

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА РУМИКОЗ® ПРИ ОНИХОМИКОЗАХ СТОП И КИСТЕЙ.

**Скрипкин Ю.К., Лещенко В.М.,
Матушевская Е.В., Богуш И.Г., Павлова Г.В.**

Кафедра кожных и венерических болезней
ГОУ ВПО «Российский государственный
медицинский университет МЗ РФ»; Кожно-
венерологический клинический диспансер № 1
Комитета здравоохранения г. Москвы; Россия

© Коллектив авторов, 2004

*Представлены данные об успешном лечении пациентов
с онихомикозом рук и/или стоп отечественным дженери-
ком итраконазола — Румикоз®*

Ключевые слова: дженерик, итраконазол, *Candida albicans*, онихомикоз, Румикоз®, *Trichophyton rubrum*

EFFICACY AND ENDURANCE OF ITRACONAZOLE'S GENERIC — RUMYCOZ® BY ONICHOMYCOSIS OF FEET AND HANDS

**Yu.K. Skripkin, V.M. Leschenko,
Ye.V. Matushevskaya, P.G. Bogush,
G.V. Pavlova**

The Chair of skin and venereal diseases, SEI HPE
«Russian State Medical University MPhRF», skin-
venereal Clinical Disp. # 1 of Health Committee in
Moscow city, Russia

© Collective of authors, 2004

*Itraconazole's generic — Rumycos® has been investigated in
30 patients with onychomycosis of feet and hands induced by
dermatomycetes and/or yeast and mould fungi. Results of treat-
ment were successful.*

Key words: *Candida albicans*, generic, itraconazole, ony-
chomycosis, Rumycos®, *Trichophyton rubrum*

Общеизвестна широкая распространенность грибковых заболеваний среди населения нашей планеты, в том числе Российской Федерации. В многочисленных публикациях (хроника ВОЗ, специальные медицинские журналы) процент пораженности людей наиболее частым возбудителем микозов *Trichophyton rubrum* достигает 10% и более (1–7).

Несмотря на успехи фармацевтической промышленности в создании современных эффективных антимикотиков из различных групп химических соединений, таких как азолы (итраконазол), аллиламины (тербинафин), морфолины (аморолфины), антибиотики (гризеофульвин) и проведение противоэпидемических мероприятий число больных, например, микозами стоп и кистей, вызываемых только *T. rubrum*, не убывает, а увеличивается, уступая по уровню временных трудопотерь лишь группе простудных заболеваний (8, 9). Причин для этого много, они общеизвестны и касаются как социальной, так и материальной сфер деятельности человека. Сейчас Министерством здравоохранения РФ зарегистрировано около 100 антимикотиков в 20 лекарственных формах (10–12). Многочисленные публикации о сравнительной эффективности различных методов лечения, например, самого резистентного из дерматомикозов — онихомикоза, свидетельствуют о многообразии средств и методов его терапии. Это — локальное применение мазей, пластырей, лаков, хирургическое удаление ногтей с последующим лечением ногтевого ложа местно, а также комбинированной терапией системными антимикотиками. Однако в мире нет идеального метода терапии, который был бы экономически доступен и гарантировал клинко-этиологический успех излечения всех больных онихомикозами, независимо от клинической формы, вида возбудителя, сопутствующей патологии негрибкового генеза. Поэтому медицинские микологи приветствуют создание и апробацию новых оригинальных эффективных антимикотических препаратов или их генериков (13–15).

Учитывая, что в настоящее время возросла частота смешанной микобиоты, при онихомикозах предпочтительнее назначать антимикотики широкого спектра действия. Отмечают высокую активность итраконазола практически в отношении всех возбудителей дерматомикозов, а также дрожжевых и плесневых грибов.

В последнее время на фармацевтическом рынке появляются дженерики наиболее назначаемых и эффективных препаратов, в частности итраконазола. Так ОАО «Отечественные лекарства», в рамках программы импортзамещающих препаратов, производит системный антимикотик Румикоз®.

Румикоз® (итраконазол) — производное триазола, активен в отношении инфекций, вызываемых дерматомицетами (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), дрожжеподобными грибами (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Candida* spp., включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kru-*

sei); *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, а также другими дрожжевыми и плесневыми грибами.

