

В.Є. Ткач, Р.В. Куцик, О.П. Кухта, Омер Арі Сабір
Івано-Франківський національний медичний університет

Досвід лікування оніхомікозів антимікотичними препаратами

Наведено результати лікування оніхомікозів антимікотичними препаратами тербінафін та ітраконазол. На підставі даних глибокого обстеження хворих, вивчення спектра патогенних грибів та їх асоціації з мікробною флорою в уражених тканинах застосовано комплексний диференційований підхід до терапії оніхомікозів. Із власного досвіду автори рекомендують вітчизняні антимікотики тербінафін та ітраконазол у терапії оніхомікозів.

Ключові слова

Оніхомікози, тербінафін, ітракон, епідермофітія, рубромікоз, дріжджова пароніхія, лікування, критерії вилікування, супутня патологія.

Оніхомікоз — одна з частих патологій людини. Численні скринінгові дослідження у світі та Україні [1, 3, 7, 12] показали, що ураження нігтів патогенними грибами зустрічаються у 25 % дорослого населення Землі, кожний п'ятий мешканець планети інфікований. У Європі та Україні цей показник, за даними різних дослідників, становить від 20 до 70 % [1, 2, 7, 8, 10, 11]. Високий відсоток захворюваності на оніхомікоз у людей старшого віку, переважно з порушенням кровообігу кінцівок (ендартеріїти, варикозна хвороба, акроціаноз, діабетичні ангіопатії). Серед інфікованих патогенними грибами переважають чоловіки віком 50 років. Небезпечність мікозів зумовлена хронічним і торпідним перебігом, постійним інфікуванням оточення, алергізацією організму та шкіри, асоціацією грибів з іншими мікроорганізмами, що взаємно посилює патогенні і сенсibiliзуювальні їх властивості [1, 4, 6, 9].

Лікування та повне вилікування від оніхомікозів є складним завданням, що пов'язано зі стійкістю і високою життєздатністю грибів, навіть у разі застосування антимікотичних та антисептичних препаратів [4, 5].

Яскравим прикладом є описані випадки, коли патогенність гриба *Microsporium canis* зберігалася в інфікованому людському волоссі 5 і 7 років. Арсенал антимікотиків для системної терапії великий, і з кожним роком їх кількість збільшується. Практичному лікарю іноді надзвичайно

складно визначитися щодо препарату і призначення ефективної терапії [6, 8, 13]. Потрібно враховувати фармакокінетичні властивості препарату, його побічну дію, ефективність, попередній досвід лікування оніхомікозів, його вартість та економічні можливості пацієнта. На жаль, в умовах започаткування страхової медицини (більшість страхових компаній лікування оніхомікозів не передбачає), декларативної державної медицини, безробіття та соціальної незахищеності більшої частини населення економічна спроможність пацієнта є визначальною під час призначення лікування.

Основна дія антимікотичних препаратів спрямована на знищення гриба або гальмування його розмноження в уражених тканинах, шкірі, волоссі, нігтях. Антимікотик в уражену тканину потрапляє через кров, лімфу і накопичується у тканинах, де є сповільнений обмін (волосся, нігті, епідерміс). Тому під час призначення терапії хворому слід враховувати стан його кровоносної та лімфатичної систем, як і наявність соматичної патології. Досягти успіху в лікуванні пацієнтів з оніхомікозами можливо лише за умови поєднання системної і зовнішньої терапії [3, 5, 8].

Мета роботи — вивчити спектр патогенних грибів з уражених нігтьових пластин та відсоток асоціації їх з бактеріальною флорою; ефективність ітраконазолу і тербінафіну та диференційованого застосування при оніхомікозах.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 64 хворих на оніхомікоз віком від 45 до 70 років, зокрема 20 жінок і 44 чоловіки, з тривалістю хвороби від 2 до 15 років. Попередній діагноз встановлювали на підставі клінічних виявів та підтверджували його мікроскопією патологічного матеріалу і культуральним дослідженням (посів на середовище Сабуро). З метою ідентифікації грибів гальмували ріст інших мікроорганізмів та грибів-сапрофітів шляхом додавання в середовище антибіотиків (гентаміцин, левоміцетин, тетрациклін, циклогексимід).

