

Новий підхід до системної етіотропної терапії оніхомікозів

Федотов В. П.[†], Дюдюн А. Д.[†], Горбунцов В. В.[†],
Башмаков Д. Г.[†], Піпкін Я. С.[†], Скорина В. О.[‡]

[†]ГЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

[‡]КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 17» Дніпропетровської обласної ради»

НОВЫЙ ПОХОД К СИСТЕМНОЙ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗОВ

Федотов В. П., Дюдюн А. Д., Горбунцов В. В.,
Башмаков Д. Г., Пипкин Я. С., Скорина В. А.

Разработана методика лечения онихомикоза с последовательным использованием Микофина и Фунита, с корректирующей патогенетической терапией препаратами Амиксин, мелатонин и тиотриазолин. Проведение предложенной терапии позволило достичь клинико-лабораторного выздоровления у 59 (93,7 %) больных без побочных нежелательных эффектов и осложнений.

NEW APPROACH TO THE SYSTEMIC ETIOTROPIC THERAPY OF ONYCHOMYCOSES

Fedotov V. P., Dyudyun A. D., Gorbuntsov V. V.,
Bashmakov D. G., Pipkin Ya. S., Skoryna V. O.

The method of treating onychomycosis by the successive use of Mikofin and Funit, along with correcting pathogenetic therapy by medications Amixin, melatonin and Tiotriazolin has been developed. Implementation of the offered therapy has allowed attaining clinical-and-laboratory convalescence in 59 (93,7 %) patients without undesirable side effects and complications.

Актуальність проблеми лікування дермато-мікозів полягає у тому, що, за даними ВООЗ, кожен п'ятий житель Землі інфікований грибами. При цьому треба відзначити й те, що число хворих на мікози щорічно зростає. За даними більшості сучасних досліджень, кількість хворих на мікози в Україні складає від 20 до 70 % [2, 5, 6, 9].

Проблемою грибкових інфекцій також є [4, 6, 8, 9]:

- індукція ними алергічних захворювань, пов'язаних з мікогенною сенсibilізацією;
- ускладнення перебігу супутніх хронічних дерматозів;
- негативний вплив на імунний статус.

У наш час до соціальних причин зростання захворюваності звичайно відносять виникнення вогнищ інфекції через недостатню санітарно-просвітницьку роботу, розширення послуг населенню у вигляді басейнів, саун, косметологічних кабінетів. Медичні проблеми включають зниження імунітету, використання різноманітних інвазивних методів діагностики, зростання онкологічної захворюваності, захворюваності на ВІЛ-інфекцію та ін. [4, 6-9]. Зростанню поширеності грибкових інфекцій також сприяють широке і, часто, неконтрольоване застосування цитостатиків, антиметаболітів, кортикостероїдних гормональних препаратів, імуносупресивних засобів; тривалий пероральний прийом

антибіотиків широкого спектру дії тощо [6-8].

На цей час однією з найважливіших проблем медичної мікології вважаються грибкові ураження нігтів – оніхомікози. За даними ВООЗ, близько 20 % населення Землі хворіє на оніхомікози; в Україні цей показник сягає 20-50 %. При цьому треба зазначити, на жаль, відношення як лікарів, так і пацієнтів до наявності у них оніхомікозу не завжди однозначне. Важливим є те, що оніхомікоз є вогнищем хронічної грибкової інфекції, і внаслідок цього існує негативний вплив на імунний статус організму, інфікування шкіри, інших нігтьових пластинок, волосся, слизової ШКТ, ока, порожнини рота і ЦНС [4-7]. Але при цьому слід звернути увагу на те, що багато людей вважають оніхомікоз неістотним захворюванням, і пацієнти не звертаються до фахівців за медичною допомогою.

Проблема мікозів, та, особливо, – оніхомікозів, враховуючи їх широке розповсюдження, змушує медиків усього світу концентрувати зусилля для її вирішення [2, 3, 6-8].

