

Б.Г. Коган¹, Е.А. Верба²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

²ЛДЦ ЧП «Институт дерматокосметологии доктора Богомолец», Киев

Инновационные подходы в комбинированном лечении онихо- и дерматомикозов у пациентов разных возрастных групп. Новый опыт клинического применения препаратов в практике врача-дерматовенеролога

Рассмотрены причины и факторы, которые способствуют распространению онихомикозов и микозов гладкой кожи. Обобщена характеристика тербинафина и определены особенности разных лекарственных форм данного препарата. Показана высокая терапевтическая эффективность комбинированного лечения онихомикозов и микозов препаратом Тербином (активное вещество – тербинафина гидрохлорид) в форме таблеток и спрея у пациентов разных возрастных групп (83,78 %).

Ключевые слова

Микозы стоп, дерматомикозы, онихомикозы, противогрибковые препараты, комбинированная терапия, тербинафин, Тербином, спрей, таблетки.

Высокая заболеваемость населения Земного шара грибковой инфекцией и постоянная тенденция к увеличению количества больных микозами обеспечивают важность и актуальность проблемы как для врачей-дерматовенерологов, так и для других специалистов [3].

Распространенность микозов в мире довольно велика, на их долю приходится до 37–42 % болезней кожи и ногтей [2].

По данным ВОЗ, каждый пятый житель планеты Земля инфицирован грибами, а у каждого десятого выраженные клинические проявления заболевания [6]. Фактически это составляет 20–25 % населения земного шара [11].

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости микозами в связи с тем, что диагностика грибковых поражений кожи нередко затруднена, а лечение (местное и системное) недостаточно эффективно. Вирулентность дерматофитов неодинакова [7].

К сожалению, до 1999 г. в Украине не было данных о распространенности микотических инфекций среди условно здорового населения, то есть среди людей, которые не считали себя больными. В 1999 г. Украина присоединилась к «АХИЛЛЕС-ПРОЕКТУ», который с 1997 г. выполняли 20 стран Европы. При исследовании 92 492 человек выяснено, что 28 283 (30,57 %) из них страдали различными грибковыми заболеваниями, в том числе 14 586 (52 %) онихомикозами, 47 % – онихомикозами ногтей пальцев стоп и 5 % ногтей пальцев рук, другие грибковые заболевания диагностированы у 48 %. Таким образом, более 31 % населения Украины страдают грибковыми заболеваниями [8].

За последующие 18 лет эпидемиологическая ситуация в Украине не улучшилась. Более того, можно говорить о поражении микозами стоп отдельных групп населения: военнослужащих, спортсменов, рабочих горнодобывающей про-

Таблица 1. Хронология создания основных противогрибковых препаратов

Название	Год синтеза
Гризеофульвин	В 1939 г. английские ученые А.Е. Oxford, Н. Raistrick, P. Simonart получили антибиотик, который первоначально был применен для борьбы с грибковыми заболеваниями растений
Кетоконазол	1978 г.
Итраконазол	1980 г.
Нафтифин (производное аллиламина)	В 1974 г. в исследовательском институте «Сандоз» в г. Вене (Австрия)
Тербинафин (производное аллиламина)	1983 г.

Таблица 2. Основные группы противогрибковых препаратов

Группа	Международное название
Полиены	Нистатин Натамицин Амфотерицин В
Азолы	Итраконазол Флуконазол Кетоконазол Изоконазол Эконазол Бифоназол Клотримазол Миконазол
Аллиламины	Тербинафин Нафтифин
Морфолины	Аморолфин
Другие	Гризеофульвин Циклопирокс Хлорнитрофенол Ундециленовая кислота

мышленности, пенсионеров. Упорное течение различных клинических форм микозов встречается при ВИЧ-инфекции и других хронических заболеваниях.

Причины роста заболеваемости онихомикозами сложны и не до конца понятны [4].

Риск развития онихомикоза увеличивается с возрастом. Так, поражение ногтевых пластинок дерматомицетами редко встречается у детей и широко распространено у лиц зрелого возраста, достигая 50 % у пациентов старше 70 лет. У мужчин онихомикоз диагностируется в 1,3 раза чаще, чем у женщин [4].

