

Л.Д. Калюжная

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Киев

# Терапия онихомикозов с применением тербинафина по схеме пульс-терапии

## Этиопатогенез онихомикозов

По данным Всемирной организации здравоохранения, грибковое поражение ногтей отмечается у 5–25% населения земного шара. Выделяют 3 группы возбудителей онихомикозов: дерматофиты, дрожжеподобные грибы и плесневые грибы-недерматофиты. До 90% поражений ногтей вызваны дерматофитами. В развитии дерматомикозов играют роль преимущественно нитчатые грибы. Таковыми, например, являются трихофития, эпидермофития, микроспория и фавус, а также микозы стоп и ногтей. Интенсивность изменений при этих микозах зависит от иммунного статуса больного, вирулентности возбудителя, состояния пораженных участков, локализации поражения.

В настоящее время чаще всего причиной онихомикозов является *Trichophyton (Tr.) rubrum*, реже — *Tr. mentagrophytes*. Значительно реже онихомикоз может быть вызван *Tr. violaceum*, *Epidermophyton floccosum*. Помимо дерматофитов возбудителями онихомикозов нередко являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Именно кандидозное поражение превалирует при онихомикозе кистей. При кандидозном поражении достаточно характерны изменения кожи около ногтей: именно паронихии могут быть признаком кандидозного онихомикоза. Особенностью современной микологии является значительное повышение распространенности онихомикозов, вызванных плесневыми грибами. Плесневые грибы-недерматофиты представлены разными видами семейств *Moniliaceae* и *Dematiaceae*.

Чаще отмечается сочетанное грибковое поражение ногтей дерматофитами, дрожжеподобными грибами и плесенями. Не исключена также ассоциация грибковой и бактериальной инфекции. При подозрении на онихомикоз обязательно следует получить лабораторное подтверждение диагноза и уточнить вид гриба по результатам посева на питательные среды.

Как правило, источником заражения является больной человек. Онихомикоз преимущественно возникает в результате аутоинфицирования от самого больного с длительным грибковым поражением кожи, а при кандидозе — и слизистой оболочки. Нередко заражение происходит при контакте с зараженными предметами (пол душевой, сауны, жилых помещений, через чужую обувь). Онихомикозы почти никогда не поражают детей. Заболеваемость повышается с возрастом и наиболее

высока у людей пожилого возраста. Онихомикоз на руках, вызванный *Candida albicans*, в 3 раза чаще диагностируют у женщин, профессионально связанных с кулинарией, кондитерским производством.

Предрасполагают к развитию онихомикоза: травмы, дистрофические процессы, нарушение иннервации, эндокринопатии (сахарный диабет и др.), ионизирующая радиация, хронические длительно протекающие инфекционные и неинфекционные заболевания на фоне иммунодефицита (включая СПИД), длительное применение антибиотиков, кортикостероидов и цитостатиков.

Сосудистые нарушения нередко обусловлены продолжительным влиянием на сосуды продуктов жизнедеятельности патогенного гриба, а микотическая сенсibilизация становится пусковым механизмом развития аллергического васкулита.

Согласно современным представлениям выделяют 4 формы онихомикоза: дистально-латеральную подногтевую, поверхностную белую, проксимальную подногтевую, тотальную дистрофическую.

## Особенности микотического поражения ногтя

При онихомикозе проникновение возбудителя в ноготь обычно происходит с нижней поверхности ногтевой пластины. Однако для полного понимания сути процесса инфицирования ногтевой пластины при микотическом поражении и, соответственно, оценки проникновения системных противогрибковых препаратов в ноготь, остановимся на некоторых анатомических и функциональных его особенностях.

Ногтевая пластина образуется в результате погружения эпидермиса в дерму. Здесь происходит формирование ногтя путем полной «гибели» клеток (ониоцитот). Подобно филогенетическому предшественнику (коготь, копыта), эта видимая часть ногтя служит защитой дистального конца пальцевой фаланги, и, тем не менее, обеспечивает многие дополнительные функции. Тесная анатомическая связь между ногтем и фалангой, определяющая форму ногтя, также ответственна за состояние кости при заболеваниях ногтей.