Итраконазол нарушает синтез эргостерола, являющегося важным компонентом клеточной мембраны грибов, что обуславливает противогрибковый эффект препарата. При пероральном применении максимальную биодоступность итраконазола отмечают при приеме капсул сразу после плотной еды. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 3-4 часов после приема внутрь. Выведение из плазмы является двухфазным с конечным периодом полувыведения от 1 до 1,5 дней. Накопление препарата в кератинизированных тканях, особенно — в коже, примерно в 4 раза превышает накопление в плазме крови, а его выведение зависит от регенерации эпидермиса.

В отличие от концентрации в плазме крови, которая не поддается обнаружению уже после прекращения приема препарата, терапевтические концентрации в коже сохраняются в течение 2–4 недель после прекращения недельного курса лечения. Итраконазол обнаруживают в кератине ногтей уже через одну неделю после лечения; он сохраняется, по крайней мере, в течение 6 месяцев после завершения 3-х месячного курса лечения.

Исследование на биоэквивалентность препарата Румикоз® Орунгал® произведено в ЦНИКВИ МЗ РФ на добровольцах. Расчетом фармакокинетических параметров показано, что процессы всасывания, распределения и выведения итраконазола происходят одинаково, после приема обоих сравнимых препаратов. Таким образом, препараты Румикоз® 100 мг и Орунгал® 100 мг являются биоэквивалентными.

Для получения достоверного клинического опыта, соблюдая принципы доказательной медицины, в соответствии с GCP, на базе КВКД № 1 и кафедры РГМУ проведено клиническое исследование эффективности Румикоза® с одобрения Этического Комитета.

Целью исследования явилось изучение эффективности, безопасности и переносимости препарата Румикоз® у больных с онихомикозом, вызванным дерматомицетами и/или дрожжевыми и плесневыми грибами.

Дизайн исследования: прямое открытое постмаркетинговое наблюдательное исследование.

Общая продолжительность наблюдения пациента составляла 6 месяцев.

Схема лечения: (Пульс-терапия) ежедневный прием 200 мг Румикоза® (по 2 капсулы) 2 раза в день в течение одной недели; для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок стоп три курса (1-я, 5-я и 9-я недели); для лечения грибковых поражений ногтевых пластин кистей два курса Румикоза® (1-я и 5-я недели). Промежуток между курсами, в течение которого не нужно было принимать препарат, составил 3 недели.

Биохимическое исследование крови (креатинин сыворотки крови, билирубин, мочевины, АЛТ, АсАТ)

проводили до лечения, через 1 и 3 месяца после начала приема препарата Румикоз®. Микроскопическое и культуральное исследование пораженных ногтевых пластин проводили всем пациентам до лечения, через 3 и 6 месяцев после начала лечения.

Основными клиническими критериями включения пациентов в исследование были показания к системной антимикотической терапии:

- * когда ранее проведенное лечение местными средствами оказывалось неэффективным,
- * поздние стадии онихомикоза (дистально-латеральная; проксимальная; тотальная),
- * поражение более половины ногтевой пластинки,
- * вовлечение в процесс матрикса,
- * выраженное изменение ногтевой пластинки (онихолизис, гиперкератоз),
- * сочетание онихомикоза с распространенным поражением кожи, волос.

Перед включением в исследование было получено письменное согласие от каждого участника исследования. Все пациенты были проинформированы о целях клинического исследования и типе препарата.

В исследование были включены 30 пациентов с диагнозом онихомикоз стоп и/или кистей, среди них: 21 мужчина и 9 женщин в возрасте от 16 до 60 лет (средний возраст от 20 до 45 лет), находящиеся на амбулаторном лечении в Московском городском микологическом центре КВКД № 1 ДЗ г. Москвы. Все пациенты соответствовали всем критериям включения и исключения из данного исследования. У всех больных диагноз был подтвержден микроскопически и культурально: у 25 пациентов выявили руброфитию стоп, у 3 — руброфитию стоп и кистей, у 2 больных отмечен кандидоз кистей. Из сопутствующих заболеваний были хронический гастрит (6 человек), астматический бронхит — 2 пациента, бронхиальная астма у 1 больного, варикозная болезнь нижних конечностей у 2 больных. Незначительное число сопутствующей висцеральной патологии связано с возрастным составом обследуемых больных. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных с онихомикозами по полу и возрасту

Возраст	мужчины	женщины
16–20	1	–
21–30	5	1
31–40	9	7
41–50	1	4
51–60	5	1
Всего:	21	9

Как видно из таблицы возраст основной части больных был до 50 лет.

