

Эффективность терапии онихомикоза ирунином (по результатам многоцентрового исследования 2010 и 2011 гг.)

Е.В. Файзуллина, Л.В. Силина, В.А. Файзуллин

Efficiency of the therapy of onychomycosis with irunine (based on the results of a multicenter study conducted in 2010 and 2011)

YE.V. FAIZULLINA, L.V. SILINA, V.A. FAIZULLIN

об авторах:

Е.В. Файзуллина — д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ СР РФ

Л.В. Силина — д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» МЗ СР РФ

В.А. Файзуллин — к.м.н., главный врач ООО «Центр Дерматология», Казань

Представлены результаты мультицентрового исследования клинической эффективности применения в 2010—2011 гг. у 1340 больных онихомикозом препарата итраконазолового ряда Ирунин®.

Препарат Ирунин® назначали по 2 капсулы (100 мг) два раза в день после приема пищи в течение 7 дней по методу пульс-терапии с трехнедельным перерывом. Длительность лечения 3—5 мес. Клиническое излечение достигнуто в 74,9% случаев, стойкое улучшение процесса наблюдалось у 23,4% пациентов.

Ключевые слова: **итраконазол (Ирунин®), микоз ногтей, клиническая эффективность.**

The article presents the results of a multi-center study of the clinical efficiency of the use of Iruline® (itraconazole) for the treatment of 1,340 patients with onychomycosis.

Patients were administered two capsules (100 mg) of Iruline® twice a day after a meal for 7 days (as a pulse therapy) with a three-week break. The duration of treatment was 3—5 months. Clinical recovery was achieved in 74.9% of cases, and stable improvement was observed in 23.4% of patients.

Key words: **itraconazole (Irunine®), nail mycosis, clinical efficiency.**

Болезни ногтей грибковой этиологии широко распространены во всем мире. Онихомикозы составляют от 18—40% всей патологии ногтя, встречаются у 10—27% населения мира [1—3]. В Российской Федерации, по данным А.А. Кубановой и соавт. (2010), микоз стоп в 40% случаев сопровождается онихомикозом.

В структуре дерматозов онихомикоз составляет 24% и занимает первое место по распространенности в группе дерматомикозов. Среди возбудителей онихомикоза чаще всего выявляется дерматомицет *Trichophyton rubrum*. Заболевание привлекает внимание исследователей в связи с высокой распространенностью, клиническим полиморфизмом, упорным рецидивирующим течением, резистентностью к терапии. Однако наряду с дерматомицетами (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*) при онихомикозе высевают плесневые грибы (*Aspergillus niger*,

A. flavus, *A. fumigatus*, *Rhizopus nigricans*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium tardum*).

Больные, у которых обнаруживали смешанную микобиоту, страдают более глубокими и тяжелыми формами онихомикоза [4—6].

Видовой состав возбудителей микоза ногтей в различных регионах мира неодинаков. В большинстве случаев заболевание обусловлено дерматомицетами. В Онтарио (Канада) дерматомицеты при микозе ногтей выделяют в 92,9% случаев, в России — в 87%, в США — в 82% [7—10]. В Лейпциге (Германия) заболевание в 68% случаев обусловлено дерматомицетами, в 29% — дрожжевыми грибами, в 3% — плесневыми [11, 12]. В Бейруте основным (36%) возбудителем микоза ногтей является *T. mentagrophytes*. В Бангкоке среди возбудителей онихомикоза преобладают плесневые грибы, а дерматомицеты составляют 36,3% [13].

В Бразилии микоз ногтей вызывают в основном (82%) дрожжеподобные грибы рода *Candida* [14].

Проблема лечения микоза ногтей остается по-прежнему актуальной. С внедрением в практику современных антимикотических препаратов с широким спектром действия появилась возможность повысить частоту излечения до 80—100% при условии правильного выбора препарата, регулярного и длительного наблюдения у врача, выполнения всех рекомендаций. Во всем мире отмечается рост заболеваемости и так называемое «омоложение» этой патологии. Кроме того, эффективность терапии в ряде случаев оказывается недостаточной за счет развития устойчивости возбудителей к существующим антимикотическим препаратам. Кроме того, эффективность лечения больных онихомикозами зависит от ряда факторов, таких как комплаентность пациентов, их возраст и пол, давность заболевания и степень поражения ногтевой пластины [15—17].

