

Нове слово у лікуванні оніхомікозів

Висвітлено сучасний стан проблеми оніхомікозів в Україні та світі. Наведено результати досліджень, які демонструють клінічну ефективність «Онїхоциду® Емтріксу» — комплексного засобу для лікування оніхомікозів, який містить комбінацію пропіленгліколю, сечовини і молочної кислоти. Це забезпечує потрібну дію інгредієнтів — фізичну деградацію клітинної стінки та клітинної мембрани клітин патогенних грибів, кератолітичну та зволожувальну дію.

Ключові слова

Протигрибкові препарати, фармацевтичний ринок, класифікація, оніхомікози, «Онїхоцид® Емтрікс».

Останні десятиліття характеризувалися зростанням захворюваності на грибкові інфекції — мікози. Відзначено транскордонне поширення низки грибкових інфекцій, що може пояснюватися інтенсивнішою міграцією населення та змінами способу життя в індустріальних країнах. Зростання захворюваності не вдається зупинити. За даними ВООЗ, у середньому кожна п'ята людина інфікована патогенними грибами, а кожна десята має виражені клінічні вияви. Частота інфікованості мікозами стоп населення європейських країн становить від 20 до 70 % [2, 3, 5]. Аналогічна ситуація склалася і в Україні. Значною мірою до цього призвели соціальні, медичні та фармакологічні чинники. Серед соціальних слід виділити погіршення санітарно-просвітницької роботи, розширення мережі послуг для населення, таких як басейн, сауна, косметологічні кабінети, що за умови недотримання відповідних санітарних норм можуть бути вогнищами інфекції, а також проблема лікування хворих із соціально несприятливих прошарків населення. До медичних чинників належать загальне погіршення показників імунітету серед населення, використання інвазивних методів діагностики, зростання кількості випадків захворювань, які часто супроводжуються грибковими інфекціями (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ВІЛ-інфекція тощо). Так, в Україні за останні десятиліття частота мікозів у онкологічних хворих зростає з 5 до 25 % [4, 6]. Серед фармакологічних чинників провідне місце посідають застосування антибіотиків широкого спектра дії, використання імуносупресивних препаратів при трансплантації органів тощо, недоліки

препаратів: недостатня клінічна ефективність, токсичність, побічні ефекти. Таким чином проблема мікозів змушує медиків та фармацевтів сконцентрувати зусилля для її вирішення.

На сьогодні відомо понад 400 видів грибів, які спричиняють захворювання у людини. Питання про збудників мікозів ускладнюється тим, що низка захворювань, котрі клінічно дуже подібні до грибкових, зумовлені інфекційними агентами інших таксономічних груп — бактеріями та хромовиками, тому такі захворювання отримали назву «псевдомікози» [2].

Грибкові інфекції призводять до розвитку алергійних захворювань, погіршують перебіг хронічних патологічних процесів, негативно впливають на імунітет. Ураження навіть одного нігтя може стати джерелом інфікування інших нігтьових пластин, шкіри, волосся, травного тракту, сечостатевої системи, очей, порожнини рота та органів ЦНС [1].

Однією з найважливіших проблем медичної мікології є оніхомікози. Серед населення поширена думка, що цей стан — винятково косметична проблема, тому при ураженні нігтів не звертаються до дерматолога. На жаль, багато лікарів інших спеціальностей також ігнорують наявність у пацієнтів оніхомікозів, не звертаючи на них уваги або не вважаючи це захворювання серйозним. З огляду на широку поширеність оніхомікозів, які є вогнищами хронічної грибкової інфекції та чинять негативний вплив на загальний стан організму, таке ставлення до цієї проблеми є абсолютно неприпустимим [7].

Оскільки мікози є інфекційними хворобами, основним видом їх лікування є етіотропне.

Елімінація збудника призводить до зникнення всіх симптомів.

В Україні, як і в інших європейських країнах, оніхомікози посідають важливе місце серед показань для застосування протигрибкових препаратів. Вони в більшості випадків не піддаються традиційній місцевій терапії і є досить поширеними — їх виявляють у 16 % обстежених, або у 52 % усіх виявлених випадків грибкових інфекцій [8]. Засоби, призначені для їх лікування, мають відповідати двом основним вимогам: добре проникати в нігтьові пластинки і не мати побічних ефектів, як загальних (пов'язаних з гепато- та нефротоксичністю), так і місцевих. При виборі препарату важливо враховувати, що нині в Україні при досить різноманітному спектрі збудників оніхомікозів переважають асоціації дерматофітів з плісеньовими, рідше — дріжджоподібними грибами [6, 9, 12].

