

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ОНИХОМИКОЗОВ ОРУНГАЛОМ ПО РАЗЛИЧНЫМ МЕТОДИКАМ

Белорусский государственный медицинский университет, УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» (г. Минск)

Реферат. В настоящем сообщении обсуждаются вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники и лечения онихомикозов орунгалом (итраконазолом) по 3 различным методикам. Показано, что орунгал обеспечивал клиническое и микологическое излечение 83,3 % больных онихомикозом, рекомендовано отдавать предпочтение пульс-терапии орунгалом с одновременным проведением местного лечения, включая аппаратную чистку пораженных участков ногтевых пластинок.

Микозы стоп и онихомикозы в настоящее время являются наиболее распространенной патологией грибковой природы и служат причиной каждого третьего обращения к дерматологу [1, 4, 6, 8]. Их распространенность увеличивается с возрастом от 3% среди детей и подростков до 45% и более у пожилых людей [6].

Частота выявления онихомикозов у населения колеблется от 15 до 23 %, что составляет до 40 % общей патологии ногтевых пластинок [1, 5, 8, 10, 13]. По данным проекта "Ахиллес," распространенность онихомикозов у населения увеличивалась с возрастом, будучи достоверно выше после 40 лет и наиболее высокой у пожилых людей старше 65 лет [7, 9, 14]. При этом мужчины страдают онихомикозом в 1,3 раза чаще, чем женщины. Онихомикозы на руках встречаются в 3-10 раз реже, чем на ногах [4, 8].

Главным возбудителем микозов стоп, согласно материалам проекта "Ахиллес", является *T. rubrum* (47,5 %), затем *T. mentagrophytes* var. *Interdigitale* (18,1 %), *C. albicans* (11,9 %), *Aspergillus* spp (3 %), *E. floccosum* (2 %). При онихомикозах: *T. rubrum* – 53,3 %, *T. mentagrophytes* var. *Interdigitale* – 12,9 %, *C. albicans* – 8,1 %, *Aspergillus* spp – 4,2 %, *S. brevicaulis* – 2,8 %, *T. floccosum* – 1,2 % [8, 9] . В России чаще других встречаются три рода грибов, выделенных с пораженной кожи и ногтей стоп: *Trichophyton* – 75,1 %, *Candida* – 11,8 %, *Aspergillus* - 5,9 % [8, 10].

Обычно при онихомикозах поражается дистально-латеральная или проксимальная зоны ногтевой пластинки и подногтевой зоны, при этом возбудитель располагается не только в ногтевой пластинке, но и в ложе ногтя, пространстве между ним и пластинкой, иногда в матриксе [4, 5, 7, 8, 10, 13].

Эпидемиология. Клинико-эпидемиологические исследования, выполненные в рамках российского национального проекта «Горячая линия» 2001-2002г., показали, что 28 % больных микозами, заразились в общественных местах пользования: общественных банях, саунах, плавательных бассейнах, спортивных залах, душевых. В условиях повышенной влажности патогенные грибы, находящиеся в чешуйках кожи, отпавших со стоп больного человека, способны длительно сохраняться и даже размножаться на деревянных скамьях, решетках, ковриках, подстилках, что делает их постоянным источником инфицирования. Патогенные грибы сохраняются вследствие плохого выведения сточных вод,

недостаточной уборки и дезинфекции, использования деревянного неокрашенного оборудования.

При наличии в семье больного микозом стоп или онихомикозом возможна внутрисемейная передача возбудителя при пользовании общей обувью, мочалками, полотенцами, недостаточной обработкой ванны после мытья, ковриков в ванной комнате.

Высокая пораженность микозами стоп, а затем и онихомикозами, отмечена у солдат срочной службы, спортсменов, шахтеров, рабочих горнорудных производств, металлургических комбинатов, строителей туннелей, укладчиков, у работников сельского хозяйства старше 50 лет. [6, 10].

Поскольку ногтевая пластинка и толстый слой гиперкератоза под ней являются серьёзным препятствием для проникновения местных антимикотиков в ногтевое ложе, то единственно приемлемым подходом к этиотропной терапии является назначение системных антимикотиков [11, 12]. В настоящее время наиболее эффективными системными антимикотиками являются итраконазол (орунгал, споранокс), тербинафин (ламизил, тербизил, бинафин, экзифин), флюконазол (дифлюкан). Анализ существующих методов лечения онихомикозов показывает, что практически ни один из них не обеспечивает быстрого излечения и не гарантирует от рецидива заболевания [3, 4, 5, 6, 8, 13]. Настоящее сообщение посвящено оценке нашего опыта применения орунгала (итраконазола) для лечения микоза стоп и онихомикоза.