Терапия грибковой инфекции в настоящее время проводится как наружными средствами (лаки, растворы, пластыри), так и эффективными системными препаратами. К системным средствам относится противогрибковый препарат широкого спектра действия Ирунин® (действующее вещество итраконазол, производство компании «Veropharm», Россия, Р №001638/01 (2030-05-08 — 2030-05-13)). Ирунин® является производным триазола, способен ингибировать синтез эргостерола клеточной мембраны грибов, следовательно, активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*) и плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis*).

Терапевтическая концентрация препарата в коже сохраняется в течение 2—4 нед. после прекращения 4-недельного курса лечения. Итраконазол обнаруживается в кератине ногтей уже через 1 нед. после начала лечения и сохраняется в течение 6 мес. после завершения 3-месячного курса лечения. Применение Ирунина® в капсулах показано при микозах кожи, ногтевых пластин, а также при кандидозе. Противопоказаниями к применению препарата являются повышенная чувствительность, беременность, лактация. Побочные эффекты выражены слабо или умеренно, могут быть представлены дискомфортом со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушением вкусовых ощущений и нарушениями со стороны гепатобилиарной системы. С осторожностью применяют итраконазол одновременно с блокаторами кальциевых каналов.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости применения итраконазола (Ирунин® в капсулах) в терапии онихомикоза

в рамках многоцентрового исследования, проведенного в течение 2010 и 2011 гг. в девяти городах Российской Федерации: Батайске, Екатеринбурге, Иваново, Казани, Курске, Перми, Рязани, Самаре, Челябинске.

Материал и методы

В 2010—2011 гг. проведены исследования эффективности препарата Ирунин®. Под наблюдением находились 1340 больных в возрасте от 17 до 90 лет с микозом ногтей, обусловленным дерматофитами, плесневыми грибами и грибами рода *Candida*. До включения больных в исследование практически все пациенты получали несистематическое лечение наружными антимикотическими средствами (тербинафин, кетоконазол).

Критерии включения в исследование:

- возраст больных от 19 до 85 лет;
- наличие поражения одной или более ногтевых пластин;
- лабораторно подтвержденный диагноз онихомикоза;
- отсутствие соматической патологии, препятствующей приему противомикотических средств.

Критерии исключения из исследования:

- отказ от включения в исследование;
- беременность или лактация;
- отказ от приема препарата;
- изменение лабораторных биохимических показателей состояния гепатобилиарной системы;
- наличие хронических длительно протекающих инфекционных и неинфекционных заболеваний на фоне иммунодефицита (включая СПИД).

Критерии вывода из исследования:

- появление аллергических реакций на прием противогрибковых средств;
- снижение дозировки препарата и несоблюдение интервалов приема препарата.

Все больные заполняли информированное согласие на лечение, проведение исследований, а также публикацию полученных данных в печати с соблюдением конфиденциальности.

Лечение препаратом Ирунин® проводили по методу пульс-терапии. Больные получали по 3 курса, при необходимости продолжительность лечения увеличивали (при стойком дистальном гиперкератозе).

Результаты

Большая часть больных, обратившихся за медицинской помощью, относилась к наиболее социально активной части населения в возрасте от 31 года до 50 лет. Среди обследованных преобладали лица возрастных групп 19—30 лет (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют об увеличении обеспокоенности молодых людей состоянием своего здоровья. С другой стороны, выявленная динамика согласуется с упомянутым фактом «омоложения» онихомикозов.

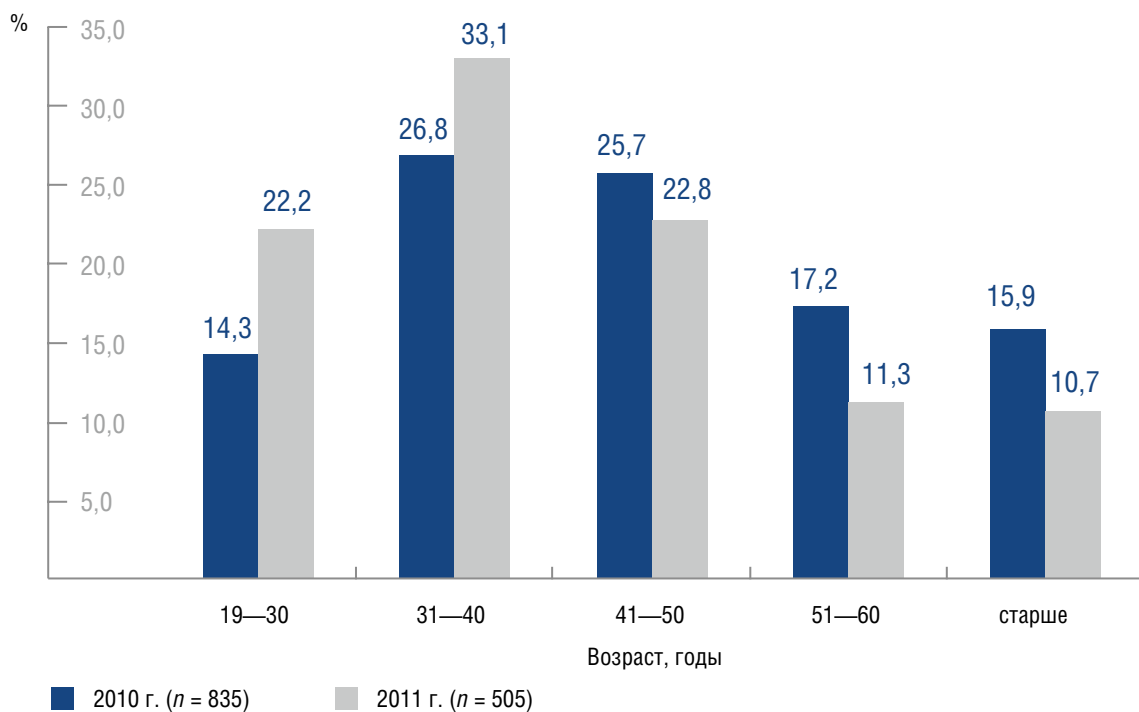


Рис. 1. Распределение пациентов с микозами по возрасту (2010—2011 гг.)

Обследованные в 2010 и 2011 гг. пациенты были однородны по полу и клиническим формам болезни, преобладали женщины (53% в 2010 г. и 57% в 2011 г.) с длительностью ониомикоза до 5 лет, в 2010 г. было 66% пациентов, в 2011 г. — 53%. Однако среди клинических форм ониомикоза преобладал поверхностный тип поражения ногтей пластин в 2011 г. (20%) по сравнению с 2010 г. (15%; $p < 0,05$). Полагаем, что

увеличение распространенности проксимального типа поражения ногтей пластин связано прежде всего с широким применением населением антибактериальных препаратов и гормональных контрацептивов, способствующих развитию кандидозной инфекции.

На рис. 2 представлено распределение пациентов по давности патологического процесса на ногтях. Полученные данные свидетельствуют, что бóльшая

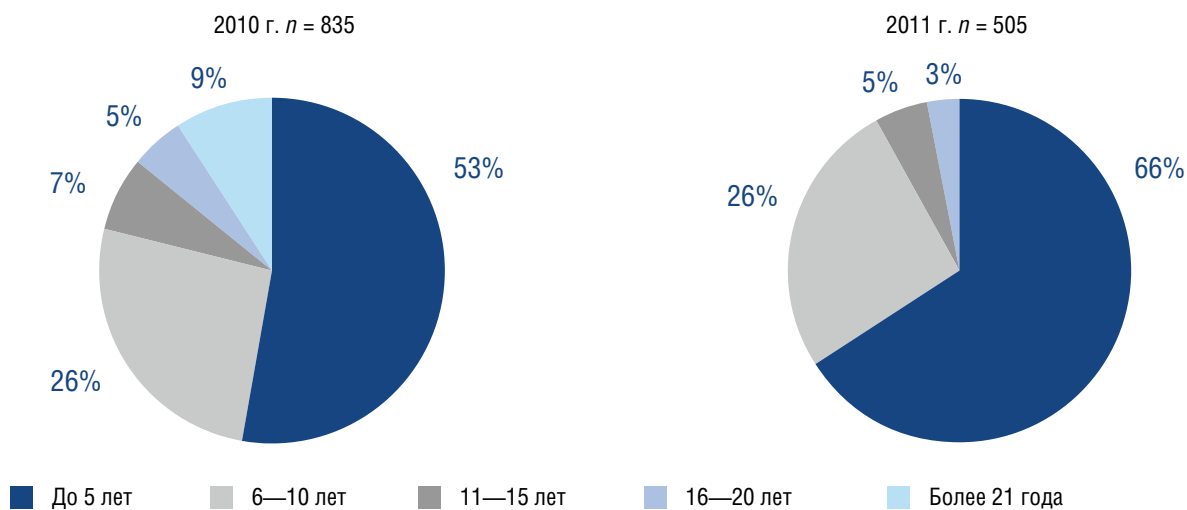


Рис. 2. Распределение пациентов по давности патологического процесса в 2010 и 2011 гг.

часть пациентов (1/2 в 2010 г. и 2/3 в 2011 г.) обратились за специализированной помощью к дерматологу на ранних сроках поражения ногтевых пластин (до 5 лет). Более 1/4 больных (26%) в 2010 и 2011 гг. имели онихомикоз в течение 6—10 лет.

У половины пациентов (52% в 2010 г. и 53% в 2011 г.) преобладал тотально-дистрофический тип поражения ногтевой пластины с поражением от 1/3 до 2/3 ногтя, а в количественном отношении преобладало поражение 3—4 ногтевых пластин. Безусловно, наличие нескольких пораженных ногтей нагляднее демонстрировало эффективность проводимой терапии в дальнейшем. Среди обследованных преобладали пациенты с толщиной поражения ногтевой пластины 1—2 мм. По площади поражения группы были однородными (в 2010 г.: с поражением 1/3 ногтевой пластины — 21%, с поражением 1/3—2/3 ногтя — 52%, более 2/3 ногтя — 27%; в 2011 г.: соответственно 30, 53 и 17%). Следует отметить, что пациенты с поражением 1/3 ногтевой пластины имели отрицательный опыт применения наружных средств (лаки), именно поэтому им был назначен системный препарат Ирунин®.

На рис. 3 представлены данные о количестве проведенных курсов: стандартная терапия в три «пульса» в 2010 г. назначалась в 62% случаев, в 2011 г. — в 78%, четыре «пульса» — соответственно в 16 и 4%. По числу проведенных курсов в 2010 и 2011 гг. преобладала терапия тремя курсами (более 85% пациен-

тов), однако в 2010 г. от 4 до 7,5% пациентов получали 4 курса и более, что сказалось на лучшем результате лечения.

Нежелательные реакции возникли у 2% больных в 2010 г. и у 4,7% пациентов в 2011 г. В основном пациенты предъявляли жалобы на умеренно выраженные диспепсические расстройства и нарушения вкуса (незначительные его искажения).

В результате терапии в 2011 г. выздоровление наступило у 68,5% пациентов, в 2010 г. — у 78,8%. Возможно, этот факт был связан с тем, что в 2010 г. число курсов, которые проводились больным онихомикозом, было больше трех; кроме того, следует отметить, что чем меньше продолжительность заболевания, тем эффективнее было лечение.

При проведении сравнительного анализа эффективности лечения в зависимости от типа поражения ногтей выявлено, что при дистально-латеральном типе поражения ногтей наблюдался самый высокий уровень выздоровления (77,7% в 2010 г. и 63,7% в 2011 г.; рис. 4, а). При проксимальном типе поражения ногтей выздоровление пациентов с онихомикозом наступило в 81,6% случаев в 2010 г. и в 81,2% в 2011 г. (рис. 4, б); улучшение — соответственно в 15,2 и в 18,8%. При поверхностной форме онихомикоза выздоровление пациентов произошло в 86,0% случаев в 2010 г. и в 82,9% в 2011 г. (рис. 4, в), т.е. при данной форме болезни абсолютно все пациенты имели положительную динамику выздоровления.

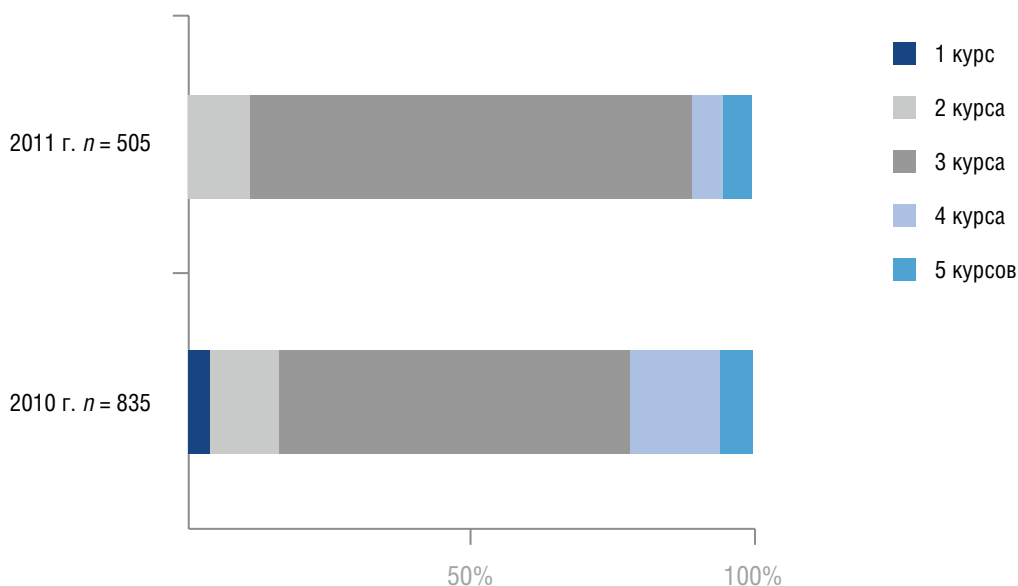


Рис. 3. Распределение пациентов по числу проведенных курсов

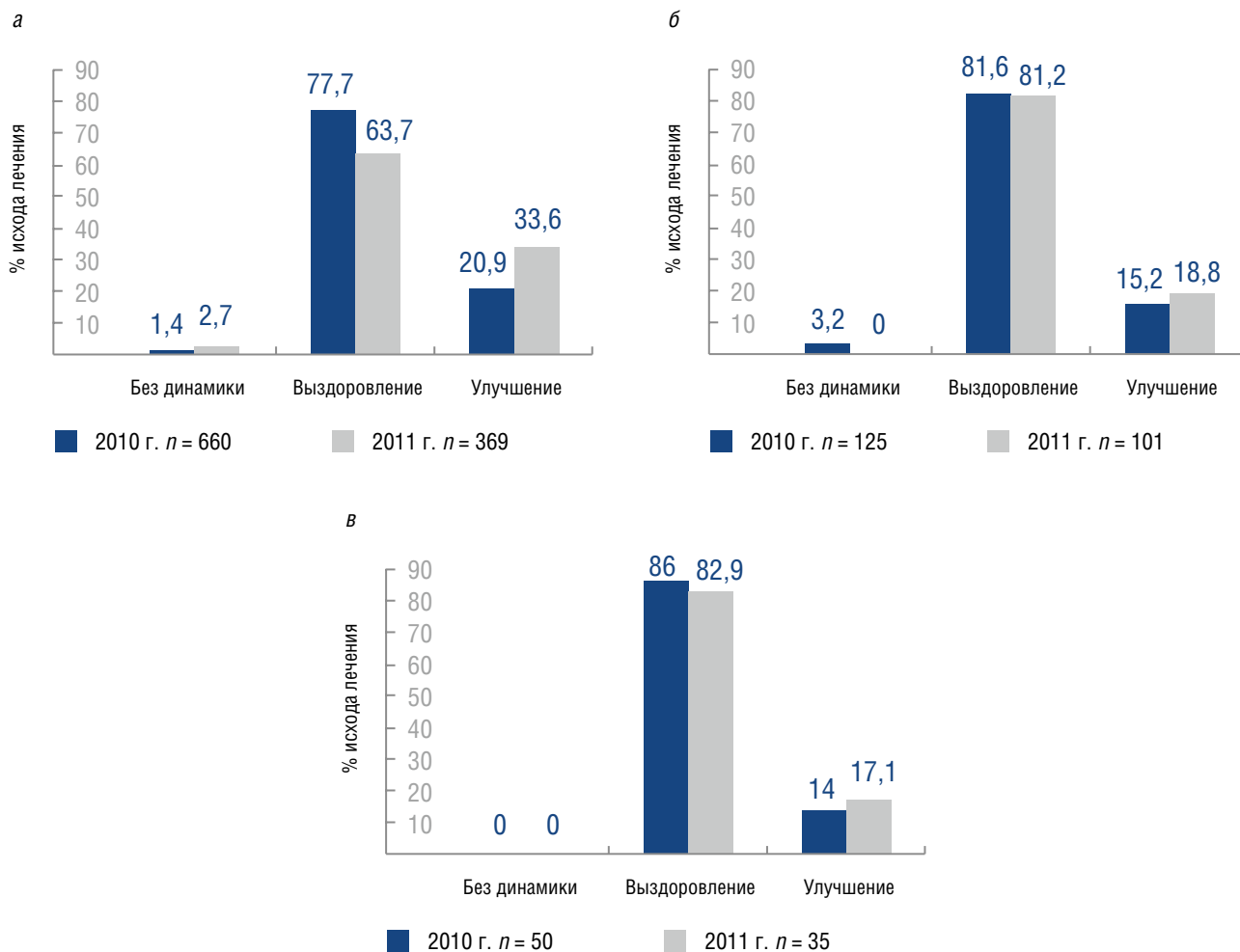


Рис. 4. Эффективность лечения больных Ирунином при дистально-латеральной (а), проксимальной (б) и поверхностной (в) формах онихомикоза

ТАБЛИЦА

Эффективность лечения Ирунином в зависимости от толщины поражения ногтя грибковым процессом

Толщина поражения ногтя	Без динамики		Выздоровление		Улучшение		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2010 г.								
1—2 мм	2	0,5	352	79,5	89	20,1	443	100,0
Более 2 мм	10	5,7	118	67,4	47	26,9	175	100,0
Менее 1 мм	1	0,5	188	86,6	28	12,9	217	100,0
	13	1,6	658	78,8	164	19,6	835	100,0
2011 г.								
1—2 мм	3	1,1	185	67,8	85	31,1	273	100,0
Более 2 мм	7	6,3	48	43,2	56	50,5	111	100,0
Менее 1 мм	0	0,0	113	93,4	8	6,6	121	100,0
	10	2,0	346	68,5	149	29,5	505	100,0

Данные, представленные в таблице, отражают следующую зависимость: при толщине подногтевого гиперкератоза 1—2 мм у подавляющего большинства больных онихомикозом наблюдалась положительная динамика выздоровления — 79,5 и 67,8% в 2010 и 2011 гг. соответственно. При гиперкератозе ногтей более 2 мм выздоровление пациентов наблюдалось в 67,4% случаев в 2010 г. и в 43,2% в 2011 г.; улучшения соответственно — в 26,9 и 50,5%.

Вместе с тем положительная динамика отсутствовала у 5,7% пациентов с онихомикозом в 2010 г. и 6,3% в 2011 г. при гиперкератозе более 2 мм. Неудачи в лечении объясняются нами пропуском приема препарата некоторыми пациентами, необходимостью увеличения числа курсов приема Ирунина® у пациентов с тотальным поражением ногтей (более восьми ногтей), а также неконтролируемым приемом до начала исследования различных противогрибковых

средств. Вместе с тем из 1340 пациентов, участвовавших в исследовании в 2010—2011 гг., только у 23 (1,7%) человек лечение было без положительной динамики; 1004 (74,9%) пациента выздоровели или имели стойкое улучшение в состоянии патологического процесса — 313 (23,4%) человек.

Выводы

1. По результатам многоцентрового лечения 835 больных микозом ногтей в 2010 г. и 505 пациентов с онихомикозом в 2011 г. препаратом Ирунин® установлена его высокая эффективность. Клиническое излечение достигнуто в 74,9% случаев, стойкое улучшение процесса наблюдалось у 23,4% пациентов.

2. Препарат может быть рекомендован для широкого использования в практике лечения у пациентов при онихомикозах с неуточненной этиологией заболевания. ■

Литература

1. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2004; 186.
2. Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова Л.П. и др. Пробл. мед. микол. 2009; 11:2: 14—18.
3. Дерматовенерология. Клинические рекомендации /Российское общество дерматовенерологов, 2010/ [под ред. А.А.Кубановой]. — М: ДЭКС-Пресс 2010; 428.
4. Кубанова А.А., Кожичкина Н.В. Бинафин в лечении микоза ногтей. Вестн. дерматол. и венерол., 2010; 3: 70—74.
5. Лукьянова Е.Н., Корсунская И.М., Невозинская З.А. и др. Особенности терапии кератодермий, осложненных микозом. Вестн. дерматол. и венерол., 2011; 2: 93—95.
6. Сергеев А.Ю., Жарикова Н.Е., Сергеев Ю.В., Маликов В.Е. Современная этиология онихомикоза в России. I съезд микологов России: Тезисы докладов. М., 2002: 13: 340.
7. Учебное пособие «Диагностика и лечение оппортунистических микозов». Санкт-Петербург, 2008; 304.
8. Файзуллина Е.В. Онихомикозы: эпидемиология, факторы риска, пути оптимизации медицинской помощи. Казань, 2010; 204 с.
9. Cham PM, Chen SC, Grill JP et al. Validity of self-reported nail counts in patients with onychomycosis: A retrospective pilot analysis. J Am Acad Dermatol 2008; Jan; 58(1): 136—41.
10. Differential Diagnosis in Dermatology. Third Edition. R. Ashton. B.Leppard. Radcliffe Publishing Ltd. 2009.
11. Eckhard M, Lengler A, Liersch J et al. Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus — results of two independent investigations. Mycoses 2007; 50 Suppl 2: 14—9.
12. Ginter-Hanselmayer G. Dermatomycosis with epidemic proportions: Tinea capitis and onychomycosis. Wien Med Wochenschr 2007; 157 (19—20). 511—6.
13. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW et al. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists offices in Ontario, Canada multicenter survey of 2001 patients. Int J Dermatol 1997; Oct; 36 (10): 783—7.
14. Ioannidou DJ, Maraki S, Krasagakis SK et al. The epidemiology of onychomycoses in Crete, Greece, between 1992 and 2001. J Eur Acad Dermatol Venerol 2006; Feb; 20 (2): 170—4.
15. Kasai T. 1997 Epidemiological survey of dermatophytoses in Japan. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi 200; 4291: 11—8.
16. Koussidou T, Devliotou-Panagiotidou D, Karakatsanis G, et al. Onychomycosis in Northern Greece during 1994 — 1998. Mycoses 200; 2 Feb; 45 (1—2): 29—37.
17. Vender RB, Lynde CW, Poulin Y. Prevalence and epidemiology of onychomycosis. J Cutan Med Surg 2006; Dec: 10: Suppl 2: 28—33.