Постановка проблеми у загальному вигляді полягає у тому, що, незважаючи на впровадження сучасних антимікотичних засобів у лікуванні мікозів, лікування цих захворювань на цей час становить безсумнівну проблему клінічної медицини [1, 2, 5-7]:

- більшість авторів наголошує на недостат-

ню терапевтичну ефективність, токсичність, наявність побічних ефектів сучасних антимікотичних засобів;

- окремою проблемою етіотропної терапії оніхомікозів також є можливість розвитку стійкості окремих штамів грибів при звичайно тривалому лікуванні хворих відомими антимікотиками;

- важливим також є можливість акумуляції побічних та небажаних явищ окремих засобів на протязі тривалого їх призначення.

Хоча й дотепер продовжується пошук та розробка нових ефективних протигрибкових засобів, безумовну можливість підвищення ефективності етіотропної терапії грибових захворювань також можна очікувати і в удосконаленні використання вже існуючих засобів.

Невирішеною раніше частиною проблеми можна вважати певну відсутність науково-практичних даних щодо можливості послідовного застосування при лікуванні хворих на мікози та оніхомікози різних за механізмом дії системних протимікотичних засобів та ефективності подібного підходу до системної етіотропної терапії у практиці.

Мета дослідження – визначення безпеки та ефективності послідовного застосування при лікуванні хворих на оніхомікози двох різних за механізмом дії системних протимікотичних препаратів – ітраконазолу (Фуніт®) та тербінафіну (Мікофін®) виробництва «Nobel Pharma».

Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання проблеми дослідження можливості послідовного застосування при лікуванні хворих на оніхомікози двох різних за механізмом дії системних протимікотичних препаратів: ітраконазолу та тербінафіну, – дозволив отримати такі дані, що стали підставою до розробки нового ефективного методу комплексної таргетної терапії оніхомікозів:

Фуніт® виробництва «Nobel Pharma» (випускається в капсулах, що містять 100 мг ітраконазолу) є синтетичним протигрибковим препаратом, ефективним проти грибів:

- *Trichophyton spp.*;
- *Epidermophyton floccosum*;
- *Microsporum spp.*;
- *Candida spp.*;
- *Cryptococcus neoformans*;
- *Sporotrichum schenckii*;
- *Aspergillus*;
- *Fonsecaea spp.*;
- *Cladosporium spp.*;
- *Blastomyces dermatidis* і деякі інші мікроорганізми.

Засіб має високу ліпофільність і кератофільність, накопичується у нігтях в концентраціях, що набагато перевищують МІК всіх збудників оніхомікозу. Фуніт виводиться тільки після

відрощування нової нігтьової пластинки, тому ефективна концентрація після його відміни підтримується в нігтях кистей рук протягом шестирьох місяців, а в нігтях ступень – 6-9 місяців.

Препарат показаний при:

- дерматомікозах;
- оніхомікозах;
- кандидозі;
- глибоких мікозах;
- плісневих мікозах.

Зазвичай, препарат призначають по 100 мг 2 рази на добу протягом 9-12 тижнів, або по 200 мг 2 рази на добу протягом 1 тижня. Після цього рекомендовано зробити перерву 3 тижні. Таких курсів у вигляді пульс-терапії рекомендують:

- 2-3 місяці – при оніхомікозі рук;
- 4-5 місяців – при оніхомікозі ступень.

Мікофін® виробництва «Nobel Pharma» (випускається в пігулках, що містять 250 мг тербінафіну) є активною речовиною з широким спектром протигрибкової дії у відношенні:

- *Trichophyton spp.*;
- *Microsporum spp.*;
- *Epidermophyton floccosum*;
- плісневих, дріжджеподібних і деяких диморфних грибів.

Тербінафін порушує біосинтез ергостеролу, який здійснюється в грибах, шляхом інгібування ферменту скваленоксидази, що знаходиться на клітинній мембрані гриба. Це призводить до дефіциту ергостеролу і внутріклітинного накопичення сквалену, що викликає загибель клітин гриба.