Все эти обстоятельства обусловили интенсивный поиск новых терапевтических методов

лечения, и хотя назначение системных антимикотических средств приводит к наиболее обнадеживающим результатам, оно нередко осложняется многообразными побочными реакциями.

Перспективнее говорить о комбинированных методах терапии с одновременным применением системных и наружных форм антимикотических препаратов, которые взаимно дополняют друг друга и позволяют уменьшить частоту побочных реакций, обеспечить выраженное фунгицидное действие, усилить положительный клинический эффект, показатели микологического выздоровления и сократить сроки лечения.

Хронология создания основных противогрибковых препаратов отражена в табл. 1.

Врачам-практикам нужно также помнить, что на основе химической структуры выделяют 4 основные группы противогрибковых препаратов, которые имеют различные механизмы действия и отличаются по активности в отношении грибковой флоры [10].

Основные группы противогрибковых препаратов представлены в табл. 2.

Данная информация важна для понимания практического алгоритма лечения пациентов, т. к. за обилием новых торговых названий всегда стоят 4 основных группы препаратов.

Цель работы — изучение эффективности комбинированной терапии различных форм онихомикозов в сочетании с микозами гладкой кожи с использованием противогрибкового препарата Тербином (активное действующее вещество — тербинафина гидрохлорид) в форме таблеток и спрея у пациентов различных возрастных групп.

Характеристика препарата

Аллиламиновое соединение тербинафина гидрохлорид впервые синтезировано в 1983 г. в Европе.

Местом приложения тербинафина являются цитоплазматические мембраны грибковых клеток. По сравнению с другими противогрибковыми препаратами (азолы, морфолины) тербинафин действует на самых ранних стадиях стерольного метаболизма (на уровне скваленового эпоксидазного цикла). Подавляя скваленовую эпоксидазу, тербинафин, с одной стороны, тормозит формирование основного компонента клеточной стенки грибов-эргостерола, с другой, препятствуя дальнейшему превращению скваленов, способствует их накоплению. Скваленовая эпоксидаза грибов гораздо чувствительнее (в 10 000 раз) аналогичного фермента человека. С этим связана высокая специфичность и избирательность действия тербинафина при микозах.

Действие тербинафина на грибковые клетки двоякое — фунгистатическое и фунгицидное.

Фунгистатический эффект связан с недостаточностью эргостерола, вследствие чего цитоплазматические мембраны нарушаются, а сами грибковые клетки утрачивают способность расти и развиваться и только сохраняют жизнедеятельность.

Фунгицидное же действие тербинафина обусловлено накоплением скваленов. Накапливаясь внутри клетки, постепенно увеличивающиеся липидные гранулы разрывают уязвимую цитоплазматическую мембрану, что приводит к гибели грибковой клетки. Минимальная ингибирующая концентрация тербинафина больше зависит от накопления скваленов, чем от недостатка эргостеролов, точно так же, как снижение количества жизнеспособных клеток с 10 до 0,1 %, что происходит параллельно с увеличением уровня скваленов с 0 до 0,1 мкг/г. Фунгицидное действие тербинафина превосходит фунгистатическое.

Поэтому санирующий эффект достигается меньшей концентрацией препарата, чем требуется для полного угнетения формирования эргостерола. Этим же объясняется и значительная разница в результатах лечения тербинафином и гризеофульвином, который обладает исключительно фунгистатическим действием в отношении дерматофитов.

Особенностями распространения тербинафина являются его транспорт лимфотическим путем благодаря липофильности препарата и связи с хиломикронами.

Более всего тербинафин накапливается в тканях, богатых кератином и липидами, в абсцедирующих очагах поражения, в жировой ткани, дерме, волосяных фолликулах, роговом слое кожи, ногтях, волосах. Минимальная ингибирующая концентрация тербинафина для большинства дерматофитов колеблется от 0,003 до 0,05 мкг/м [10]. При местном применении абсорбция — менее 5 % (NB).