До призначення лікування всіх хворих обстежували з метою виявлення соматичної патології. У разі потреби їх консультували терапевт, невропатолог, ендокринолог, ангіолог та інші спеціалісти. Проводили загальноклінічні дослідження крові, сечі, визначали рівні білірубину, холестерину, сечовини, креатиніну, кислоти та лужної фосфатази до лікування, у процесі та після. Хворих з вираженою патологією печінки і нирок у дослідну групу не включали.

Під час призначення терапії враховували стан організму, наявність соматичної патології, клінічні вияви, кількість уражених нігтів та вид збудника. Звертали також увагу на фармакокінетичні параметри антимікотичного препарату, можливу побічну дію, ефективність, економічну доцільність та відсутність алергійних реакцій у пацієнта на ліки. За цими критеріями в дослідженні застосовано вітчизняні протигрибкові препарати тербінафін та ітраконазол.

Тербінафін має найвищий профіль безпеки серед антимікотиків, не впливає на систему цитохром Р-450, має найменшу гепато- та нефротоксичність, не впливає на клітини макроорганізму. Завдяки високій епідермотропності препарат прицільно діє на уражені грибом тканини. Тому тербінафін було призначено 23 пацієнтам, які мали компенсовані хвороби нирок і печінки, серцево-судинної системи та легкої і середньої тяжкості форми цукрового діабету. Хворі отримували препарат по 250 мг на добу залежно від кількості уражених нігтів від 2 до 6 міс.

Ітраконазол застосовано за методом пульс-терапії (по 200 мг 2 рази на добу 7 днів) у 41 пацієнта без виявленої іншої патології з перервою 3 тиж. Тижневий курс дає змогу накопичити в нігтьовому ложі та неуразеній нігтьовій пластинці достатню концентрацію препарату, щоб унеможливити руйнівну дію патогенного гриба. Кількість пульсів (циклів) залежала від кількості уражених нігтів: від 3 до 5 — 3 цикли, від 5 до 10 — 3—4 цикли, 5—6 пульсів отримували пацієнти з ураженням гладенької шкіри та оніхомікозом.

Окрім цього, всі хворі отримували патогенетичну терапію: засоби, що поліпшують мікроциркуляцію (дротаверин, ксантинолу нікотинат), імуномодулятори (алоє, ФіБС, тилорон), періодично — гепатопротектор антраль, вітаміни, мікроелементи (цинк, мідь, селен). Хворим з виявленою патологією внутрішніх органів призначали коригувальну терапію, погоджену зі спеціалістами. Протягом усього курсу лікування застосовували місцево кератолітичні засоби, чищення нігтів (хворі, які не використовували лаки). На уражені підшви і долоні (хворі на рубромікоз) накладали мазь Арієвича, фунгіцидні мазі, креми та розчини. Взуття двічі обробляли 40 % розчином формаліну. Контроль за ефективністю терапії проводився щоквартально і в кінці призначеного курсу.

Результати та обговорення

Під час обстеження у 47 % хворих на оніхомікоз виявлено також рубромікоз гладенької шкіри, переважно долонь і підшов, у 13,5 % — різні форми епідермофітії, у 5,5 % — дріжджову пароніхію. 34 % пацієнтів мали уражені лише нігті. У 26,7 % хворих (переважно хворі на рубромікоз) були патологічно зміненими нігтьові пластини нижніх і верхніх кінцівок, у решти (73,3 %) — лише нижніх. 32 % пацієнтів (переважно хворі на епідермофітію) мали уражені 1-шу і 5-ту нігтьові пластини пальців стоп. Найвищий відсоток (77,5 %) — зміни на 5 і більше нігтьових пластинах.

Мікологічні дослідження показали, що у 51,3 % випадків нігті були уражені *Trichophyton rubrum*, в 30,2 % — *Trichophyton mentagrophytes*, у 3 % — *Trichophyton violaceum*, у 4,9 % — *Candida albicans*, в 0,6 % — *Aspergillus*. 37,6 % хворих мали асоціацію гриба з бактеріальною флорою, а саме: *Staphylococcus aureus* — 52,3 %, *Staphylococcus epidermidis* — 19,4 %, іншою флорою — понад 18 %.

