

ФЛУКОНАЗОЛ (ДИФЛЮКАН) В ТЕРАПИИ МИКОЗОВ И ОНИХОМИКОЗОВ

Васенова В.Ю., Бутов Ю.С.

Кафедра кожных и венерических болезней
с курсом дерматокосметологии ФУВ РГМУ,
Москва, Россия

© Васенова В.Ю., Бутов Ю.С., 2004

Приведены результаты лечения 56 больных онихомикозом и кандидозом с применением дифлюкана. Эффективность препарата у больных, получавших дифлюкан в виде монотерапии, составила 66%, а в комплексной терапии – 88,6%. Эффективность при терапии кандидозного баланопостита и вульвовагинита – 100%.

Ключевые слова: баланопостит, вульвовагинит, флуконазол (дифлюкан), кандидоз, онихомикоз

FLUCONAZOLE (DIFLUCAN) IN A THERAPY OF MYCOSES AND ONYCHOMYCOSES

Vasenova V. Iu., Butov Iu.S.

The Chair of Skin and Venereal Diseases with
Dermatocosmetology Course, FPEPh, RSMU,
Moscow, Russia

© Vasenova V. Iu., Butov Iu.S., 2004

Therapeutic results of treatment of 56 patients with onychomycosis and candidosis by fluconazole (diflucan). Effectiveness of diflucan monotherapy was 66% and in complex therapy – 88,6%; effectiveness in a treatment of candidosis balanopostitis and vulvovaginitis – 100%

Key words: balanopostitis, candidosis, fluconazole (diflucan), onychomycosis, vulvovaginitis

Актуальность проблемы онихомикоза обусловлена как широкой распространенностью заболевания среди населения, так и, в немалой степени, сложностями терапии этой патологии, которая зависит от анатомо-физиологических особенностей ногтевой пластинки. Ногтевая пластинка представляет собой полностью кератинизированный слой роговых клеток, интимно связанный с ногтевым ложем и матриксом. Кератиноциты матрикса выполняют дорсальную и промежуточную части ногтевой пластинки и ногтевого ложа. За счет постоянного образования в матриксе кератиноцитов идет рост ногтя от проксимального конца к дистальному.

Эпителий ногтевого ложа состоит из нескольких клеточных слоёв и имеет протяжённость от лунки до гипонихиума. Ногтевое ложе кератинизируется в отсутствие гранулированного слоя и фактически включает внутренний слой ногтевой пластинки, составляя около одной трети её толщины.

Клинические проявления онихомикоза зависят от места внедрения грибов, от степени их патогенности и от факторов, способствующих грибковой инвазии, главными из которых являются нарушение целостности ногтя, выживаемость в среде макроорганизма и способность к выработке литических ферментов. По клиническим формам выделяют: поверхностную – «белый онихомикоз», дистально-латеральную с гиперкератозом или без него и проксимальную[1].

Проблема лечения микозов определяет поиск эффективных методов терапии. Наиболее целесообразным представляется назначение комбинированного лечения, включающего применение системных антимикотиков и местных препаратов после удаления поражённой части ногтевой пластинки. Комбинированная терапия, при правильном назначении, превосходит по эффективности местную и системную, взятые в отдельности, основным достоинством которой являются сокращение сроков лечения системными препаратами и более эффективное предотвращение рецидивов. Заведомая успешность комбинированной терапии обусловлена следующими предпосылками. Во-первых, сочетанное применение антимикотиков с различными механизмами действия (фунгистатическим – у системного, фунгицидным – у местного) обеспечивают синергизм действия и расширение спектра антимикробной активности. Во-вторых, появляется возможность создания оптимальной концентрации лекарственных веществ во всех структурах ногтя благодаря одновременно поступлению антимикотиков по разным направлениям: системного – с током крови через матрикс и ногтевое ложе, местного – непосредственно через ногтевую пластинку в ногтевое ложе. Таким образом, комбинированная терапия позволяет повысить эффективность системных препаратов, снижает риск развития нежелательных эффектов за счет сокращения сроков лечения и обеспечивает большую безопасность лечения для больного.

Для терапии микозов и ониомикозов широко применяют системные антимикотики, к которым относят флуконазол (дифлюкан). Препарат, будучи представителем триазоловых соединений, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов, зависящих от цитохрома P450. Дифлюкан останавливает превращение ланостерола грибковой клетки в мембранный липид эргостерол. В результате этого увеличивается проницаемость клеточной мембраны, нарушается ее рост и репликация. Дифлюкан, являясь высоко избирательным для цитохрома P450 грибов, не угнетает этот фермент в органах человека; в наименьшей степени ингибирует зависящие от цитохрома P450 окислительные процессы в митохондриях печени человека.