Після одноразового прийому 250 мг тербінафіну максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається через 2 години. Препарат добре адсорбується, його біодоступність складає 40 %. Тербінафін добре зв'язується з білками плазми крові (99 %), швидко проникає в дермальний шар шкіри і накопичується в роговому шарі і нігтьових пластинках, забезпечуючи фунгіцидну дію. Швидко проникає в секрет сальних залоз, що приводить до високої концентрації препарату у волосяних фолікулах, волоссі, шкірі, підшкірній клітковині. Період напіввиведення препарату складає близько 17 годин. Не акумулюється в організмі. Концентрація тербінафіну залежить від віку, захворювань печінки і нирок.

Препарат показаний при:

- оніхомікозах;
- кандидозах;
- маласезіозі.

Призначення: всередину по 250 мг на добу, протягом 6-12 тижнів при оніхомікозі.

Спричиняти інфекцію нігтьових пластинок, як єдиний збудник, можуть близько 50 видів грибів, але нерідко буває змішана (мікст) інфекція. Найчастіші збудниками оніхомікозів вважа-

ють дерматоміцети, серед яких:

- *T. rubrum* і *T. mentagrophytes interdigitale* складають більше 90 %;
- *E. floccosum*, *M. canis*, *T. violareum*, *T. tonsurans* – лише 3 %.

Частка *Candida* в числі збудників складає 5-10 %, плісневих грибів (перш за все, *Scopulariopsis brevicaulis*, що має кератолітичні ферменти) – до 3 % [3, 6, 7].

При призначенні лікування слід враховувати характер ураження нігтів; при цьому необхідно звертати увагу при обстеженні на:

- колір, прозорість, товщину нігтьових пластинок;
- характер їх поверхні, міцність і цілісність (довжина, форма вільного краю, наявність тріщин, зв'язок з навколишніми структурами).

З дисхромій, частіше за все виявляється лейконіхія (білий ніготь). Часто дисхромія буває викликана оніхолізом (відділення нігтя від ложа). Зрідка ніготь буває жовтим, чорним, зеленуватим або бурим.

Зустрічаються такі патології нігтя:

- стоншення нігтя (гапалоніхія);
- ніготь увігнутий у вигляді ложки (койлоніхія);
- стовщення нігтя (пахоніхія), аж до оніхогрифозу;
- піднігтьовий гіперкератоз (видиме стовщення нігтя);
- на нігтях бувають подовжні борозни і гребінці, ямки, лінії Бо, оніхорексис (глибокі подовжні борозни з розщеплюванням нігтя);
- оніхолізіс (відділення нігтя від ложа);
- оніхомадезіс (відпадання усієї нігтьової пластинки);
- птеригіум (розростання епоніхія з переходом на нігтьове ложе);
- оніхошизія (розщеплювання пластинки на шари);
- пароніхія (запалення нігтьового валу).

Виділяють три клінічні форми оніхомікозів, запропоновані N. Zaias (1972) [6, 7, 10]:

- дистально-латеральна піднігтьова;
- поверхнева біла;
- проксимальна піднігтьова.

Залежно від збудника, виділяють клініко-епідеміологічні ознаки оніхомікозу:

- при ураженні нігтів *T. rubrum* (рубромікоз) розвивається звичайно дистально-латеральна піднігтьова форма з вираженим гіперкератозом, ураженням декількох нігтів – частіше на стопах, рідше на одній руці; окрім цього, у хворих спостерігаються прояви дерматомікозу ступень сквамозного сухого типу; джерело інфекції часто знаходиться в сім'ї хворого;

- при ураженні нігтів *T. mentagrophytes* спостерігається, звичайно, поверхнева біла форма, уражений I, зрідка – V палець ступні без ура-

ження нігтів на кистях; зазвичай у хворих також має місце міжпальцевий мікоз ступень; інфікування частіше відбувається в душових, басейнах, спортзалах;

- при ураженні нігтів *C. albicans* має місце, звичайно, проксимальна піднігтьова форма, пароніхія, шкірка нігтя втрачена, з хвилеподібним перебігом процесу, в основному, на кистях (частіше правій) у жінок.