Не влияет на систему цитохрома P450 у человека и соответственно на метаболизм гормонов или других лекарственных препаратов.

Мы выбрали для исследования тербинафина гидрохлорид в виде новой лекарственной формы спрея для обработки обширных участков поражения кожи вместе с традиционной лекарственной таблетированной формой.

Препарат Тербиноорм (Великобритания) представлен в виде 1 % спрея в полимерном флаконе по 20 мл (в 1 мл препарата содержится 10,08 мг тербинафина гидрохлорида).

Предназначен для наружного применения и обработки больших участков поражения. Пре-

парат распыляют на пораженные участки в количестве, достаточном для их тщательного увлажнения, и, кроме того, на прилегающие участки интактной кожи.

Противопоказания стандартные:

- индивидуальная непереносимость;
- не рекомендовано использовать у детей, т. к. у них не определялась безопасность и эффективность;
- не рекомендуется применять у беременных, т. к. нет данных о безопасности применения у них;
- во время лечения у кормящих матерей рекомендовано прекратить кормление грудью.

Режим применения спрея 1–2 раза в сутки в течение 1–2 нед.

Основные показания:

- грибковая инфекция паховой области;
- грибковая инфекция стоп и кистей;
- грибковая инфекция гладкой кожи туловища и конечностей;
- разноцветный (отрубевидный) лишай.

По данным литературы, эффективность лечения тербинафином в форме спрея составляет 75–95 %. Препарат активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *mentagrophytes*, *verrucosum*, *violaceum*; *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*) и *Pityrosporum orbiculare* (*Malassesia furfur*).

В комбинированном лечении мы также применяли таблетированную форму Тербиноорма (таблетки по 250 мг № 14 производства World Medicine LTD, Великобритания).

После системного применения тербинафин быстро всасывается и распределяется по тканям организма, включая плохо кровоснабжаемое ногтевое ложе. Накопление тербинафина в ногтях было отмечено уже через 1 нед после начала терапии и сохранялось по крайней мере на протяжении 30 нед после завершения лечения.

Продолжительность лечения от 6 до 16 нед при монотерапии в зависимости от степени вовлеченности в патологический процесс только ногтей рук, ногтей рук и ног вместе с ногтями больших пальцев и только ногтей ног.

Материалы и методы

В наше исследование были включены 37 пациентов (28 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 20 до 66 лет с различными формами микозов кожи и онихомикозов.

Длительность заболевания составила от 5 мес до 8 лет.

Клинические разновидности грибкового поражения кожи, выявленные у пациентов, представлены в табл. 3.

Таблица 3. Клинические разновидности грибкового поражения

Клиническая форма	Количество больных	
	Абс.	%
Онихомикоз пальцев стоп: с поражением ногтя большого пальца без поражения ногтя большого пальца	5	13,51
	3	8,1
Онихомикоз пальцев стоп + микоз гладкой кожи (интертригинозная и стертая формы)	19	51,35
Онихомикоз пальцев стоп и кистей	2	5,4
Онихомикоз пальцев стоп и кистей + микоз гладкой кожи	7	18,94
Онихомикоз пальцев стоп и кистей + разноцветный лишай	1	2,7
Всего	37	100

Окончательный диагноз онихо- и дерматомикоза устанавливался после микроскопической диагностики. Материалом для исследования служили чешуйки и корочки при соскобе с участков поражения кожи, а также срезанные участки ногтевых пластин у пациентов. Материалы исследовали в неокрашенных препаратах, предварительно обработанных в 20 % растворе основания (КОН).

Грибковая природа заболевания подтверждена микроскопически во всех 27 клинических случаях. Более дорогие методы диагностики (посевы, ПЦР) не применяли.

Для лечения пациентов применен метод комбинированной терапии препаратом Тербином. Тербином, в форме выпуска спрей 20 мл во флаконе, применяли раз в сутки + Тербином, в форме выпуска таблетки по 250 мг № 14 в упаковке, применяли по 1 таблетке в сутки в течение 12–16 нед.

В течение 2 нед пациенты наносили местно препарат на участки поражения кожи один раз в сутки (вечером) после гигиенического душа.