Микоз, обусловленный красным трихофитом, как на стопах, так и на кистях, на гладкой коже подошвенной и ладонной поверхностях протекал в обычной для него форме с легким отрубевидным шелушением (поверхностные борозды), слабо выражен-

ным шелушением в межпальцевых складках между 3, 4 и 5 пальцами. Лишь у 4-х больных были отмечены трещины и поверхностные эрозии. Выраженных экссудативных форм микоза стоп или осложненных вторичной инфекцией не было.

У 2-х больных был отмечен кандидозный онихомироз с паронихией, утолщением и коричневым цветом ногтевых пластинок.

Таблица 2

Распределение больных по количеству пораженных ногтевых пластинок

Число больных (n=30)	% больных	Количество пораженных ногтей
3	10%	1
2	6%	2
1	3%	3
5	10%	4
6	20%	5
4	13%	6
4	13%	7
4	13%	8
1	3%	9
1	3%	10
1	3%	11

Проксимальное поражение ногтевых пластинок отмечено у 1 больного (3%). Дистальное — у 6 больных (20%), тотальное — у 23 пациентов (77%).

У 6 больных (20%) выявлено нормотрофическое поражение ногтевых пластинок (гиперкератоз не более 1 мм). У остальных 24 больных (80%) — гипертрофическая или смешанная форма поражения.

Для определения показателей безопасности и переносимости учитывали нежелательные явления (их характеристика и частота), оцененные по 4-балльной категорийной шкале.

Переносимость:

Отличная: отсутствие побочных эффектов.

Хорошая: легкие побочные эффекты, не требующие медицинского вмешательства.

Удовлетворительная: умеренные побочные эффекты. Назначение препаратов для их устранения.

Плохая: выраженные побочные эффекты, требующие отмены препарата.

Переносимость Румикоза® у 28 больных (93,4%) была оценена как «Отличная», у 2 (6,6%) — «Хорошая». У 2-х больных возникли легкие побочные эффекты в виде легкой тошноты, желудочного дискомфорта, исчезнувшие через 1–2 дня, не требующие медицинского вмешательства и отмены препарата.

Возможных серьезных побочных эффектов (тяжелые расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, индивидуальная непереносимость препарата, и др.), требующих отмены препарата, и исключения из исследования не зарегистрировано. Отклонения от нормы лабораторных показателей не отмечено. У всех 30 пациентов биохимические показатели оставались в пределах нормы.

Преждевременного прекращения или приостановки исследования не зарегистрировано. Сопутствующую терапию больным, включенным в исследование, не проводили, так как на момент исследования в ней никто не нуждался.

Оценку эффективности препарата проводили регулярно на основании осмотра, полученных данных микроскопического и микологического исследований. Качественный состав микобиоты при микозе стоп и/или кистей подтверждали микроскопически. При необходимости уточнения видового состава для выращивания культуры гриба использовали классическую среду Сабуро-агар. От 30 больных с микозом стоп и/или кистей до лечения выделено 30 культур: 28 — *T. rubrum* (93,3%), 2 — *Candida albicans* (6,7%).

Патогенные кокки и плесневые грибы с кожи и ногтевых пластинок стоп и кистей ни в одном случае не были выделены. Клинико-этиологический эффект системной пульс-терапии Румикозом® зависел от этиологии, степени и количества пораженных ногтевых пластин. Так, при онихомикозе 2-х ногтевых пластинок на кистях, обусловленных *C. albicans*, после окончания первого (недельного) курса пульс-терапии Румикозом®, был отмечен рост здоровых ногтевых пластинок на 1,5–2 мм от матрикса, а к концу 4-го месяца от начала курсового лечения у одного, и 6-го месяца у другого — достигнуто полное клинико-этиологическое излечение онихомикоза и разрешение явлений паронихии. Несколько иная клинико-этиологическая ситуация была зарегистрирована у больных онихомикозом стоп, обусловленным *Trichophyton rubrum*. У них к концу 3-го месяца от начала пульс-терапии Румикозом® на 2/3 от матрикса отрастали на вид здоровые ногти на 2, 3 и 4 ногтях, а на 1 и 5 — на это требовалось до 4–5 месяцев наблюдения. Кроме того, у 2-х больных при онихомикозе ногтевых пластинок 1-х пальцев стоп пришлось добавить еще по 1 курсу пульс-терапии Румикозом®. Эффективность проведенной пульс-терапии Румикозом® 30 больных онихомикозом стоп и кистей была следующей: у 93% больных было отмечено клиническое и микроскопическое излечение, 2 пациентам с онихомикозом 1 н/п стоп было назначено 4 курса пульс-терапии.

ВЫВОДЫ

1. Румикоз® является эффективным системным противогрибковым препаратом при лечении онихомикозов, вызванных дерматомицетами и/или дрожжевыми и плесневыми грибами.

2. Румикоз® хорошо переносится больными. В ходе исследования не было отмечено ни одного случая развития серьезных нежелательных явлений и отклонения от нормы лабораторных показателей.

3. Высокая эффективность, отсутствие осложнений и побочных явлений при его применении, экономическая целесообразность позволяют рекомендовать Румикоз® как препарат выбора при системной противогрибковой терапии больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лещенко В.М.* Грибковые заболевания: современное состояние проблемы. Международный медицинский журнал. Харьков, 1999, №3, Т.3, С. 51-55.
2. *Лещенко В.М.* Первый съезд микологов России. Вестник дерматол. и венерол., 2002, №6, С.70-71.
3. *Лещенко В.М.* Современная микология в России. Труды Первого съезда микологов России. М.: 2002, С. 328.
4. *Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю.* Фармакотерапия микозов. М., Медицина для всех, 2003. 200 с.
5. *Рукавишников В.М.* Микозы стоп. Москва «МСД» 1999 г.
6. *Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю., Лещенко В.М.* Современная программа борьбы с дерматомикозами. Успехи медицинской микологии. Первый конгресс по медицинской микологии. М.2003, С. 19-20.
7. *Скрипкин Ю.Ж., Кубанова А.А., Богущ П.Г., Лещенко В.М. и соав.* Мифунгар в терапии микозов. Вестник дерматол. и венерол., 2001, №4, С. 65–67.
8. *Елинов Н.П.* Научно-практическая конференция по медицинской микологии (VII Капжинские чтения). Фарматека, №12, 2004.
9. *Дубенский В.В.* Современный взгляд на проблему онихомикозов. Клиническая дерматология и венерология, № 3, 2004.
10. *Лещенко В.М.* Современные антимикотики в дерматологии. Consilium medicum, 2004, т.6, С. 186-191.
11. *Лещенко В.М.* Фармакотерапия онихомикозов. Фармацевтический вестник, 2004, №23, С. 21.
12. *Лещенко В.М., Богущ П.Г., Важбин А.Б.* Орунгал в терапии грибковых заболеваний. Российский журнал кожных и венерических болезней, 2000, №3, С. 40-42.
13. *Лещенко В.М., Богущ П.Г., Важбин А.Б.* Новые отечественные антимикотики. Труды Первого съезда микологов России. М., 2002, С. 400.
14. *Скрипкин Ю.К., Кулагин В.И., Лещенко В.М. и соавт.* Воспроизведенные противогрибковые препараты в терапии онихомикозов: проблема соответствия оригинальным антимикотикам и возможность клинического применения. Дерматология и косметология, 2003, № 1. С. 22-27.
15. *Елинов Н.П.* Влияние некоторых азоловых препаратов на микромицеты — патогены и условные патогены. Симпозиум. «Микозы. Рациональная фармакотерапия». Всероссийская Научно-практическая конференция по медицинской микологии (VIII Кашкинские чтения). CONSILIUM medicum. Экстравыпуск. 2004