Итраконазол (синонимы: орунгал, споронокс, фентиконазол, семпера, ломексин, орунит, триспорал) является производным триазола. Орунгал синтезирован бельгийской фирмой "Янсен Фармацевтика". Он активен в отношении дерматофитов, дрожже-подобных организмов, недерматофитных плесеней. В концентрации 0,1 мг/л он действует фунгистатически на трихофитоны и эпидермофитоны, а по подавляющему действию на недерматофитную грибковую флору он в сотни раз активнее других известных антимикотиков [1 – 8, 12, 14]. Итраконазол в данной концентрации подавляет прорастание спор в мицелий, вызывая в дальнейшем их разрушение. Следствием его фунгицидного действия является то, что погибает около 94 % штаммов грибов-дерматофитов и до 71-100 % - дрожжеподобных грибов [1, 7, 11].

В отечественной и зарубежной литературе (стран СНГ и дальнего зарубежья) широко освещены механизм действия, фармакокинетика, возможные осложнения и критерии оценки эффективности препарата в лечении микозов кожи и онихомикозов [1 - 3, 10, 11, 12, 14]. Местом приложения действия орунгала является клеточная мембрана гриба, содержащая значительно количество фосфолипида эргостерина. Подавляя включение 14С-ацетата в фосфолипиды клеточной стенки гриба, взаимодействуя с цитохромом 3-450 и ингибируя синтез эргостерола, фосфолипидов, триглицеридов орунгал приводит к накоплению внутри клеток гриба токсичных эндопероксидов, вызывает увеличение объёма клеток, их набухание, замедление роста грибковой клетки вплоть до её гибели [11].

Орунгал хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и поступает в кожу и её придатки тремя способами: путём экскреции сальными железами, потовыми железами и с помощью простой диффузии. Известно, что матрикс, ложе и ногтевая пластинка являются производными эпидермиса и что ни в

ногтевом ложе, ни в матриксе кровеносных сосудов нет. В ногтевую пластинку орунгал проникает через ногтевую матрицу, а также путём диффузии из ногтевого ложа и после окончания лечения [8, 14]. Препарат аккумулируется в очагах микоза, в матриксе, в ногтевом ложе в концентрациях, значительно превышающих его содержание в плазме крови, а в ногтевой пластинке – почти в 20 раз. [4, 8]. Уже через неделю от начала лечения орунгал обнаруживается в кератине ногтевой пластинки, а после 3-месячной терапии орунгалом препарат персистирует в ногтевой пластинке в течение 6-9 месяцев, что объясняют сродством к кератину [5, 10, 11,]. Итраконазол не возвращается обратно в кровоток из ногтевой пластинки и уже через неделю после прекращения приёма орунгала он не обнаруживается в плазме крови, что уменьшает риск развития побочных явлений и создаёт условия для разработки схемы пульс-терапии [3, 7, 10].

Орунгал отличается хорошей переносимостью. Препарат не применяется у беременных и кормящих грудью матерей. Осложнения редки, чаще в виде дискомфорта в области эпигастрия, тошноты, диспепсии, изредка – рвоты. Возможны преходящие изменения печеночных трансаминаз. У отдельных больных описаны высыпания на коже, кожный зуд.

Итраконазол (орунгал) может применяться для лечения онихомикозов по перманентной методике или по методу пульс-терапии [1 - 7, 10, 11]. Перманентное лечение предусматривает ежедневный приём препарата по 0,1 г (по одной капсуле) два раза в день в течение 60-90 дней и более. Схема пульс-терапии предполагает назначение препарата по 200 мг 2 раза в день в течение одной недели с последующим трехнедельным перерывом. Лечение онихомикозов кистей требует как минимум 2 курсов пульс-терапии, онихомикозов стоп – 3-4 аналогичных курсов.