Онїхомікоз можна лікувати фармакотерапевтично із застосуванням системних і топічних протигрибкових препаратів. Системні протигрибкові засоби, такі як тербінафін та ітраконазол, є ефективними, проте мають серйозні побічні ефекти, зокрема гастроінтестинальні розлади, шкірний висип і головний біль. Тяжкі побічні ефекти розвиваються менше ніж в 1 % пацієнтів, проте одним з них є фатальна печінкова токсичність.

Топічні препарати як правило виробляються у формі лаку, крему та розчину для нанесення на нігті і містять різні протигрибкові компоненти, такі як нафтифін, аморолфін, тіоконазол або циклопірокс. Топічне нанесення забезпечує цільову доставку в інфіковані ділянки, що мінімізує ризик побічних ефектів, притаманних системним засобам.

З огляду на зазначене, вдалим засобом для місцевого лікування онїхомікозів є «Онїхоцид® Емтрікс» (виробництва «Моберг Фарма АБ», Швеція) — комплексний засіб для лікування онїхомікозів, який містить комбінацію пропіленгліколю, сечовини і молочної кислоти. Це забезпечує потрібну дію інгредієнтів — фізичну деградацію клітинної стінки та клітинної мембрани клітин патогенних грибів, кератолітичну та зволожувальну дію.

Показовими є результати контрольованого дослідження тривалістю 8 тиж за участю 73 пацієнтів з онїхомікозом різного ступеня тяжкості, проведеного в клініці Університету Сальгренска (м. Гетеборг, Швеція) та Мьоллевагенс Хуслакаргруп (м. Мальмо, Швеція) для оцінки ефективності препарату «Онїхоцид® Емтрікс» за умови застосування один раз на добу [11]. «Онїхоцид® Емтрікс» легко наносити. Слід установити силіконовий кінчик тюрбика на ніготь та легко

Таблиця 1. Поліпшення цільового нігтя (оцінка за шкалою GAS \geq 2 балів)

Час	Усі пацієнти (n = 73)		РР-популяція	
	Кількість	95 % ДІ*	Кількість	95 % ДІ
2 тиж	56 (76,7 %)	65,4, 85,8	55 (77,5 %)	66,0, 86,5
4 тиж	64 (87,7 %)	77,9, 94,2	63 (88,7 %)	79,0, 95,0
8 тиж	67 (91,8 %)	83,0, 96,9	66 (93,0 %)	84,3, 97,7

Примітка. *ДІ — довірчий інтервал.

Таблиця 2. Зміна вигляду цільового нігтя, за оцінкою пацієнтів, порівняно з виглядом до початку лікування (n = 73), абс. (%)

Показник	Термін лікування, тиж		
	2	4	8
Без поліпшення	17 (23,3)	9 (12,3)	6 (8,2)
Деяке поліпшення	47 (64,4)	41 (56,2)	29 (39,7)
Суттєве поліпшення	8 (11,0)	21 (28,8)	29 (39,7)
Дуже суттєве поліпшення	1 (1,4)	2 (2,7)	9 (12,3)

натиснути, нанести тонкий шар розчину на уражену нігтьову пластину та почекати кілька хвилин, щоб розчин висух. Цільовим для подальших обстежень було обрано ніготь великого пальця руки або ноги. Після первинного візиту пацієнти через 2, 4 і 8 тиж від початку лікування відвідували дерматолога для оцінки ефективності та безпечності досліджуваного виробу. Ефективність оцінювали за поліпшенням вигляду зміненого нігтя порівняно з вихідним станом за допомогою фотографування за стандартизованою технікою. Первинною кінцевою точкою було поліпшення вигляду цільового нігтя через 8 тиж порівняно з вихідним станом. В аналіз безпечності залучали всіх пацієнтів, котрі хоча б один раз використали досліджуваний виріб. До РР-популяції (від *per protocol*) входили пацієнти з комплаєнсом щонайменше 80 %, у яких не спостерігали суттєвих відхилень від протоколу і було оцінено первинну кінцеву точку.