Существенную роль в формировании и росте ногтевой пластины играет ее васкуляризация (Paus R. et al., 2008). Для ногтей рук и ног характерно обильное сосудистое снабжение. Ведущую роль играют дигитальные артерии, кровоснабжающие фа-

ланги. Они не имеют внутренней эластической пластины и покрыты гладкими мышцами с характерной архитектурой внутренних продольных и внешних круговых волокон. Эти сосуды восходят от двух ладонных и подошвенных дуг, создающих крупные анастомозы между артериями конечностей, кровоснабжающих пальцы. Эти дуги обеспечивают два независимых источника, снабжающих отдельные сегменты ногтевого матрикса, что поддерживает нормальный рост ногтя даже в период временного дефицита, например при травме. Уникальной анатомической особенностью являются крупные артериовенозные анастомозы, отмечаемые во всех зонах ногтя, за исключением его проксимальной части. Эти анастомозы отличаются от морфологически несложных немодифицированных анастомозов наличием оригинального комплекса сосудов и гломусных тел.

Рост ногтевой пластины заключается в ее постоянном обновлении у проксимального края и продвижении уже образованных роговых слоев к дистальному краю. В росте и формировании ногтевой пластины участвуют не только ростковые зоны, но и проксимальный и латеральный валики ногтя, ногтевое ложе и фаланга пальца.

Ногтевая пластина на руках за 1 мес вырастает на 2–4,5 мм или в среднем на 0,1 мм/сут. Ногти на ногах растут в 1,5 раза медленнее — в среднем 1 мм/мес.

## Клинические проявления онихомикоза

Клинические проявления онихомикозов весьма однообразны, но все же имеют и некоторые отличительные черты. При **кандидозном онихомикозе** дрожжеподобные грибы внедряются в месте перехода надкожицы на пластину, затем процесс переходит на ногтевую пластину, появляются поперечные углубления и выпуклости, может отмечаться истончение, тусклость с буровато-коричневой окраской, отделение с боков от ногтевого ложа. При хроническом генерализованном (гранулематозном) кандидозе характерен онихогрифоз, ногтевая кожа может быть сохранена.

**Онихомикоз, обусловленный красным трихофитом** (*Tr. rubrum*), распространяется по протяжению или лимфогенно. Поражение ногтевых пластинок пальцев рук может происходить с проксимального участка ногтя. Различают несколько разновидностей поражения ногтевых пластинок стоп и кистей: нормотрофический, гипертрофический и онихолитический.

*Tr. rubrum* относится к достаточно агрессивным штаммам: поражает ноготь глубоко, в процесс вовлекается несколько ногтей, возможно проникновение в лимфатические узлы.

**Трихофития ногтей** чаще вызвана антропофильными грибами (*Tr. violaceum*, *Tr. mentagrophytes*) и локализуется преимущественно на пальцах кистей. Зоофильные трихофитоны поражают ногти крайне редко. Онихомикоз, вызванный трихофитонами, обычно возникает вторично вслед за изменением участка кожи, окружающей ноготь. Поражение ногтевых пластин происходит постепенно. На месте внедрения трихофитона в толще ногтя образуется пятно беловато-серого цвета. Наблюдается и так называемая трихофитная лейкоконихия, когда пятно белого или сероватого цвета в толще ногтевой пластины остается длительное время единственным клиническим признаком. Значительно позже ноготь становится тусклым, бугристым, грязно-серого цвета. Иногда ногтевой валик слегка отечен, красновато-синюшного цвета. Трихофития ногтей может продолжаться многие годы.

**Микроспория ногтей** развивается при инфицировании ногтевой пластины антропофильными, зоофильными и геофильными микроспорами от очагов на гладкой коже и волосистой части головы, либо непосредственно при соприкосновении с почвой. Отмечается микроспория ногтей крайне редко.

Поражение ногтей при **эпидермофитии стоп** вызвано интердигитальным трихофитомом (*Tr. interdigitale*) и захватывает только пальцы стоп. В толще ногтевой пластины появляются пятна охряно-желтого цвета, сопровождающиеся подногтевым гиперкератозом, разрыхлением ногтевой пластины.