Выбирая метод лечения больного онихомикозом необходим индивидуальный подход с учётом распространенности и давности процесса, наличия сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы, а также спектра противогрибковой активности препарата, его фармакокинетики в ногтевой матрице и ногтевом ложе, клинической и микологической эффективности, безопасности и взаимодействия с другими лекарствами, частоты неудач и стоимости лечения [1, 4, 10, 12]. Эффективность лечения онихомикозов орунгалом колеблется по данным литературы от 75 % до 97 %. причём она существенно выше в группах больных, получавших наряду с орунгалом патогенетическую терапию при одновременном удалении пораженных ногтевых пластинок с помощью аппарата Berthold-35 [2] и последующим нанесением локальных антимикотиков на участки, очищенные от измененных тканей [8]. Е.В.Соколовский и соавт. [12], проанализировав результаты лечения методом пульс-терапии орунгалом (итраконазолом) 366 больных онихомикозами, получили полное отрастание здоровых ногтей в течение года у 76,7 % пациентов.

Неудачи в лечении онихомикозов при использовании орунгала могут быть обусловлены наличием у больного сопутствующих иммунодефицитных состояний, эндокринных и сосудистых расстройств, несоблюдением больными режима лечения [3, 6, 7].

Материалы и методы.

Нами проведено обследование и лечение 72 больных с онихомикозами (47 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 25 до 77 лет (62,5 % пациентов были старше 50 лет) и давностью микотического поражения ногтей от 9 месяцев до 23 лет. При обследовании у 56 пациентов был выявлен дистально-латеральный, у 14 - тотальный дистрофический, а у 2 – поверхностный тип онихомикоз. Поражение ногтей стоп имело место у 68 больных, причём у 17 одновременно были поражены ногти и на руках, а у 4 – только ногтевые пластинки на пальцах рук. Поражение всех ногтевых пластинок стоп имело место у 15 больных, 5-7 ногтевых пластинок – у 26, 3-4 ногтевых пластинок – у 23, а 1-2 ногтей на больших пальцах стоп – у 8. Онихогрифоз ногтей на больших пальцах стоп отмечен у 10 больных. Число пораженных ногтей на кистях колебалось от 2 до 5 у 18 больных, у 1 больного – 6, у 1 - 7, а у 1 больной был поражен только 1 ноготь на среднем пальце правой кисти.

. Всем пациентам до начала лечения проводилось микроскопическое и культуральное исследование. Мицелий гриба микроскопически был обнаружен у всех 72 больных, посев на среду Сабуро выявил рост *T. rubrum* у 62 (86,1 %), *T. menthae* var. *interdigitale* – у 4 (5,6 %), а у 6 (8,3 %) больных не наблюдался рост культуры гриба.

Сопутствующая патология: сахарный диабет – у 6 больных, тиреотоксикоз – у 6; гастрит, холецистит – у 16; атеросклероз, артериальная гипертензия - у 11; варикозное расширение вен нижних конечностей – у 16, в том числе у 3 – варикозный симптомокомплекс; плоскостопие – у 6; псориаз – у 3., атопический дерматит – у 1.

Лечение больных онихомикозами орунгалом проводилось по 3 методикам. Лечение орунгалом в режиме пульс-терапии получили 40 больным (первая группа). Согласно этой методике больные в течение 1 недели принимают ежедневно по 2 капсулы орунгала утром и вечером, затем следует 3-недельный перерыв в лечении, после чего – очередной 7-дневный курс (цикл) лечения. 35 больным проведено 3 цикла терапии, 2 больным – два цикла, а 3 больным в возрасте 59-70 лет - 4 цикла.

Семеро больных второй группы лечились по оригинальной курсовой методике: они принимали орунгал 28 дней по 1 капсуле 2 раза в день, затем после 7-дневного интервала еще 28 дней в той же суточной дозе, суммарно они получили по три 28-дневных цикла с недельными интервалами между ними. У всех 7 пациентов, получавших лечение по указанной курсовой методике, были поражены от 6 до 12 ногтевых пластинок.

Ещё 25 больных (третья группа) получали орунгал по 0,1 г 2 раза в день ежедневно в течение 12 недель (перманентная методика).

Больные третьей группы (11 человек) и 20 больных первой группы, принимая орунгал, ежедневно вечером смачивали пораженный край ногтевых пластинок 1-2 каплями салицилово-бензойно-уксусного спирта с димексидом, содержащего 7 грамм салициловой кислоты, 3 г – бензойной кислоты, по 40 г 80 % раствора уксусной кислоты и 960 этилового спирта, и 10 грамм димексида., с последующей подчисткой зон поражения ногтя полосками наждачной бумаги. У части больных третьей группы (14 человек) проводилась аппаратная чистка ногтей с помощью аппарата Berthold-35.