Контроль эффективности терапии осуществляли после 2, 4, 8, 12 и 16 нед лечения соответственно (КОН-тест).

Кроме того, при отборе пациентов для обследования руководствовались следующими критериями:

1. Обязательное лабораторное подтверждение микологической природы заболевания (микроскопия с 10 % КОН).
2. Тщательный сбор аллергологического анамнеза.

3. Ограничение приема других лекарственных препаратов, кроме жизненно важных, на период приема системного антимикотика.
4. Категорическое запрещение приема любых алкогольных напитков.

5. Перед началом лечения целесообразно исследование показателей (общий анализ крови и биохимические анализы крови — АЛТ, АСТ) с последующим мониторингом.

6. Контрольная микроскопия через 6 мес после окончания лечения.

Клиническую эффективность оценивали по следующим критериям:

1. Выздоровление (клиническое) — полное отсутствие всех исходных симптомов и признаков заболевания.

2. Выздоровление (микробиологическое) — отсутствие возбудителя в патологическом материале (чешуйки кожи, полученные при соскобе, и кусочки ногтевой пластины).

3. Улучшение состояния, но без полного исчезновения признаков и симптомов заболевания.

4. Без эффекта — не наступало клинического улучшения или ухудшения на фоне терапии. Необходимость в назначении дополнительного лечения:

1. Рецидив — выздоровление к концу лечения с последующим ухудшением или повторным появлением заболевания.

2. Невозможно оценить — при прекращении лечения по любой причине через 48 ч с его начала или прогрессирование другого патологического процесса, неподдающегося лечению исследуемым препаратом.

Результаты и обсуждение

В нашей работе не было зарегистрировано ни одного случая как индивидуальной непереносимости, так и аллергических реакций на препарат. Пациенты отмечали экономичность и удобство применения Тербином спрея — нанесение препарата раз в сутки (после вечернего гигиенического душа), хорошую динамику клинических симптомов заболевания уже с первой недели терапии.

Двое пациентов указали на ощущение жжения после распыления спрея, самопроизвольно проходящее через 5–10 мин.

Тербином в таблетированной форме пациенты переносили также хорошо, принимая по таблетке в одно и то же время суток — вечером после еды (табл. 4).

К концу 16-й недели с начала лечения у 31 (83,78 %) пациента отмечено клиническое и микробиологическое излечение, у 4 (10,82 %) клиническое улучшение.

Таблица 4. Клиническая эффективность терапии

Диагноз	Количество пациентов	Лекарственная форма	Клиническое и микробиологическое излечение	Клиническое улучшение	Без эффекта	Рецидив
Онихомикоз пальцев стоп, большой палец	5	Табл. + спрей	4	1	—	—
Онихомикоз пальцев стоп, большой палец	3	Табл. + спрей	1	2	—	—
Онихомикоз пальцев стоп + микоз гладкой кожи	19	Табл. + спрей	18	—	1	—
Онихомикоз пальцев стоп и кистей	2	Табл. + спрей	2	—	—	—
Онихомикоз пальцев стоп и кистей + микоз гладкой кожи	7	Табл. + спрей	6	1	—	—
Онихомикоз пальцев стоп и кистей + разноцветный лишай	1	Табл. + спрей	—	—	—	1
Всего	37		31	4	1	1

У 1 (2,7 %) пациента какой-либо положительной динамики клинических симптомов за весь срок лечения не наблюдали. Скорее всего это связано с физиологическими особенностями организма пациента (повышенное потоотделение, тучность).

Рецидив заболевания у 1 (2,7 %) пациента мы связываем с его социальным статусом и с не совсем ответственным подходом к лечению.

Выводы

1. Комбинированный метод лечения онихомикозов комбинацией различных лекарственных форм Тербинома (таблетки +

спрей) показал высокую степень клинической эффективности.

2. Тербином в виде спрея имеет высокий профиль безопасности, хорошо переносится пациентами, удобен в применении, быстро всасывается и не оставляет следов на одежде; аэрозольная упаковка атравматична.