**Фавус ногтей** диагностируют крайне редко, преимущественно поражаются ногтевые пластины пальцев кистей, возбудитель заболевания — *Tr. schoenleinii*. Прежде всего поражается кожа ногтевых валиков, затем в толще ногтя появляются серовато-желтые пятна, постепенно становясь конкретно желтыми (цвета скутулы на коже). Спустя довольно длительное время ноготь тускнеет, истончается, становится ломким, может отделяться от ложа, с явлениями подногтевого гиперкератоза.

**Плесневой онихомикоз** вызывают различные роды и отдельные виды плесневых грибов *Aspergillus scopulariopsis*, *Penicillium*. Чаще грибы внедряются в ногтевую пластину вторично, когда она уже изменена под воздействием дерматофитов или дрожжеподобных грибов. Клинические проявления плесневого онихомикоза мало отличаются от поражения ногтей, вызываемого дерматофитами. Часто развивается подногтевой гиперкератоз. Плесневые грибы чаще всего поражают ногти пальцев стоп, особенно первых.

## Диагностика онихомикозов

Лабораторная диагностика микоза ногтей включает микроскопическое и куль-

туральное исследования, в ходе которых следует обратить внимание на технику взятия материала.

Следует помнить о том, что различные изменения ногтей в подавляющем большинстве случаев связаны именно с их грибковым поражением. Даже симптоматические ониходистрофии (псориаз, красный плоский лишай, нейротрофические изменения и др.) вполне могут быть осложнены присоединением микоза. Разнообразные изменения ногтей при хронических заболеваниях и состояниях должны убедить врача в обязательной необходимости проведения микологического исследования.

## Системный подход к терапии онихомикозов

Знание особенностей васкуляризации растущего ногтя в настоящее время позволило перенести акцент специфической противогрибковой терапии при онихомикозе на применение системных препаратов. Системная терапия обеспечивает проникновение противогрибковых препаратов в ногти через кровь, поступление препарата в ногтевое ложе при этом гарантировано. Ограничением системной терапии является риск развития побочных, а иногда токсических явлений, связанный с многомесячным приемом препаратов. Многие системные препараты накапливаются в матрикс ногтя в концентрациях, намного превышающих минимальные подавляющие концентрации, и способны сохраняться там после окончания лечения.

## Группы противогрибковых препаратов. Аллиламины. Тербинафин

Лечение при микозе является сложной проблемой. Существует 4 основных группы противогрибковых препаратов:

- полиены (нистатин, амфотерицин В);
- азолы (итраконазол, кетоконазол, бифоназол, клотримазол, миконазол, изоконазол);
- аллиламины (тербинафин, нафтифин);
- морфолины (аморольфин).

Кроме того, применяют другие препараты, не связанные химической структурой (гризеофульвин, циклопирокс, хлорнитрофенол, ундециленовая кислота). Наиболее перспективны в лечении при микозах препараты группы аллиламинов. Одним из наиболее известных представителей этого класса является тербинафин, соответствующий требованиям, предъявляемым к противогрибковым препаратам. Тербинафин обладает кератотропностью, обеспечивает высокую частоту излечения при хорошей переносимости, вызывает минимальное количество побочных эффектов и осложнений. Одним из современных антимикотиков-генериков является препарат Экзифин® («Dr. Reddy's», Индия), 1 таблетка которого содержит 250 мг тербинафина. Экзифин® оказывает выраженное фунгиостатическое и фунгицидное действие, обусловленное ингибированием биосинтеза грибкового эргостерола, определяющего стабильность клеточных мембран, и угнетением ферментных систем — сквален-

эпоксидазы — в клеточной мембране гриба, в результате чего происходит накопление ядовитого вещества сквалена и гибель клетки гриба. Тербинафин не оказывает влияния на метаболизм гормонов или других лекарственных препаратов.

Клинические наблюдения и данные литературы свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности тербинафина при дерматофитии гладкой кожи, микозе стоп и кистей, онихомикозе (Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю., 1998). При однократном приеме внутрь в дозе 250 мг максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 2 ч и составляет 0,97 мкг/мл. Стабильные концентрации препарата в плазме крови достигаются через 10–14 дней. Продолжительность лечения при онихомикозе кистей составляет 6 нед, при онихомикозе стоп — 12–16 нед. Эффективность монотерапии тербинафином составляет 88–94%. Согласно данным двойного слепого с двойной имитацией исследования, непрерывное применение тербинафина у пациентов с онихомикозом обеспечивает убедительную долгосрочную микологическую и клиническую эффективность и более низкие показатели рецидива по сравнению с периодическим применением итраконазола (Sigurgeirsson B. et al., 2002).