Показана его высокая эффективность в лечении кандидоза, включая оральную и генитальную локализацию. Так, клиническое излечение констатировано у всех больных, получавших дифлюкан в дозе 150 мг однократно, на вторые-третьи сутки [2,3].

Обследуя 48 пациентов с кандидемией, Pasticci идентифицировал *C. albicans* значительно чаще, чем другие виды грибов. По его данным, устойчивость к флуконазолу была выявлена у 20% больных [4].

По данным Gupta, при использовании дифлюкана в дозе 150 мг 1 раз в неделю излечение грибковых поражений кожи наступает через 4-6 недель [5].

А.Ю. Сергеев с соавторами при лечении ониомикоза рекомендуют назначать дифлюкан по 150 мг/сутки в течение 4-6 месяцев при значениях индекса КИОТОС в пределах 9-12 [6].

Агса с соавторами [7] сравнительно изучили эффективность тербинафина, итраконазола и флуконазола при лечении ониомикоза. Препараты назначали в течение 3 месяцев: тербинафин – по 250 мг ежедневно, итраконазол – по 200 мг 2 раза в день одну неделю в месяц и флуконазол по 150 мг 1 раз в неделю. Эффективность ламизила составила 81,3%, орунга – 77,8 %, дифлюкана – 37,5%. Приведенные данные позволяют сделать вывод о недостаточной эффективности 3-месячного курса дифлюкана для лечения ониомикоза.

При увеличении продолжительности лечения ониомикоза кистей от 8 до 26 недель и стоп – до 20-36 – результативность дифлюкана возросла до 83-92% [8,9].

Микоцидный эффект на средах *in vitro* в 2 и более раз был выше у дифлюкана по сравнению с его дженериками [10].

В связи с разноречивыми данными о терапевтической эффективности дифлюкана мы применяли этот препарат для лечения больных микозами и ониомикозами дерматомикотического и кандидозного генеза.

Под нашим наблюдением находились 56 пациентов, из них – 53 с ониомикозом кистей и стоп и 3 – с кандидозным баланопоститом и вульвовагинитом. Возраст пациентов колебался от 11 лет до 81 года и

в среднем составил 41 год. Мужчин было 15, женщин – 41.

Ониомикоз кистей и стоп констатировали у 6 пациентов (3 женщин и 3 мужчин), только стоп – у 41 (28 женщин и 13 мужчин) и только кистей – у 6 женщин. Ногтевые пластинки стоп были поражены в общей сложности у 47 больных. Изолированный ониомикоз кистей был обнаружен только у женщин. Количество пораженных ногтевых пластинок кистей от 1 до 3 было выявлено у 7 пациентов, от 4 до 6 – у 2, от 7 до 10 – у 3. Аналогичную картину прослеживали и при анализе числа пораженных ногтевых пластинок стоп. Так, у 22 больных констатировано поражение от 1 до 3 ногтевых пластинок, у 13 – от 4 до 6, у 12 – от 7 до 10.

Площадь поражения ногтевых пластинок кистей у всех больных составляла от 20 до 100%. Интенсивность поражения ногтевых пластинок стоп оценивали по площади и выраженности гиперкератоза ногтевой пластинки большого пальца стопы. Площадь поражения до 40% с умеренно выраженным подногтевым гиперкератозом (дистально-латеральная форма) была отмечена у 12 пациентов. У 12 больных со значительным гиперкератозом (проксимальный тип) она составила 80%, у 23 пациентов поражение ногтевых пластинок носило тотальный характер (100%).

Продолжительность ониомикоза кистей у всех пациентов варьировала от 3 месяцев до года; длительность ониомикоза стоп у 8 пациентов не превышала 2 лет, у 12 – пяти, у 14 – десяти и у 13 пациентов была свыше 10 лет.

Кандидозный баланопостит диагностирован у мужчины 42 лет с длительностью заболевания до 6 месяцев. Хроническим кандидозным вульвовагинитом страдали 2 женщины 24 и 30 лет. При обследовании уровень глюкозы в моче и крови не превышал нормальных значений. Предшествующее местное лечение приносило только временный эффект.

Перед началом лечения всем пациентам проводили общеклинические и биохимические исследования. Диагноз микоза был верифицирован микроскопически.

Для проведения терапии пациентов разделили на 2 группы. Пациенты первой группы (12 человек) получали дифлюкан в виде монотерапии. Комплексное лечение, которое включало в себя удаление пораженных ногтевых пластин или чистки после предварительного размягчения с помощью кератолитических пластырей и назначение дифлюкана, проводили 41 пациенту. Удаление ногтей было проведено 17 пациентам с тотальным поражением ногтевых пластин.

Все пациенты с ониомикозом получали дифлюкан по 150 мг 1 раз в неделю в течение 3 месяцев при ониомикозе кистей и 4-6 месяцев – при поражении ногтевых пластинок стоп. Ногтевые пластинки кистей отросли здоровыми у всех пациентов в течение 4-5 месяцев. Ногтевые пластинки стоп восстановились у 41 пациента в срок от 6 до 12 месяцев.

У 6 пациентов мы отметили лишь улучшение состояния, но полного отрастания здоровых ногтевых пластинок не произошло. Грибок идентифицировали после окончания лечения и 6 месяцев наблюдения. Мы проанализировали причинные факторы неэффективности лечения. У одного из этих пациентов был избыточный вес, у двоих – онихомикоз носил тотальный характер и отличался длительным течением – свыше 30 лет. Четвертый пациент злоупотреблял спиртными напитками, вследствие чего лечение оказалось неэффективным. Еще у двух пациентов препарат был отменен – у одного в связи с обострением тромбоза вен нижних конечностей на 3 месяце терапии. Другая пациентка прекратила прием препарата на втором месяце в связи с возникновением дискомфорта в правом подреберье.

Эффективность лечения у больных, получавших монотерапию, составила 66%. После проведения

комбинированной терапии ногтевые пластинки кистей восстановились у 100% больных, стоп – у 88,6%

Пациент с баланопоститом получал дифлюкан по 50 мг 1 раз в сутки в течение недели. Клинические проявления заболевания разрешились на 4 сутки от начала лечения. Пациенткам с вульвовагинитом препарат был назначен однократно в суточной дозе 150 мг. Клиническое и микологическое излечение наступило на 2-3 сутки от начала лечения.

Таким образом, дифлюкан является препаратом выбора при лечении онихомикозов. Он удобен в применении и хорошо переносится больными. Мы рекомендуем применять дифлюкан при площади поражения ногтевой пластинки большого пальца стопы не превышающей 40%, а также при проведении комбинированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gupta A, Rich P. 5th International Summit of cutaneous Antifungal therapy. Singapore, 1998, ¹38, ¹39
2. Бозуш П.Г., Важбин Л.Б., Чистякова Т.В., Наджарян К.Т. Опыт применения препарата «Дифлюкан» в консультативно-поликлиническом отделении КВКД № 1 КЗ г. Москвы // I Съезд Микологов России.- М., 2002.- С.390.
3. Хисматуллина З.Р., Мухаммадеев Р.К., Калмыкова Т.Д. и др. Дифлюкан в лечении урогенитального кандидоза // I Съезд Микологов России.- М., 2002.- С.396.
4. Pasticci M.B., Guerrieri S., Cardaccia A., et al. In Process Citation (Ita) // Recent. Prog. Med.- 2002.- Vol.93, №6.- P. 355-60.
5. Gupta A., Konnikov N., MacDonald P. et al. Prevalence of onychomycosis in diabetes: a North American survey // Br. J. Dermatol.- 1998.- Vol. 139, №4.- P. 665-671
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Маликов В.Е., Жарикова Н.Е. Дифлюкан: тактика использования при кандидозах слизистых оболочек, кожи, ногтей // Российский Ж. кожных и венерических болезней.- 2001.- №3.- С. 44-48.
7. Acra E., Tastan H.B., Akar A., et al. An open, randomized, comparative study of fluconazole, itraconazole and terbinafine therapy in onychomycosis // J. Dermatol. Treat. – 2002.- Vol.13, №1.-P. 3-9.
8. Assaf F., Flewski B. Amer. Acad. Dermatol. – 1996.- Vol. 35.- P. 216-219.
9. Monthero-Gei .F, Robles S., Schalder H. Int. J. Derm. – 1996.- Vol.38.- P. 587-588.
10. Васильева Н.В., Выборнова И.В., Елинов Н.П. Чувствительность *Candida* species к флуконазолу и некоторым его дженерикам в испытаниях *in vitro* //Ж. Проблемы медицинской микологии.- 2002.- С.43-44.

Поступила в редакцию журнала 15.05.2004

Рецензент: К. И. Разнатовский