3. Препарат — как таблетированная форма, так и аэрозоль — имеет высокий комплаенс (применение 1 раз в сутки).

4. Тербинафин продолжает оставаться высокоэффективным препаратом для лечения различных форм онихомикоза кистей и стоп у жителей Украины.

Список литературы

1. Базыка А.П. Микозы стоп. — К.: Здоров'я, 1975. — 134 с.
2. Болотная Л.А., Шмелькова Е.С., Сариян Е.И. Место «Ламикона» в терапии дерматофитий // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2012. — № 1 (44). — С. 88–93.
3. Дюдю А.Д., Салей Е.А., Полион Н.Н. Комплексное лечение больных онихомикозом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2015. — № 1 (56). — С. 87–91.
4. Дюдю А.Д., Салей Е.А., Полион Н.Н., Горбунцов В.В. Новые возможности местного лечения пациентов с онихомикозом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2013. — № 2 (49). — С. 149–153.
5. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей в 4 т. / Под ред. Ю.К. Скрипкина. — М.: Медицина, 1996. — Т. 1. — С. 295–296, 301–309.
6. Коляденко В.В. Сучасні уявлення про патогенез та лікування мікозів // Клін. імунол., алергол., інфектол. — 2006. — № 3 (4). — С. 14–19.
7. Королева Ж.В., Этиология, клиника и оптимизация терапии при микозе стоп // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2013. — № 2 (49). — С. 171–175.
8. Моцаренко Ю.Н., Верба Е.А., Глоба А.И. и др. Микозы стоп: профилактика и лечение. В поисках эффективной парадигмы // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2004. — № 1. — С. 46–48.
9. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: руководство для врачей. — М.: Бином, 2003. — С. 153, 185–193.
10. Терлецкий В.Б., Коган Б.Г., Терлецкий Р.В., Ламизил-спрей в терапии микозов стоп // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2005. — № 1. — С. 66–67.
11. Хрущ В.И. Оптимизация наружной терапии мокнущих форм микоза стоп // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2015. — № 1 (56). — С. 66–70.

Б.Г. Коган¹, Є.А. Верба²

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

² ЛДЦ ПП «Інститут дерматокосметології доктора Богомолець», Київ

Інноваційні підходи в комбінованому лікуванні оніхо- і дерматомікозів у пацієнтів різних вікових груп. Новий досвід клінічного застосування препаратів у практиці лікаря-дерматовенеролога

Розглянуто причини і фактори, які сприяють поширенню оніхомікозів та мікозів гладенької шкіри. Узагальнено характеристику тербінафіну та визначено особливості різних лікарських форм згаданого препарату. Показано високу терапевтичну ефективність комбінованого лікування оніхомікозів та мікозів препаратом Тербінорм (активна речовина — тербінафіну гідрохлорид) у формі таблеток і спрею у пацієнтів різних вікових груп (83,78 %).

Ключові слова: мікози, дерматомікози, оніхомікози, протигрибкові препарати, комбінована терапія, тербінафін, Тербінорм, спрей, таблетки.

B.G. Kogan¹, E.A. Verba²

¹ O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² Dr. Bogomolets Institute of Dermatology and Cosmetology, Kyiv

Innovative combined treatment of onychomycosis and dermatomycosis in patients of different age groups. New experience of medication clinical application in practice of dermatologist

The causes and factors of onychomycosis and mycosis of smooth skin are considered. The characteristics of terbinafine is summarized and the medication variable forms features are defined. The therapeutic efficacy of combined treatment of onychomycosis and mycosis with *Terbinorm* (active substance terbinafine hydrochloride) in tablets' and spray forms of issue is substantiated in patients of different age groups (83.78 %).

Key words: mycoses, dermatomycoses, onychomycoses, antifungal agents, combined therapy, terbinafine, *Terbinorm*, spray, tablets. □

Дані про авторів:

Коган Борис Григорович, д. мед. н., проф. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця 01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13

Верба Євген Анатолійович, к. мед. н., гол. лікар ЛДЦ ПП «Інститут дерматокосметології доктора Богомолець»