Тербинафин быстро диффундирует через дермальный слой кожи и накапливается в липофильном роговом слое. Отмечена высокая концентрация его в волосных фолликулах, волосах и секрете сальных желез. В течение нескольких первых недель приема препарата внутрь активное вещество накапливается в коже и ногтевых пластинах в концентрации, обеспечивающей фунгицидное действие. В печени препарат превращается в фармакологически неактивную субстанцию и выводится преимущественно с мочой, главным образом в виде метаболитов. Тербинафин проникает в ногтевую пластину преимущественно через матрикс, но также ногтевое ложе. После отмены лечения тербинафин сохраняется в ногтях в терапевтически эффективной концентрации в течение 4–6 нед.

В странах Европы и Северной Америки курс лечения тербинафином традиционно составляет 250 мг/сут в течение 3 мес, в Японии — 125 мг/сут на протяжении 5–6 мес.

## Пульс-терапия онихомикозов с применением тербинафина

Фармакокинетика тербинафина сходна с фармакокинетикой итраконазола, который традиционно применяли по схеме пульс-терапии. Оценка времени накопления тербинафина в ногтевой пластине, длительности удерживания его в ней после прекращения приема, продолжительности роста ногтя от проксимального до дистального отдела, а также необходимость считаться с возможным токсическим эффектом любого системного препарата способствовали разработке и глубокому анализу пульс-терапии при онихомикозе с применением тербинафина (Gupta A.K. et al., 2001; Warshaw E.M. et al., 2005; Paus R. et al., 2008).

Японские дерматологи прослеживали безопасность и эффективность пульс-



терапии тербинафином у 55 больных онихомикозом. При пульс-терапии у пациентов с онихомикозом с применением тербинафина не применяли системные противогрибковые препараты за 6 мес до настоящего курса, у пациентов отсутствовали тяжелые системные заболевания, беременность и лактация, гематологические отклонения, дисфункция печени. Курс лечения включал прием тербинафина внутрь в дозе 500 мг/сут в течение 1 нед с последующим 3-недельным перерывом. Такой курс повторяли дважды. Клиническую и микологическую эффективность препарата оценивали спустя 12 мес. Кроме того, проводили лабораторное тестирование функционального состояния печени. В результате достигнут достаточный терапевтический эффект при хорошей переносимости препарата (Sanmano B. et al., 2004).

В дальнейшем другими авторами описана пульс-терапия тербинафином на про-

тяжении 7 дней в дозе 500 мг/сут в 2 приема (Warshaw E.M. et al., 2005; Стеллос К.М. и соавт., 2007; Paus R. et al., 2008).

Проведенный анализ сообщений и собственный опыт убеждают в том, что методика лечения онихомикозов тербинафином в режиме пульс-терапии соответствует всем требованиям клинической и доказательной дерматологии.

### Список использованной литературы

**Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю.** (1998) Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей. Геотар медицина, Москва, 126 с.

**Стеллос К.М., Крипциер О.А., Богуш И.Г.** (2007) Пульс-терапия пероральным тербинафином в комбинации с тербинафин-кремом в терапии дерматофийных онихомикозов. В кн.: Ю.В. Сергеев (ред.) Успехи медицинской микологии. Национальная академия микологии, Москва, с. 130.

**Gupta A.K., Lynde C.W., Konnikov N.** (2001) Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 44(3): 485–491.

**Paus R., Peker S., Sundberg J.P.** (2008) *Biology of Hair and Nails.* In: *Dermatology*, 1: 965–1036.

**Sanmano B., Hiruma M., Mizoguchi M., Ogawa H.** (2004) Combination therapy consisting of week pulses of oral terbinafine plus topical application of terbinafine cream in the treatment of onychomycosis. *J. Dermatolog. Treat.*, 15(4): 245–251.

**Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Steinson J.B. et al.** (2002) Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch. Dermatol.*, 138(3): 353–357.

**Warshaw E.M., Fett D.D., Bloomfield H.E. et al.** (2005) Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 53(4): 578–584.

