испытания, в которых приведены данные, полученные за период свыше одного года.

Итог первичной эффективности

- Рассчитывали две конечные точки (EP) лечения микоза:

— EP1 — процент пациентов, вылеченных в период от 12 месяцев до 5 лет

Число пациентов с отрицательными результатами микологич. исследований после лечения
 $EP1 = \frac{\text{Число пациентов, включённых на день 0}}{\text{Число пациентов, включённых на день 0}}$

— EP2 — процент пациентов, леченных в течение 12 месяцев после начала лечения и кто оставался излеченным на конец проведения исследования (например, по документам, подтверждающим стабильный ответ)

Число пациентов с отрицательными результатами микологич. исследований после лечения
 $EP2 = \frac{\text{Число пациентов с негативной культурой в течение 12 месяцев}}{\text{Число пациентов, включённых на день 0}}$

• Дополнительно рассчитывали конечную точку клиническую (EPclin)

Число клинически излеченных пациентов
 $EP_{clin} = \frac{(>90\% \text{ улучшение}) \text{ после лечения}}{\text{Число пациентов, включённых на день 0}}$

Статистический анализ

- Данные не объединяли, поскольку большинство испытаний было сравнительным.
- Результаты выражали в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

• Из 18 обнаруженных испытаний только 12 включили в анализ [3-14]. Тербинафин был представлен самым большим числом исследований (8 из 12), 6 были исключены из-за недостатка данных; клинические и микологические результаты объединяли вместе или (в случае низких показателей) пациентов приглашали для последующего лечения [15-20].

• Данные были пригодными в течение 18 месяцев (контрольное время) применительно ко всем 5 оральным антимикотикам (Рис 1). Рейтинги излечения микоза были выше в случаях использования тербинафина (62%) в сравнении с итраконазолом (37%), флуконазолом (49%), кетоконазолом (11%) и гризеофульвином (43%).

• Исследования с данными, пригодными в течение 2 и 5 лет после начала лечения, включали только тербинафин и итраконазол (Рис 1). Рейтинги лечения микоза тербинафином на 2 года и 5 лет были 72% и 43%, и 53% и 13% — итраконазолом соответственно.

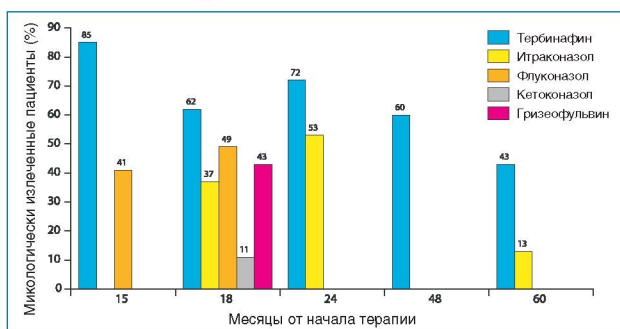


Рис 1. Пациенты, «микологически» вылеченные на конец обозначенного срока (EP1)

• Долговременная стабильность излеченности микоза (EP2) была выше при использовании тербина-

фина, чем итраконазола (Рис 2). При наблюдении за пациентами в течение 5 последующих лет излечение микоза, зарегистрированное через 1 год, подтверждалось у 60% и 32% пациентов, получавших тербинафин и итраконазол соответственно.

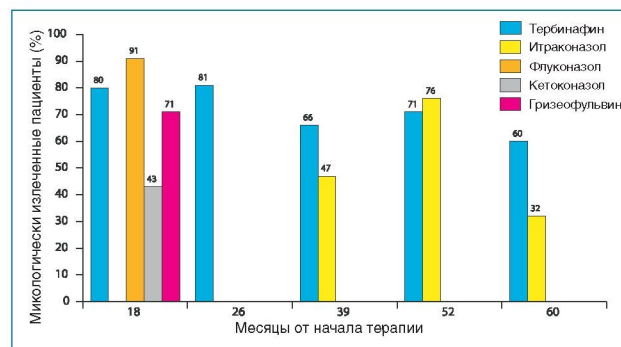


Рис 2. Устойчивость излеченности микоза в конце периода испытания (EP2)

• Наблюдение за пациентами, получавшими флуконазол, кетоконазол или гризеофульвин, проводилось примерно 6 месяцев после окончания лечения, поэтому продолжительность эффективности этих препаратов остаётся не ясной.

• Долговременная клиническая излеченность в течение 18 месяцев, 2,4 и 5 лет после начала назначения тербинафина отмечена у 48%, 69%, 50% и 39% пациентов соответственно (Рис 3).

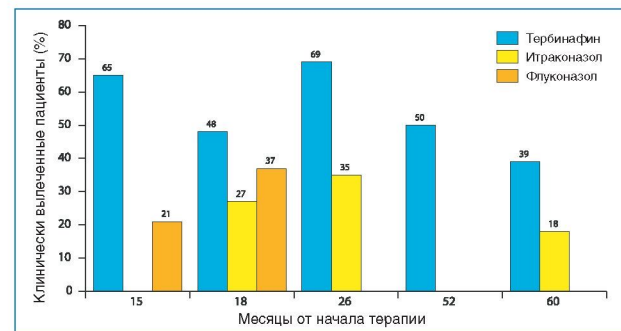


Рис 3. Клинически излеченные пациенты на конец обозначенного срока (EPclin)

• Терапия тербинафином сопровождалась более высоким рейтингом клинического излечения, чем гризеофульвином, кетоконазолом, флуконазолом и итраконазолом в течение 18 месяцев, двух и пяти лет наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

• Данный критический обзор литературы показывает, что у пациентов с онихомикозом нижних конечностей тербинафин проявил превосходную «микологическую» и клиническую эффективность по сравнению с итраконазолом, кетоконазолом, флуконазолом и гризеофульвином.

• Только сравнительное изучение помогло оценить пациентов в течение 5 лет после начала терапии, когда было показано, что рейтинг тербинафина по «микологическому» и клиническому излечению

онихомикоза был значительно выше, чем рейтинг итраконазола [4].

- Ряд пациентов, «микологически» излеченных за 1 год после начала терапии и оставшихся вылеченными между 18 месяцами и 5 годами исследования, численно был больше в случаях применения тербинафина, чем любого другого орального антимикотика. Поскольку «возврат онихомикоза — дело обычное», то приведенные данные «высвечивают» необходимость проведения длительного изучения препарата(-ов).

- Тербинафин обладает превосходной долговременной эффективностью благодаря:

- уникальной первичной фунгицидной активности; азоловые антимикотики и гризеофульвин первично фунгистатические лекарственные средства,

— выраженным липофильным свойствам, способствующим их аккумуляции в ногтях, в 10-1000 раз превышающей минимальную ингибирующую концентрацию для многих грибов — патогенов [21].

ВЫВОДЫ

- Тербинафин превосходит итраконазол, кетоконазол, флуконазол и гризеофульвин в обеспечении длительного «микологического» и клинического излечения.

- Высокие рейтинги «микологического» излечения поддерживались тербинафином до 5 лет включительно после начала терапии.

- Тербинафин должен расцениваться как лекарство выбора для лечения онихомикоза.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Bräutigam M. J Am Acad Dermatol 1998;38(suppl.):S53-6
2. Heneke E, Abdeck D, Ring J. Mycoses 1998;41:521-7
3. Evans EGV, Sigurgeirsson B. Br Med J 1999;318:1031-5
4. Sigurgeirsson B, Olafsson J, Steinsson J. J Arch Dermatol 2002; 138:353-7
5. Hersle K, Mobacken H, Moberg S. Int J Dermatol 1985;24:245-8
6. Hofmann H, Bräutigam M, Weidinger G, Zaun H. Arch Dermatol 1995;131:919-22
7. De Cuyper C. Br J Dermatol 1996; 135:156-7
8. Heikkilä H, Stubb S. Acta Dermatol Venereol 1997;77:70-1
9. Török I, Simon G, Dobozy A et al. Mycoses 1998;41:63-5
10. Scher RK, Breneman D, Rieh P et al. J Am Acad Dermatol 1998;38(suppl.):87-94
11. Ling MR, Swinger LL, Jarrat MT et al. J Am Acad Dermatol 1998;38(suppl.):95-102
12. Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C et al. Dermatology 1998;197:162-6
13. Havu V, Heikkilä H, Kuokkanen K et al. Br J Dermatol 2000; 142:97-102
14. Török I, Stehlich G. Mycoses 1996;29:372-7
15. Watson AB, Marley JE, Ellis DH, Williams TG. Aust J Dermatol 1998;39:29-30
16. Brandrup F, Larson PO. Acta Dermatol Venereol 1997;77:328
17. Bräutigam M, Weidinger G, Nolting S. Br Med J 1998;39:29-30
18. Drake LA, Shear NH, Arlette JP et al. J Am Acad Dermatol 1997;37:740-5
19. Nolting S, Bräutigam M, Weidinger G. Br J Dermatol 1994;130:16-21
20. Baran R, Feuilhade M, Combernale P et al. Br J Dermatol 2000; 142:1177-83
21. Faergemann J, Zehender H, Millerioux L Clin Exp Dermatol 1994; 19:121-6

Поддержано за счёт неограниченного образовательного гранта от Новартис Фарма АГ, Базель, Швейцария

Перевод и научная редакция Н.П. Елинова

Поступила в редакцию

25 февраля 2004 г