У 20 больных первой группы и у всех 7 больных второй группы на пораженные ногтевые пластинки накладывали под пластырь уреапласт, согласно применявшейся в диспансере прописи: карбамида 32 г., ланолина 28 г., ледяной уксусной кислоты – 4 г., дистиллированной воды 10 г., парафина 6 г. Накладки сохранялись 5 суток. После удаления наклейки ногтевая пластинка очищалась от размягченных её участков с помощью маникюрных щипцов. Затем в течение 5 дней больной пропитывал пораженные ногти 10 %-й йодной настойкой утром и вечером, после чего опять накладывался уреапласт на 5 дней. После второй чистки ногтя на ногтевое ложе ежедневно наносили по 2 капли салицилово-бензойно-уксусного спирта с димексидом, а через 30-60 секунд пациент подчищал обработанную раствором пластинку. Эти процедуры пациентам рекомендовалось проводить каждый вечер вплоть до полного отрастания ногтя. Всем 27 больным было проведено по 2 наклейки уреапласта в амбулаторных условиях.

Для лучшего роста ногтя всем больным рекомендовали приём витаминно-микроэлементного комплекса "Юникап-М" или «терапит антистресс» по 1-2 таблетки в день и препарата Цинктерал по 0,124 г. 2 раза в день, начиная с 3-4-ой недели приёма орунгала. На фоне проводимой терапии исследовали 1 раз в месяц общий анализ крови и у большинства больных (56 человек) - биохимический анализ крови по 12 показателям (общий белок, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, билирубин, мочевины, холестерин, липопротеиды, глюкоза, креатинин, тимоловая проба, С-реактивный белок) и рекомендовали 1 раз в месяц проводить обработку обуви формалином.

Результаты и их обсуждение

Все больные лечение по названным методикам переносили удовлетворительно. Из побочных эффектов в процессе лечения у 4 больных отмечалось чувство переполнения в желудке и некоторое снижение аппетита, у 1 больной в первые дни отмечалась тошнота, у 3 – метеоризм.. Со стороны общих анализов крови и мочи, а также биохимического анализа крови не отмечено нарастание каких-либо патологических тенденций во время лечения больных орунгалом.

Все больные закончили приём орунгала по рекомендованным схемам. Кожные проявления микозов стоп разрешились в среднем за 4-6 недель от начала лечения, причём только 10 больных применяли параллельно и местное лечение миконазоловой мазью. Наблюдение за больными продолжается уже от 9 до 24 месяцев, больные осматривались каждые 2-3 месяца после окончания лечения. Ногти на кистях отрасли здоровыми у всех пациентов в сроки от 2,5 до 4 месяцев. В первых 2 группах здоровые ногти на стопах отрасли в сроки от 3 до 6 месяцев у 29 пациентов, через 6-9 месяцев – у 11 (все пациенты были старше 50-60 лет). У 6 пациентов (6 из них получали лечение по методу пульс-терапии, а 1 – по второй методике) здоровые ногти еще полностью не отрасли, при этом больные наблюдались в течение 10 месяцев, но лабораторно грибы последние 2 месяца не выявлялись и мы расцениваем это как клиническое улучшение. У 1 женщины 62 лет, страдавшей атеросклерозом, артериальной гипертензией и калькулёзным холециститом и имевшей поражение 6 ногтевых пластинок на стопах и 1 – на кистях, которая получила 2 цикла лечения орунгалом (от третьего цикла приёма орунгала больная отказалась) и 2 тура накладок уреапласта спустя 7 месяцев отмечено отрастание здорового ногтя на кисти и на 4 пальцах стоп, а

ногтевые пластинки обеих больших пальцев стоп оставались частично измененными и микроскопически спустя 7 месяцев после окончания лечения в них был выявлен опять мицелий гриба.

У больных третьей группы клиническое и микологическое излечение ониомикоза стоп в течение 3-6 месяцев зарегистрировано у 20 больных из 25, у 5 – клиническое улучшение, однако полного отрастания здоровых ногтевых пластинок на больших пальцах стоп у них не произошло в течение 9 месяцев наблюдения. У 2 пациентов через 10 и 11 месяцев соответственно произошел рецидив ониомикоза стоп.