Особливість плісеневого оніхомікозу полягає у тому, що захворювання частіше розвивається у хворих із попередньо зміненими нігтьовими пластинками. Починається захворювання зі зміни кольору нігтя (від біло-жовтого, лимонного, жовто-зеленого до чорного), часто поодинокого, на ступнях, без ураження шкіри. Ураження нігтя – за нормотрофічним або гіпертрофічним типом, має місце піднігтьовий гіперкератоз, аж до розвитку оніхогрифозу. Зустрічається тотальна або дистально-латеральна форма, іноді з ураженням навколонигтьових валиків.

Для проникнення гриба в шкіру і нігті і розвитку оніхомікозу має значення патогенність і вірулентність збудника:

- місце його локалізації;
 - мікроскопічні і культуральні особливості;
 - біохімічна активність;
 - імуногенні властивості;
 - можливість зараження тварин цим грибом.
- Останніми роками вельми важлива роль у розвитку оніхомікозу відводиться стану макроорганізму:
- вік;
 - зниження реактивності;
 - імуносупресія;
 - порушення обмінних процесів;
 - авітаміноз;
 - ендокринопатії;
 - функціональні порушення;
 - хронічні інфекційні та соматичні захворювання;

- тривалий прийом кортикостероїдів, імунодепресантів, антибіотиків;

- неповноцінне харчування;

- несприятливі екологічні чинники та ін.

Не можна не враховувати й стан шкіри, як один із сприяючих чинників до інфікування грибами (тріщини, мацерація, потертість, травми, порізи, тісне взуття тощо).

Не підлягає дискусії питання про необхідність лікування оніхомікозів, хоча багато пацієнтів відносяться до цієї патології не як до серйозної інфекційної хвороби, а як до косметичного недоліку, що призводить до тривалого перебування хворого на мікоз в суспільстві і появі нових інфікованих і численних ускладнень. Необхідність лікування уражень шкіри і її додатків пояснюється тим, що:

- істотно порушується функція інфікованих органів;

- виникає загроза дисемінації грибкового процесу з розвитком навіть еритродермії;

- при тривалому хронічному перебігу нерідко виникає ускладнення вторинною бактерійною флорою з формуванням бешихового запалення, слоновості.

Дуже важливо, що досить часто, за наявності в організмі патогенних грибів, вони можуть індукувати розвиток мікогенної алергії з формуванням нової патології, зокрема:

- екземи;
- нейродерміту;
- бронхіальної астми;
- вазомоторного риніту.

Гриби нерідко сприяють розвитку непереносимості різноманітних лікарських засобів, зокрема, антибіотиків, розвитку вторинного імунodefіциту.

Виклад основного матеріалу. Дослідження було проведене у клініці шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» у групі з 63 хворих на оніхомікоз віком 30-60 років, у яких:

- *T. rubrum* був висіяний у 86 %;
- *T. mentagrophytes* – у 14 % хворих.

Розвиток оніхомікозу у літніх людей, на наш погляд, пов'язаний з:

- повільним відрощуванням нігтів;
- віковими змінами шкіри:
 - 1) стоншення дерми;
 - 2) сплюснення сосочків;
 - 3) зменшення еластичності тугора;
 - 4) склерозування судин;
 - 5) зменшення капілярів і нервових закінчень;
 - 6) зменшення сальних залоз;

- сухістю шкіри і гіперкератозом.

Особливості клінічних проявів оніхомікозу у осіб похилого віку:

- тотальне ураження нігтів;
- гіпертрофічний тип ураження з оніхогрифозом;
- жорсткість нігтьової пластинки;
- сіро-жовтий колір нігтів;
- вродження нігтів в м'які тканини;
- виражений піднігтьовий гіперкератоз;
- болі під час ходіння;
- повільний ріст нігтів.

Слід зазначити, що всім 63 спостережуваним хворим на оніхомікоз у минулому проводилося лікування як амбулаторно, так і стаціонарно, але ефект терапії був незначний і досить короточасний, що ми пояснювали такими причинами, як:

- недотримання режиму лікування;
- вікові зміни шкіри і придатків;
- імунodefіцитні стани;
- супутні захворювання;
- недостатня всмоктуваність препарату через

патологію ШКТ і поганий його розподіл в організмі;

- побічна дія через супутню патологію;
- повільне зростання нігтів;
- судинна недостатність у ділянці нижніх кінцівок;
- обмежені матеріальні можливості;
- недостатній досвід лікуючих лікарів і призначення неадекватних препаратів.

Безуспішне попереднє лікування у досліджених хворих також можна було пояснити тим, що практичні лікарі не завжди і недостатньо використовували патогенетичні препарати, а також призначали лише один з етіотропних засобів – препарати тербінафіну, ітраконазолу або флуконазолу і не завжди за показанням.

У всіх досліджених відмічені істотні зрушення імунного статусу:

- достовірне зниження $CD3+$, співвідношення $CD4+ / CD8+$;
- активація гуморального імунітету за рахунок збільшення B -лімфоцитів, IgM , IgA ;
- порушення співвідношення T/B -лімфоцити;
- зменшення антигенів гістосумісності II класу ($HLA-DR$);
- зниження рецепції $IL\ 2$ ($CD25+$);
- збільшення $CD95+$ при зменшенні кількості $CD25+$.

Аналіз існуючого досвіду лікування інфекційної патології та, зокрема, оніхомікозів дозволив нам розробити таку методику комплексного лікування хворих на оніхомікоз: усім спостережуваним хворим в якості системної етіотропної терапії рекомендували запропонований нами оригінальний метод комбінованого лікування препаратами фірми «Nobel Pharma» – Фуніт і Мікофін.

Фуніт призначали у вигляді пульс-терапії по 2 капсули двічі на день після їжі протягом 7 днів. У подальшому, коли зазвичай рекомендується тритижневий інтервал (тобто передбачається фунгіцидна дія Фуніта після пульс-терапії), призначали Мікофін по 1 табл. на добу протягом 14 днів.

Таке поєднання передбачає одночасну фунгіциду і фунгістатичну дію на різні види грибів, збудників оніхомікозу (дерматоіцети, дріжджеподібні і плісеневі гриби) як ітраконазолу, так і тербінафіну, у яких механізми терапевтичної дії на гриби різні. При цьому, такий «подвійний удар» по інфекції дозволяє істотно посилити згубну дію на гриби.

Такі місячні цикли проводили 1-3 рази, залежно від характеру ураження нігтьових пластинок і динаміки патологічного процесу в процесі лікування.

Враховуючи, що у спостережуваних хворих на оніхомікоз були прояви іншої коморбідної патології: соматична патологія, явища імунodefі-

фіциту, – їм призначався також комплекс коригуючих препаратів:

- з метою імунокорекції призначався Аміксин – по 1 табл. 2 дні підряд, а потім по 1 табл. через день; на курс – 9 табл.;

- вітчизняний препарат Тіотріазолін – по 0,1 г 3 рази на добу впродовж 10-20 днів.

З коригуючих препаратів, одночасно з етіотропною та імуномодельюючою терапією, призначався, з метою поліпшення всмоктуваності препаратів, Вобензим і Флогензим, а також гепатопротектори – протягом усього періоду прийому системних антимікотиків.

Хворим також, за показаннями, призначалися судинорозширювальні препарати та такі, що нормалізують мікроциркуляцію; препарати тканинні оксигенатори в традиційних дозах; вітаміни групи нікотинова кислота.

Зовнішнє лікування проводили за допомогою призначення гарячих мильно-содових ванн, обробки шкіри і нігтів 5-відсотковим спиртним розчином йоду, кремом Ломексин.

У жодному випадку при проведенні лікування не було помічено побічних або небажаних ефектів, які б зробили неможливим подальше проведення терапії, змінили її або вимагали призначення та проведення додаткового лікування.

У результаті проведеного лікування найближчі результати були такі:

- з 63 хворих на оніхомікоз, які були проліковані за запропонованою нами методикою, позитивний клініко-лабораторний ефект одержано у 59 (93,7 %) хворих;

- у чотирьох хворих не відбулося повного клінічного одужання та елімінації грибів, що було пов'язано з невиконанням пацієнтами всіх

ЛІТЕРАТУРА

1. Бормотов В. Ю. Амбулаторное лечение больных онихомикозом, обусловленным красным трихофитомом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1983. - 20 с.
2. Коляденко В. Г., Короленко В. В. Сучасні уявлення про терапію при оніхомікозах // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2008. - № 2 (29). - С. 65-69.
3. Коржичкина Н. В. Плесневой онихомикоз (диагностика, клиника, лечение и профилактика): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2005. - 19 с.
4. Рощенюк Л. В. Комплексне лікування та клініко-епідеміологічні аспекти оніхомікозів у осіб Харківського регіону, які постраждали від наслідків аварії на ЧАЕС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Харків, 2005. - 23 с.
5. Свирид С. Г., Довгаль А. И., Агапова И. Р., Дюдюк А. Д., Радионов В. Г. Терапия изолом

лікувальних розпоряджень лікаря або проблемами лікування коморбідної патології, особливо, патології ШКТ.

При вивченні віддалених результатів протягом 1-2 років, рецидив оніхомікозу, а, можливо, і реінфекція були відмічені у 6 (9,5 %) хворих. Цю проблему у переважній кількості випадків можна пояснити недостатньо коректним та повним проведнням санітарно-протиепідемічних заходів.

Висновок. Проведені дослідження і аналіз запропонованого методу комплексного лікування оніхомікозів різної етіології з послідовним застосуванням двох різних за механізмом дії системних протимікотичних препаратів: ітраконазолу (Фуніт®) та тербінафіну (Мікофін®) виробництва «Nobel Pharma», – показали високу терапевтичну ефективність і сприятливі як найближчі, так і віддалені результати терапії без будь-яких побічних ефектів і ускладнень від використаних препаратів.

Перспективами подальших розвідок у напрямку використання запропонованого нами методу послідовного застосування при лікуванні хворих на оніхомікози двох різних за механізмом дії системних протимікотичних препаратів – ітраконазолу (Фуніт®) та тербінафіну (Мікофін®) виробництва «Nobel Pharma» є:

- проведення систематичного клінічного моніторингу запропонованого методу у різних регіонах України;

- проведення порівняльного клініко-економічного дослідження доцільності його пріоритетності у використанні у суспільній системі охорони здоров'я та широкого впровадженню в практику охорони здоров'я.

- кандидоза, малассезиоза, дерматомикозов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. - № 3 (10). – С. 32-33.
6. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей. - М.: ГЭОТАР, Медицина, 1998. - 126 с.
7. Федотов В. П., Дюдюк А. Д., Горбунцов В. В., Башмаков Д. Г. Терапия осложненных форм онихомикозов у больных с сопутствующей патологией // *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* – 2010. – № 1-2. – С. 34-40.
8. Degreef H., Donsker de P. Fighting fungal infections around the globe. – Belgium, 2000. - 174 p.
9. Leny L. A. Epidemiology of onychomycosis in special-risk population // *Am. Pediatr. Med. Assoc.* - 1977. – Vol. 87, No 12. - P. 546-550.
10. Zaias N. Clinical manifestations of onychomycosis // *Clin. Exp. Dermatol.* - 1992. - Sept. 17. - Suppl. 1. - P. 6-7.