Частка пацієнтів, які відзначили поліпшення цільового нігтя через 8 тиж порівняно з вихідним показником, дорівнювала 91,8 % (67 із 73 пацієнтів; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 83,0—96,9) (табл. 1). Після 2 тиж лікування цей показник становив 76,7 % (56 із 73), після 4 тиж — 87,7 % (64 із 73). Упродовж періоду терапії кількість пацієнтів, які відзначили суттєве або дуже суттєве поліпшення вигляду цільового нігтя, зростає із 9 (12,4 %) після 2 тиж до 38 (52,0 %) після 8 тиж лікування (табл. 2).



Рис. 1. Динаміка вигляду цільового нігтя в пацієнта з помірно тяжким оніхомікозом

А — до початку лікування; Б — за 2 тиж; С — за 4 тиж;
Д — за 8 тиж.

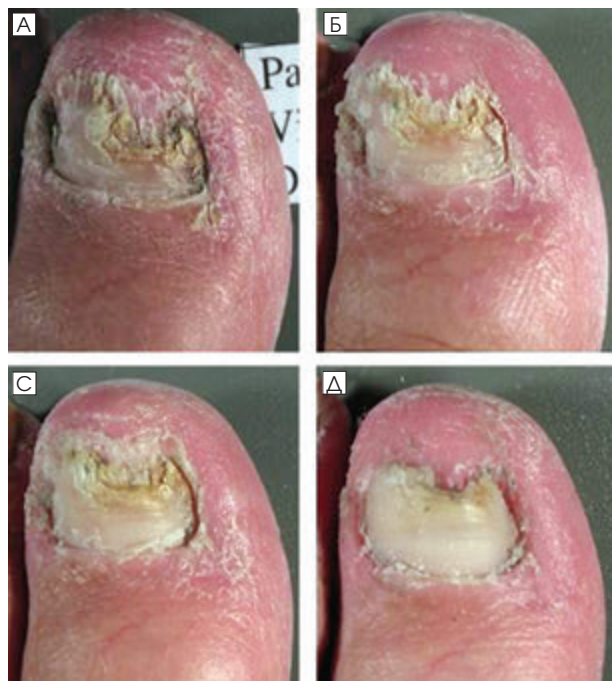


Рис. 2. Динаміка вигляду цільового нігтя в пацієнта з тяжким оніхомікозом

А — до початку лікування; Б — за 2 тиж; С — за 4 тиж;
Д — за 8 тиж.

Також протягом 8 тиж збільшилася частка пацієнтів, які відзначили, що цільовий ніготь став менш потовщеним (з 32,9 % через 2 тиж до 75,3 % через 8 тиж), менш ламким (з 15,1 до 45,2 %), м'якшим (з 35,6 до 71,2 %) і мав менш змінений колір (з 60,3 до 67,1 %). Після 8 тиж

лікування зафіксовано видиме поліпшення стану нігтів як у пацієнтів з початково помірною інтенсивністю інфекції (рис. 1), так і у хворих з початково тяжкою інфекцією (рис. 2). Протягом періоду лікування видимі ознаки грибкової інфекції регресували, нігті в цілому набували однорідного вигляду та гладкості. «Онїхоцид® Емтрікс» добре переносився. Жодна з небажаних подій не була пов'язана з лікуванням.

Важливими перевагами препарату «Онїхоцид® Емтрікс» є те, що його дія винятково місцева, отже, його можна використовувати також у період вагітності та грудного вигодовування, а також той факт, що він не спричиняє розвитку резистентності.

На користь вибору препарату свідчать результати й інших досліджень, зокрема рандомізованого мультицентрового подвійного сліпого, плацебоконтрольованого дослідження III фази, проведеного у Швеції (28 центрів) і Польщі (10 центрів) для оцінки ефективності, безпечності та переносності місцевої терапії препаратом «Онїхоцид® Емтрікс» (пропіленгліколь, сечовина і молочна кислота) у дорослих з дистальним піднігтьовим онїхомікозом [10]. Для оцінки ефективності фармакотерапії з-під нігтьової пластини цільового нігтя збирали продукти розпаду за допомогою стерильної кюретки і досліджували методом прямої флуоресцентної мікроскопії із застосуванням бланкофору та гідроксиду калію. Піднігтьовий матеріал також висівали на звичайні середовища. Дерматофітів ідентифікували відповідно до стандартних критеріїв. У дослідження було залучено 346 пацієнтів, які отримували «Онїхоцид® Емтрікс», та 147 осіб, котрі отримували плацебо.