Таким образом, лечение орунгалом больных ониомикозами привело к клиническому и микологическому выздоровлению 60 наблюдавшихся пациентов (83,3 %) в течение 3-9 месяцев от начала лечения, клиническое улучшение – у 12 больных (16,7 %), однако у 3 человек спустя 7 и 11 месяцев зарегистрирован рецидив ониомикоза (4,2 %). Наши результаты хорошо согласуются с данными других авторов [1, 2, 3, 5, 6, 7, 12].

Общий вывод: орунгал применявшийся по методике пульс-терапии и по оригинальной курсовой методике обеспечил клиническое и микологическое излечение 40 из 47 больных (85,1 %) и клиническое улучшение у 6 из 47 больных (12,8 %) при 1 неудаче в лечении (2,1 %). В группе больных, получавших перманентную терапию орунгалом в течение 12 недель, клиническое и микологическое излечение зарегистрировано у 20 пациентов (80,0 %), клиническое улучшение – у 5 (20,0 %), при 2 ранних рецидивах ониомикоза. Всё это подтверждает высокую эффективность итраконазола (орунгала) в лечении ониомикозов, вызванных трихофитонами. При выборе методики лечения ониомикозов орунгалом предпочтение следует отдавать методике пульс-терапии с одновременным проведением местного лечения, включая накладку уреапласта или аппаратную чистку пораженных участков ногтевых пластинок.

Литература

1. Адаскевич, В. П. Ониомикозы: клинические формы, современные методы терапии: практ. пособие для врачей / В. П. Адаскевич. Минск, 2001. 22 с.
2. Богуш, П. Г. Орунгал в терапии грибковых заболеваний / П. Г. Богуш, Л. Б. Важбин, В. М. Лещенко // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2000. № 3. С. 40–42.
3. Иванов, О. Л. Орунгал: итоги и перспективы применения при дерматомикозах / О. Л. Иванов, К. М. Ломоносов // Вестн. дерматол. венерол. 1997. № 3. С. 53–59.
4. Кубанова, А. А. Руководство по практической микологии / А. А. Кубанова, Н. С. Потекаев, Н. Н. Потекаев. М.:ФИД «Деловой экспресс», 2001. С. 24–25, 71–84.
5. Лещенко, В. М. Опыт лечения ониомикозов орунгалом методом пульс-терапии / В. М. Лещенко, Г. М. Лещенко // Вестн. дерматол. венерол. 1998. № 3. С. 61–62.
6. Рукавишникова, В. М. Микозы стоп / В. М. Рукавишникова. М.: ЭликсКом, 2003. 330 с.

7. Сергеев, А. Ю. Современные подходы к оценке эффективности системной терапии онихомикозов / А. Ю. Сергеев [и др.] // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2001. № 2. С. 33–37.
8. Сергеев, А. Ю. Грибковые заболевания ногтей / А. Ю. Сергеев. М.: Медицина для всех Национальная академия микологии. 2001. 164 с.
9. Сергеев, А. Ю. Проект «Ахиллес»: эпидемиология и этиология микозов стопы и онихомикозов в конце XX века / А. Ю. Сергеев [и др.] // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2002. № 5. С. 47–50.
10. Сергеев, А. Ю. Грибковые инфекции / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. М.: Издательство Бином, 2003. С. 55–184.
11. Сергеев, Ю. В. Фармакотерапия микозов / Ю. В. Сергеев, Б. И. Шпигель, А. Ю. Сергеев. М.: Медицина для всех, 2003. С. 13–26, 82–87, 134–137.
12. Соколовский, Е. В. Лечение больных онихомикозом методом пульс-терапии орунгалом: материалы Первого Всероссийского конгресса по мед. микологии / Е. В. Соколовский [и др.] // Успехи мед. микологии. М., 2003. Том II. С. 171–175.
13. Baran, R. Diseases of the nails and their management. 2 nd ed. / R. Baran, R.P.R. Dawber. Oxford-Boston 1994: Blackwell Scientific Publications.
14. Mattieu, L. Itraconazole penetrates the nail via the nail matrix and the nail bed: an investigation in onychomycosis / L. Mattieu [et al.] // Clin. Exp. Dermatol. 1992. Vol. 16. P. 374–376.