У 47 % хворих виявлено супутні хвороби, зокрема цукровий діабет (11), атеросклеротичний ендартерит (8), гіпертонічну хворобу (12), варикозну хворобу вен нижніх кінцівок (5), вегетосудинну дистонію (2), хронічний холецистит (6), хронічний гастрит (3). Пацієнтів з виявленою соматичною патологією проконсультували спеціалісти, які призначали відповідну терапію.

У всіх хворих, які отримували тербінафін 1 міс і перед початком другого циклу терапії ітраконазолом, з'являлася з боку кореня здорова нігтьова пластинка від 0,8 до 1,7 мм, суттєво зменшилося лущення при ураженні долонь та підшов. Після другого місяця прийому тербінафіну і другого циклу ітраконазолу лущення припинилося, нігтьові пластини відновилися у

хворих, що мали від 2 до 4 уражених нігтів, у інших залишилися зміненими 1/3–1/4 нігтьової пластини. Наприкінці третього місяця лікування гладенька шкіра набула звичайних властивостей, у 18 хворих з оніхомікозом при площі ураження 1/3 нігтя повністю відросла здорова пластинка. Під час мікроскопії у відновлених нігтях гриба не виявлено. Слід зауважити, що клінічно більше помітною нормалізація нігтьових пластин була у хворих, яким призначено пульс-терапію ітраконом.

Наприкінці четвертого місяця лікування одужання настало у 16 хворих, що приймали тербінафін, і у 37 пацієнтів, яким було призначено ітраконазол. У 7 хворих першої групи нігтьові пластини відросли на 2/3, у 4 пацієнтів другої групи — на 3/4. Мікроскопія матеріалу з вільного краю нігтьових пластин виявила міцелії гриба. Всім хворим продовжено лікування антимікотичними препаратами. Повноговилікування досягнуто наприкінці п'ятого місяця терапії тербінафіном, у 3 та 4 хворих після п'яти циклів ітраконазолу, на шостому місяці ще у 2 пацієнтів першої групи.

Двом хворим на облітеруючий ендартерит було припинено прийом тербінафіну, продовжено лише місцеву антимікотичну терапію. Повільніше відростали нігті у людей старших 60 років із супутньою судинною патологією та у хворих, що отримували тербінафін. Антиміко-

тики добре переносили всі хворі, вираженої побічної дії не зареєстровано, окрім 3 жінок, яких через 5–6 днів першого циклу ітраконазолу непокоїла короткочасна нудота, та 4 хворих, у яких прийом тербінафіну супроводжувався печією.

Віддалені результати обнадійливі. З рецидивами хвороби протягом 1,5 року пацієнти не зверталися.

Висновки

1. Проведені дослідження свідчать про високу ефективність у ліванні оніхомікозів вітчизняних антимікотичних препаратів тербінафін та ітраконазол.

2. У разі виявлення соматичної патології доцільним є призначення хворим тербінафіну, який має найвищий профіль безпеки та найменшу гепато- та нефротоксичність.

3. Пацієнтам без особливих соматичних розладів слід призначати пульс-терапію ітраконазолом, що характеризується зручністю, високою ефективністю, безпечністю та економічною вигідністю.

4. Ефективності системного застосування тербінафіну, ітраконазолу, скороченню термінів лікування, запобіганню розвитку побічних ефектів сприяє комплексний підхід до лікування, зокрема поєднання антимікотиків, засобів патогенетичної терапії та місцевих кератолітичних і фунгіцидних препаратів.