Получено 20.08.2013

### Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников

#### Экзифин®

Р.с. № UA/4720/01/01 от 10.08.2011 г., № UA/4720/02/01 от 28.01.2011 г.

**Состав:** Экзифин® крем. 1 г крема содержит тербинафина гидрохлорида 10 г. Экзифин® таблетки. 1 таблетка содержит тербинафина гидрохлорида 250 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Противогрибковый препарат для применения в дерматологии. **Код АТС.** D01AE15. **Фармакологические свойства.** Противогрибковое средство группы аллиламинов с широким спектром противогрибкового действия. В низких концентрациях проявляет фунгицидную активность относительно дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибов. Активность в отношении дрожжевых грибов, в зависимости от их вида, может быть фунгицидной или фунгистатической. Специфически подавляет ранний этап биосинтеза стероидов в клеточной мембране гриба, что приводит к дефициту эргостерола, внутриклеточному накоплению сквалена и, в конечном итоге, гибели клетки гриба. **Показания.** Грибковые инфекции кожи, волос, ногтей, вызванные дерматофитами. **Побочные эффекты.** Со стороны системы крови и лимфатической системы: нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения; со стороны нервной системы: головная

боль, нарушения ощущения вкуса, головокружение, парестезия, гипестезия; со стороны желудочно-кишечного тракта: ощущение переполнения желудка, потеря аппетита, диспепсия, тошнота, незначительная боль в области живота, диарея; со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня печеночных ферментов, желтуха, гепатит, печеночная недостаточность; со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница, зуд, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, псориазоподобные высыпания или обострение псориаза, выпадение волос; со стороны иммунной системы: анафилактикоидные реакции, кожные и системные проявления системной красной волчанки; со стороны опорно-двигательной системы: артралгия, миалгия; общие нарушения: повышенная утомляемость.

**Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции для медицинского применения.**

**Производитель:** «Др. Редди'с Лаборатори'с Лимитед», Индия

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу:

03131, Киев, Столичное шоссе, 103, офис 11-Б

Представительство «Др. Редди'с Лабораторис Лимитед»

Тел: +3800442075197

## Реферативна інформація

### Революция в терапии меланобластомы



нобластомы — наиболее злокачественно протекающей формы рака кожи.

В ходе исследования изучали свойства нового инъекционного соединения под названием PV-10, в частности, его способность тормозить развитие опухоли и ограничивать распространение онкологического процесса.

PV-10 — раствор, полученный из бенгальской розы, водорастворимый краситель, широко применяемый для окрашивания поврежденных клеток роговицы (бенгалроз или бенгальский розовый). Данные ранних клинических исследований свидетельствуют о том, что применение PV-10 в терапии при злокачественных новообразованиях может активировать иммунный ответ в опухолевой ткани, а также кровоснабжение опухоли.

По мнению авторов, в течение последних 40 лет исследованы различные терапевтические методики парентерального

медикаментозного лечения меланобластомы, лишь единицы из которых демонстрировали результаты, аналогичные полученным при применении PV-10.

В инициальном исследовании ученые вводили однократную дозу PV-10 в форме инъекции мышам с меланобластомой. В результате экспериментов получено существенное уменьшение выраженности ракового повреждения кожи, равно как и измеримое уменьшение размеров метастатических очагов в легких. Полученные данные свидетельствуют о способности окрашивающего раствора активировать устойчивый противоопухолевый иммунный ответ с большей безопасностью применения в сравнении с существующими иммунологически активными веществами.

В настоящий момент проводятся первые клинические исследования препарата PV-10 с участием больных с запущенной стадией меланобластомы. Кроме мониторинга изменений со стороны злокачественных новообразований после проведения интраопухолевых инъекций, в исследовании проводили оценку степени активации противоопухолевых иммунных клеток у пациентов после инъекционного введения препарата.

**Moffitt Cancer Center** (2013) Single injection may revolutionize melanoma treatment. *ScienceDaily*, August 23 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/08/130822194145.htm>).

**Toomey P., Kodumudi K., Weber A. et al.** (2013) Intralesional injection of Rose Bengal induces a systemic tumor-specific immune response in murine models of melanoma and breast cancer. *PLoS ONE*, 8(7): e68561.

Ольга Федорова