Сімдесят дев'ять відсотків пацієнтів з ≤ 50 % ураженням нігтів та 81 % пацієнтів з 51–75 % ураженням нігтів мали негативний посів на грибок нігтів після 24 тиж лікування (+ 2-тижневий період «відмивання») препаратом «Онїхоцид® Емтрікс». Статистично значуща різниця між «Онїхоцид® Емтрікс» та плацебо спостерігалася як у пацієнтів з ≤ 50 % ураженням нігтів ($p < 0,0001$, повна вибірка пацієнтів для аналізу), так і у пацієнтів з 51–75 % ураженням нігтів ($p = 0,0018$, повна вибірка пацієнтів для аналізу). Через 8 тиж лікування відсоток пацієнтів з негативним посівом на грибок нігтів був вищим (приблизно 95 %), ніж наприкінці дослідження, а різниця між двома терапевтичними групами була статистично значущою для обох груп пацієнтів (рис. 3).

Через небажані явища тільки шість (1,7 %) пацієнтів вийшли із дослідження у групі «Онїхоцид® Емтрікс». Засіб добре переносився пацієн-

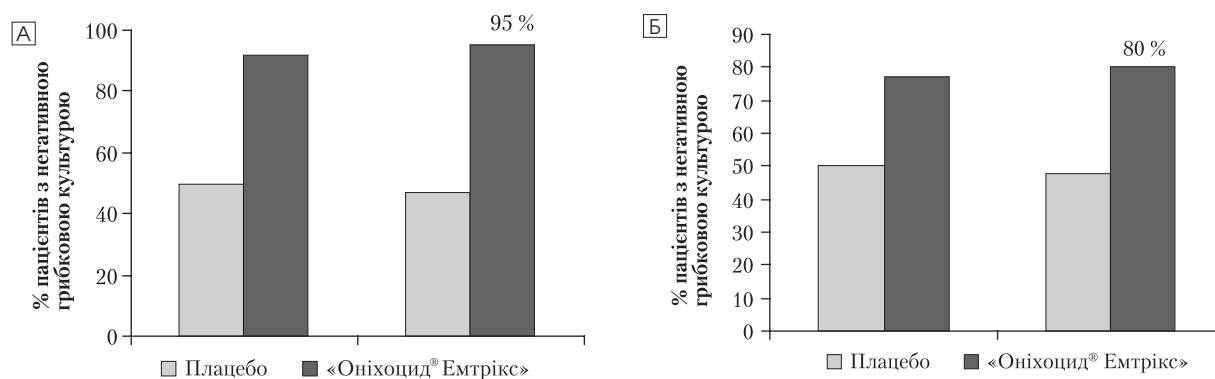


Рис. 3. Результат лікування «Онїхоцид® Емтрікс» порівняно з плацебо:

А — через 8 тиж приблизно 95 % пацієнтів з негативними культурами грибка нігтів ($p < 0,0001$);

Б — результат через 24 тиж приблизно 80 % пацієнтів з негативними культурами грибка нігтів ($p < 0,0001$ та $p = 0,0018$).

тами, а небажані ефекти можна було переважно зарахувати до однієї з трьох категорій: зміна кольору нігтів, онїхоліз або подразнення/біль, особливо на навколонігтьовій шкірі. Останні симптоми, ймовірно, були пов'язані із застосуванням надмірної кількості «Онїхоцид® Емтрікс».

Це дослідження показало, що «Онїхоцид® Емтрікс» забезпечує раннє видиме покращення зовнішнього вигляду нігтя з 2-го тижня використання та забезпечує клінічно значущу проти-грибкову дію. Має добру переносність.

Висновки

Грибкові інфекції (мікози) — одна з актуальних проблем сучасної медицини. Важливе місце серед них посідають ураження нігтів — онїхомікози, на

розробку та впровадження заходів та засобів боротьби з якими спрямовані зусилля численних спеціалістів — лікарів та фармацевтів. Важливого значення надають розробці нових протигрибкових засобів та схем лікування. Згідно з результатами наведеного клінічного дослідження, ефективність місцевої терапії «Онїхоцидом® Емтрікс» є безсумнівною. Дані, отримані дослідниками, підтверджують протигрибковий ефект цього засобу: видимі позитивні ефекти спостерігали вже через 2 тиж лікування, в подальшому вони посилювалися. Застосування цього топічного розчину забезпечило високий комплаєнс завдяки відмінному профілю переносності та нанесенню один раз на добу. Отже, цей препарат поповнив перелік ефективних антимікотичних засобів.

Підготував В.В. Короленко
КАНДИДАТ МЕДИЧНИХ НАУК

Список літератури

1. Воржева И.И., Черняк Б.А. Аллергия к дерматофитным грибам // *Аллергол.* — 2004. — № 4. — С. 36–39.
2. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Сучасні погляди на класифікацію мікроорганізмів — збудників шкірних та венеричних хвороб // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* — 2003. — № 3. — С. 7–11.
3. Коляденко В.Г., Короленко В.В., Бондур В.В. Проти-грибкові засоби: сучасне та майбутнє // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* — 2004. — № 3(14). — С. 49–57.
4. Коляденко В.Г., Степаненко В.І. Плісеневі гриби — етіопатогенетичне значення у виникненні та розвитку мікозів. Міф чи реальність? Еволюція наукових досліджень // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* — 2001. — № 1. — С. 41–48.
5. «Круглий стол» по проблемам епидемиології, клініки і лічення мікозової шкіри та її придатків // *Дерматол. та венерол.* — 2001. — № 4 (14). — С. 64–79.
6. Кутасевич Я.Ф., Зимина Т.В. Мікози стоп і онїхомікози у лиць пожилого та стареческого візраста // *Дерматол. та венерол.* — 2003. — № 3. — С. 29–31.
7. Моцаренко Ю.Н., Верба Е.А., Глоба А.И. и др. Мікози стоп: профілактика і лічення. В поісках ефективної парадигми // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* — 2004. — № 1. — С. 46–48.
8. Руденко А., Коваль Э., Полицук В., Заплавская Е. Онїхомікози в Україні // *Ліки України.* — 2000. — № 6 (35). — С. 22–24.
9. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. — М.: Бином, 2004. — 252 с.
10. Emtestam L., Kaaman T., Rensfeldt K. Treatment of distal subungual onychomycosis with a topical preparation of urea, propylene glycol and lactic acid: Results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study // *Mycoses.* — 2012. — Vol. 55. — P. 532–540. doi 10.1111/j.1439-0507.2012.02215.x.
11. Faergemann J., Gullstrand S., Rensfeldt K. Early and visible improvements after application of K101 in the appearance of nails discoloured and deformed by onychomycosis // *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications.* — 2011. — N 1. — P. 59–63.
12. Katz H.I. Риск лекарственных взаимодействий при применении современных системных противогрибковых препаратов // *Дерматол. та венерол.* — 2003. — № 2. — С. 12–18.

НОВОЕ СЛОВО В ЛЕЧЕНИИ ОНИХОМИКОЗОВ

Освещено современное состояние проблемы онихомикозов в Украине и мире. Приведены результаты исследований, демонстрирующие клиническую эффективность «Онихотида® Эмтрикса» — комплексного средства для лечения онихомикозов, содержащего комбинацию пропиленгликоля, мочевины и молочной кислоты. Это обеспечивает тройное действие ингредиентов — физическую деградацию клеточной стенки и клеточной мембраны клеток патогенных грибов, оказывает кератолитическое и увлажняющее действие.

Ключевые слова: противогрибковые препараты, фармацевтический рынок, классификация, онихомикозы, «Онихотид® Эмтрикс».

Advance in the treatment of onychomycosis

The article presents the contemporary state of the problem of onychomycoses in Ukraine and in the world. The results of studies show the clinical effectiveness of *Onichocide® Emtrix* — a complex medical product for the treatment of onychomycosis containing a combination of propylene glycol, urea and lactic acid. It provides a triple action of the ingredients — the physical degradation of the cell wall and cell membrane of pathogenic fungal cells, performs keratolytic and moisturizing action.

Key words: antifungal drugs, pharmaceutical market, classification, onychomycosis, *Onichocide® Emtrix*. □