Список літератури

1. Ахиллес-проект / Использование экифина в терапии онихомикозов // *Дерматол., косметол., сексопатол.*— 2000.— № 3–4 (7).— С. 45–48.
2. Болотная Л.А., Шмелькова Е.С. Итракон в терапии онихомикозов // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2012.— № 3 (46).— С. 1–5.
3. Коляденко В.Г., Заславська О.А. Сучасні підходи до лікування оніхомікозів // *Дерматол., косметол., сексопатол.*— 2000.— № 1 (3).— С. 172–174.
4. Кулага В.В., Романенко И.М., Афонин С.Л., Кулага С.М. Аллергия и грибковые болезни: руководство для врачей.— Луганск: Элтон-2, 2005.— 520 с.
5. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Микозы стоп, онихомикозы: оптимальная программа лечения // *Врач.*— 2006.— № 2.— С. 34–38.
6. Самцов А.В. Особенности лечения онихомикозов у пожилых людей // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 2004.— № 2.— С. 60–62.
7. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей.— М.: ООО Биномпресс, 2003.— 440 с.
8. Ткач В.Є. Порівняльна оцінка ефективності та вартості лікування оніхомікозів різними препаратами тербінафіну // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2007.— № 2.— С. 36–40.
9. Федотов В.П., Горбунцов В.В. Грибы как осложняющий фактор дерматозов (патогенез, клинические особенности и терапия) // *Дерматол., косметол., сексопатол.*— 2006.— № 1–2 (9).— С. 5–8.
10. Brilowska-Dabrowska A., Saunte D.M., Arendrup M.C. Five hour diagnosis of dermatophyte nail infections with specific detection of *Trichofyton rubrum* // *J. Clin. Microbiol.*— 2007.— Vol. 45, N 4.— P. 1200–1204.
11. Bukhart C.N., Bukhart C.G., Gupta A.K. Dermatophytoma: recalcitrance to treatment because of existence of fungal biofilm // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2002.— Vol. 47 (4), N 4.— P. 629–631.
12. Capato R., Barbareschi M., Garoni A., Veraldi S. Intraconazole: new horizons (Abstr. of the 11th Congr. of the EADV) // *J. EADV.*— 2002.— Vol. 16 (suppl. 1).— P. 254.
13. Nolting S.K., Cazo J.S., De Bouille K. et al. Схеми перорального лікування оніхомікоза: чому отдають предпочтение пациенты // *Intern. J. Dermatol.*— 1998.— Vol. 27.— P. 454–456.

В.Е. Ткач, Р.В. Куцык, О.П. Кухта, Омер Ари Сабир

Івано-Франківський національний медичний університет

Опыт лечения онихомикозов антимикотическими препаратами

Приведены результаты лечения онихомикозов антимикотическими препаратами тербинафин и итраконазол. На основании данных глубокого обследования больных, изучения спектра патогенетических грибов и их ассоциации с микробной флорой в пораженных тканях использован комплексный дифференцированный подход к терапии онихомикозов. Из личного опыта авторы рекомендуют отечественные антимикотики тербинафин и итраконазол в терапии онихомикозов.

Ключевые слова: онихомикозы, тербинафин, итраконазол, эпидермофития, рубромикоз, дрожжевая паронихия, лечение, критерии излечения, сопутствующая патология.

V.Ye. Tkach, R.W. Kucyk, O.P. Kuhta, Omer Ari Sabir

Ivano-Frankivsk National Medical University

Experience of using antimycotic drugs in therapy of onychomycosis

The results of treatment of onychomycoses by antimycotic drugs terbinafine and itraconazole are presented. Complex differential approach to treatment of onychomycoses has been recommended on the basis of thorough examination of patients, study of spectrum of pathogenic fungi and their associations with microbial population in the damaged tissues. The application of home made antimycotic drugs terbinafine and itraconazole has been recommended in the therapy of onychomycoses from the authors' personal experience.

Key words: onychomycoses, terbinafine, itraconazole, epidermophytia, rubromycosis, yeasty paronychia, treatment, criteria of cure, concomitant pathology.

Дані про авторів:

Ткач Василь Євтихійович, к. мед. н., доцент кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету, заслужений лікар України, академік Нью-Йоркської академії наук
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. Тел. (034) 222-32-27

Куцик Роман Володимирович, д. мед. н., проф., зав. кафедри мікробіології Івано-Франківського національного медичного університету

Кухта Оксана Петрівна, к. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету

Омер Арі Сабір, клінічний ординатор кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету