

Топічна терапія оніхомікозів: сучасні можливості

К.І. Безверщенко

Шкірно-венерологічний диспансер № 3, Медичний центр «Клініка Нова»

Резюме

Представлено актуальність проблеми оніхомікозів, їх сучасна клінічна класифікація, а також огляд методів лікування в залежності від типу оніхомікозу та місця топічної терапії в лікуванні даної патології.

Ключові слова: оніхомікози, класифікація, топічна терапія.

Оніхомікоз – це грибкова інфекція нігтів кистей або стоп, яка може вражати будь-які частини нігтя, в тому числі матрикс, нігтьове ложе або нігтьову пластину. Оніхомікоз може спричиняти біль, дискомфорт, спотворення нігтів та суттєво знижувати якість життя [1]. Приблизно 10% загальної популяції, 20% людей старших 60 років, 50% людей старших 70 років та близько третини хворих на цукровий діабет хворіють на оніхомікози. Кореляція між віком та захворюваністю на оніхомікози може пояснюватися зменшенням периферичного кровообігу, субоптимальним імунним статусом, діабетом, уповільненням росту нігтів, труднощами у щоденній гігієні, частим травмуванням нігтів [2]. Дослідження свідчать, що у дорослих імовірність зараження оніхомікозами в 30 разів вища, ніж у дітей. За даними останніх років, це захворювання зустрічається у 2,6% дітей віком до 18 років [3].

Нігті на ногах вражаються оніхомікозом набагато частіше, ніж нігті на руках. Чоловіки хворіють частіше за жінок. Автори іноземних публікацій стверджують, що це пов'язано із відмінностями у рівні гормонів (прогестерон та інші) та як результат – з різними можливостями гальмувати ріст дерматофітів [4]. Наявність грибкових уражень шкіри стопи, часте травмування нігтів, псоріаз, захворювання периферичних судин, сімейна історія оніхомікозів, а також часте відвідування публічних місць з вологим теплим середовищем є основними факторами ризику розвитку оніхомікозів [5].

Грибкові захворювання нігтів спричиняються трьома основними класами грибів: дерматофітами, дріжджами та недерматофітними пліснявими грибами. На теперішній час дерматофіти є найбільш розповсюдженою причиною оніхомікозу. Два основних збудника відповідальні за приблизно 90% всіх випадків захворювання. *Trichophyton rubrum* складає 70%, *Trichophyton mentagrophytes* – 20% всіх випадків. Оніхомікози, викликані недерматофітними пліснявими грибами (види *Fusarium*, *Scopulariopsis brevicalis*, *Aspergillus*), стають все більш поширеними, що складає близько 2–11% випадків, дріжджові оніхомікози також складають 2–10% випадків [6]. *Candida albicans* викликає оніхомікози у пацієнтів з ослабленою імунною системою, з хронічним кандидозом шкіри та слизових, у недоношених дітей [1].

Розрізняють п'ять типів оніхомікозів, а саме:

- дистально-латеральний піднігтьовий оніхомікоз (Distal lateral subungual onychomycosis; DLSO);
- білий поверхневий оніхомікоз (white superficial onychomycosis; WSO);
- проксимальний піднігтьовий оніхомікоз (PSO);
- ендонікс (endopux onychomycosis; EO);
- тотальний дистрофічний оніхомікоз (total dystrophic onychomycosis; TDO).

У одного пацієнта можлива комбінація різних типів водночас.

Дистально-латеральний оніхомікоз – найбільш поширена форма, характеризується появою жовтих смуг або жовтих оніхолітичних ділянок (дерматофітом), піднігтьовим гіперкератозом, оніхолізисом, зміною кольору нігтя на біло-жовтий або коричневий. Інфекція потрапляє у ніготь через мікротравми на шкірі у дистальну та латеральні частини нігтьової пластини.

Білий поверхневий оніхомікоз характеризується появою білих порошкоподібних плям, розташованих на поверхні нігтьової пластини, згодом можлива penetрація інфекції в більш глибокі шари шкіри, і ніготь легко кришиться.

При проксимальному піднігтьовому оніхомікозі грибок проникає у ніготь через проксимальну складку нігтя; лейкоконіхія, яка з'являється згодом, переміщується дистально з ростом нігтя. Ця форма зустрічається у пацієнтів з імундепресією. При PSO, які викликані пліснявими грибами, лейкоконіхія асоціюється з навколонігтьовим запаленням.

Ендонікс характеризується знебарвленням нігтьової пластини до молочно-білого кольору, піднігтьового гіперкератозу, і оніхолізису немає. Грибкова інфекція проникає безпосередньо в ніготь без залучення нігтьового ложа.

Тотальна дистрофічна форма являє собою повне руйнування нігтя внаслідок тривалого інфікування.

Грибкові захворювання складають лише 50% оніхопатій, тому диференційна діагностика оніхомікозів може представляти певні труднощі. До станів, які необхідно диференціювати з оніхомікозами, відносять травми нігтів, пароніхію, псоріаз, плескатий лишай, пухлини нігтьового ложа, бактеріальні інфекції, контактний дерматит, зміни нігтів при системних захворюваннях і т. д. [5].

Оскільки клінічні особливості оніхомікозів можуть імітувати велику кількість інших захворювань нігтів, лабораторна діагностика повинна проводитись перед початком лікування. Негативний мікологічний результат не виключає оніхомікозу, тому що пряма мікроскопія може бути негативною у 10% випадків грибкового ураження нігтів. Пряма мікроскопія не може ідентифікувати патоген, для цього необхідно використовувати культуральний метод. Деякі форми недерматофітних пліснявих грибів та дріжджів можуть бути стійкими до традиційної терапії, тому для їх ідентифікації бажано використовувати окремі лабораторні середовища [5]. При заборі матеріалу слід враховувати, що найбільша концентрація грибкових гіф при DLSO розташована в проксимальній ділянці ураження, при PSO матеріал збирають шляхом зішкрябування поверхні нігтя, де розташовані плями [7]. Перед дослідженням пацієнт повинен утриматись від протигрибкової терапії мінімум 2 тиж. Хворого слід попередити, що культуральна діагностика займає не менше 3 тиж.

Дерматоскопічне дослідження нігтів також є корисним для диференційної діагностики травматичного оніхолізіса, псоріатичної оніходистрофії, пухлин нігтьового ложа. При DLSO дерматоскопічна картина представлена патерном *anagoraealis*, що являє собою характерні щербини жовто-білого кольору, які виступають в проксимальну частину [1].

Лікування оніхомікозів залежить від клінічної форми, кількості уражених нігтів та важкості ураження нігтя як такого. Системне лікування завжди потрібне при проксимальному піднігтьовому оніхомікозі та дистально-латеральному оніхомікозі з ураженням матриксу нігтя. Поєднання системного та топічного лікування збільшує швидкість лікування [6].

Топічна монотерапія оніхомікозів показана у наступних випадках:

- поверхневий оніхомікоз та дистально-латеральний оніхомікоз у випадках, коли не відбувається залучення до патологічного процесу матриксу нігтя, також при ураженні менше 50% нігтьової пластини та залученні менше трьох пальців на руках або ногах;
- при DLSO при відсутності жовтих смуг на дистальних краях нігтів та при відсутності вогнища оніхолізісу в центрі нігтя (дерматофітома);
- у випадках, коли системна терапія протипоказана (хронічні системні захворювання, захворювання печінки, складності при ковтанні, онкологічні захворювання і т. д.);
- коли пацієнти не бажають приймати пероральні засоби.

Топічна терапія оніхомікозів може бути привабливим альтернативним підходом у випадках обмеження системного лікування, вона дає змогу діяти активному компоненту безпосередньо у вогнищі ураження, має мінімум побічних ефектів та небажаних лікарських взаємодій [8].

При виборі тактики лікування необхідно враховувати, що внаслідок щільності кератину, який не має власного кровопостачання, він є непроникним для багатьох агентів. Для подолання цього бар'єру використовують медичні лаки, які дозволяють доставляти активну

речовину крізь нігтьову пластину. Ці препарати складаються з активної діючої речовини та розчинника. Після нанесення на нігтьову пластину розчинник випаровується, завдяки чому утворюється плівка, працюючи як своєрідне депо для активної речовини, яка проникає крізь всі шари нігтя за оптимальний час (рис. 1, 2, а). В нігті формується високий градієнт дифузії для лікарського засобу. Утворення плівки на поверхні нігтя також сприяє зменшенню втрати нігтем вологи. Гіпергідратація верхніх шарів нігтя сприяє ще більшому проникненню активної речовини глибоко у ніготь [8, 9].

Аморолфін – топічний антимікотичний засіб з групи морфолінів, який має широкий спектр активності проти дерматофітів, дріжджів та плісняви і використовується в багатьох країнах світу. Його фунгіцидна дія полягає у зміні мембрани грибкової клітини, переважно завдяки впливу на біосинтез стеролів. Вміст ергостеролу зменшується, і водночас відбувається накопичення атипичних сферичних стеролів, які є токсичними для мембрани грибкової клітини [10]. Клінічні дослідження продемонстрували, що найбільшою проникаючою та накопичувальною здатністю володіє 5% аморолфін [10].

В Україні 5% аморолфін представлений як Екзодерил® лак компанії «Сандоз». Екзодерил® лак має широкий спектр протигрибкової активності, він дієвий проти всіх основних збудників грибкової інфекції нігтів (рис. 2, б). Екзодерил® проникає крізь нігтьову пластину, не вимагаючи попереднього відшарування нігтя.

За даними багатьох авторів, 5% аморолфін лак проникає під ніготь та зберігає там ефективну інгібуючу концентрацію протягом 2 тиж після нанесення [11]. Він добре проникає в грибкові клітини завдяки ліпофільній основі лаку. Лікарська форма у вигляді лаку має додаткову перевагу – перекидає доступ кисню до збудників оніхомікозу, адже більшість його збудників є аеробами. Це особливо важливо на початкових стадіях захворювання нігтя та дає додаткову можливість пацієнту та лікарю досягти успіху у лікуванні. Максимальна інгібуюча концентрація Екзодерил® лаку досягається вже через 24 год після нанесення (рис. 3). Рекомендується нанесення Екзодерил® лаку один раз на тиждень до відростання здорової нігтьової пластини, зазвичай це займає 6 міс для нігтів на руках та 12 міс – для нігтів на ногах



Рис. 1. Проникнення Екзодерил® лаку в ніготь: аморолфін (діюча речовина Екзодерил® лаку) проникає глибоко в ніготь і досягає нігтьового ложа

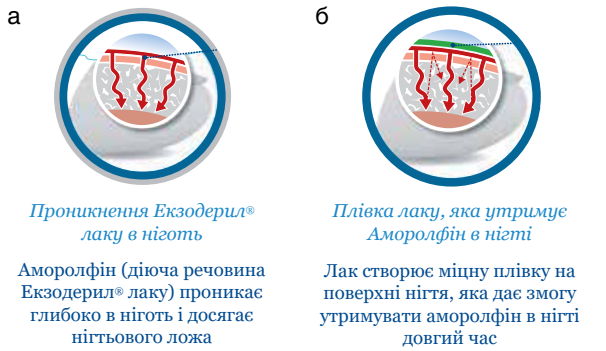


Рис. 2. Плівка лаку, яка утримує аморолфін в нігті: лак створює міцну плівку на поверхні нігтя, яка дає змогу утримувати аморолфін в нігті довгий час. Спектр дії препарату Екзодерил® лаку



Рис. 3. Збудник після застосування Екзодерил® лаку

[11]. За даними рандомізованих клінічних досліджень, рівень мікологічної виліковності при використанні 5% аморолфін лаку один раз на тиждень сягає 60–71% [12].

Комбінована терапія оніхомікозів – це відносно нова концепція, яка була запропонована в 2008 р. Мультицентрові

рандомізовані дослідження порівняння ефективності комбінованого лікування 5% аморолфін лаком і пероральним тербінафіном та тербінафіном у монотерапії показали суттєве підвищення мікологічної виліковності (90 та 68% відповідно) завдяки синергічному ефекту лікарських засобів [12].

Мікологічна виліковність може бути досягнута раніше, ніж клінічна, тобто після негативних контрольних аналізів на наявність грибової інфекції нігті не завжди мають здоровий вигляд. В таких випадках рекомендується продовжувати терапію топічними антимікотиками, зокрема Екзодерил® лаком, до повного відростання здорової нігтьової пластини. Продовження топічного лікування після закінчення системної терапії знижує ризик рецидивів [13].

Отже, Екзодерил® лак – це сучасний ефективний антимікотичний засіб, який має широкий спектр протигрибової активності; глибоко проникає крізь нігтьову пластину, досягаючи максимальної інгібуючої концентрації вже через 24 год після нанесення, може використовуватися як в монотерапії, так і в комбінації з системними протигрибовими препаратами, підходить для профілактики рецидивів. Використання Екзодерил® лаку є зручним для пацієнта, він наноситься лише раз на тиждень і не потребує попереднього відшарування нігтьової пластини.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я
4-64-ЭКЗ-ОТС-0418

Список літератури

1. Antonella Tosti. Onychomycosis: practice essentials, background, pathophysiology. Medscape eMedicine. 2017.
2. Loo DS. Onychomycosis in the elderly: drug treatment option. Drug and Aging. 2007;24:293–302.
3. Gupta AK, Skinner AR. Onychomycosis in children: a brief overview with treatment strategies. Pediatric Dermatology. 2004;21:74–79.
4. Clemons KV, Schar G, Stover EP, et al. Dermatophyte – hormone relationships. Journal of Clinical Microbiology. 2008;26:2110–2115.
5. Linda F, Stein Gold. Understanding onychomycosis: resolving diagnostic dilemmas. Seminars in cutaneous medicine and Surgery. 2016;35(3):47–50.
6. Finch II, Warshaw EM. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. Dermatologic Therapy. 2007;20:31–46.
7. Lubeck DP. Measuring health-related quality of life in onychomycosis. J Am Acad Dermatol. 1998;38:64–68.
8. Nida Akhtar, Helmata Sharma, Kamla Pathak. Onychomycosis: potential of nail laquers in transungual delivery of antifungals. Scientifica, 2016. 12 p.
9. Murdan S. Erratum to Drug delivery to the nail following topical application. International journal of Pharmaceutics. 2012;236(1–2):1–26.
10. Gupta AK, Rydec JE, Baran R. The use of topical therapies to treat onychomycosis. Clin. Dermatology. 2003;21:481–489.
11. Thomas J, Jacobson GA, et al. Toenail onychomycosis: an important global disease burden. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2010;35:497–519.
12. Sumanas Bunyaratavej et al. Efficacy of 5% amorolfine nail lacquer in Neoscytalidium dimidiatum onychomycosis. Journal of Dermatological Treatment. 2016;27(4):359–363.
13. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, et al. Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years. JEADV. 2010;24:910–915.

References

1. Antonella Tosti. Onychomycosis: practice essentials, background, pathophysiology. Medscape eMedicine. 2017.
2. Loo DS. Onychomycosis in the elderly: drug treatment option. Drug and Aging. 2007;24:293–302.
3. Gupta AK, Skinner AR. Onychomycosis in children: a brief overview with treatment strategies. Pediatric Dermatology. 2004;21:74–79.
4. Clemons KV, Schar G, Stover EP, et al. Dermatophyte – hormone relationships. Journal of Clinical Microbiology. 2008;26:2110–2115.
5. Linda F, Stein Gold. Understanding onychomycosis: resolving diagnostic dilemmas. Seminars in cutaneous medicine and Surgery. 2016;35(3):47–50.
6. Finch II, Warshaw EM. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. Dermatologic Therapy. 2007;20:31–46.
7. Lubeck DP. Measuring health-related quality of life in onychomycosis. J Am Acad Dermatol. 1998;38:64–68.
8. Nida Akhtar, Helmata Sharma, Kamla Pathak. Onychomycosis: potential of nail laquers in transungual delivery of antifungals. Scientifica, 2016. 12 p.
9. Murdan S. Erratum to Drug delivery to the nail following topical application. International journal of Pharmaceutics. 2012;236(1–2):1–26.
10. Gupta AK, Rydec JE, Baran R. The use of topical therapies to treat onychomycosis. Clin. Dermatology. 2003;21:481–489.
11. Thomas J, Jacobson GA, et al. Toenail onychomycosis: an important global disease burden. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2010;35:497–519.
12. Sumanas Bunyaratavej et al. Efficacy of 5% amorolfine nail lacquer in Neoscytalidium dimidiatum onychomycosis. Journal of Dermatological Treatment. 2016;27(4):359–363.
13. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, et al. Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years. JEADV. 2010;24:910–915.

ТОПИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОНИХОМИКОЗОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Е.И Безвершенко

Кожно-венерологический диспансер № 3, Медицинский центр «Клиника Нова»

Резюме

Представлены актуальность проблемы онихомикозов, их современная клиническая классификация, в также обзор методов лечения в зависимости от типа онихомикоза и место топической терапии в лечении данной патологии.

Ключевые слова: онихомикозы, классификация, топическая терапия.

TOPICAL THERAPY OF ONYCHOMYCOSIS: MODERN POSSIBILITIES

K.I. Bezvershenko

Skin and Venereal Desiases Dispensary № 3, Medical Centre «Clinic Nova»

Abstract

The relevance of the problem of onychomycosis, their modern clinical classification, as well as an overview of the treatment methods depending on the type of onychomycosis and the place of topical therapy in the treatment of this pathology are presented.

Key words: onychomycosis, classification, topical therapy.

Відомості про автора:

Безвершенко Катерина Іванівна – канд. мед. наук, лікар вищої категорії, шкірно-венерологічний диспансер № 3, ведучий дерматовенеролог Медичного центру «Клініка Нова», м. Київ

