

Вітчизняні топічні антимікотики в терапії оніхомікозів

Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, К.Г. Супрун
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме

Мета роботи – підвищення ефективності лікування хворих на оніхомікози з протипоказанням до системної антифунгальної терапії.

Матеріали та методи. Проведено дослідження протигрибкової активності 1% водно-спиртового розчину нафтифіну гідрохлориду та 1% крему нафтифіну гідрохлориду (Естезифін) методом «колодязів» на культурах *Candida albicans* штам № 1038 та *Trichophyton rubrum* штам № 925. Під наглядом перебувало 90 хворих на різні клінічні форми оніхомікозу. Розчин нафтифіну гідрохлориду застосовували по 1–2 краплі у фронтальну площину нігтьової пластинки двічі на добу. Крем нафтифіну гідрохлориду використовували шляхом втирання в нігтьові валики 1 раз на добу. Оцінка терапевтичної ефективності проводилась з урахуванням динаміки клінічних і мікологічних ознак.

Результати. Вивчення протигрибкової активності 1% водно-спиртового розчину нафтифіну гідрохлориду показало, що зона затримки росту *C. albicans* становить 61 мм, а *T. rubrum* – 100 мм (100%). Зона затримки росту *C. albicans* 1% кремом нафтифіну гідрохлориду – 32 мм, а *T. rubrum* – 78 мм. Після проведеного комплексного лікування встановлено, що дуже ефективним розроблений метод лікування був у 61 (67,8%) хворого, ефективним – у 18 (20,0%), неефективним – у 11 (12,2%).

Висновки. Препарати Естезифін розчин і Естезифін крем мають високу антифунгальну активність. Використання в комплексному лікуванні розробленого методу є дуже ефективним і ефективним у 87,8% хворих на оніхомікози з протипоказанням до системної терапії. Зазначені препарати рекомендовано використовувати в комплексному лікуванні хворих на оніхомікози з протипоказанням до призначення системної терапії.

Ключові слова: оніхомікоз, супутня патологія, зовнішнє лікування, антифунгальна активність, нафтифіну гідрохлорид.

DOI: 10.33743/2308-1066-2019-3-19-22

Оніхомікози – одна з поширених причин (до 50%) патологічних змін нігтів і порушення їхніх функцій. Пацієнти, як правило, сприймають оніхомікоз як косметичну проблему, що нерідко призводить до психологічних розладів, у тому числі до втрати самоповаги, депресії, неспокою та соціальної дезадаптації. За даними низки дослідників, торпідний перебіг оніхомікозу з розвитком резистентності до терапії зустрічається у 23% хворих, формування вхідних воріт для бактеріальної інфекції відмічено у 30% випадків, а мікогенна сенсibiliзація – у 25% інфікованих [3].

За даними Європейської академії дерматології та венерології, на оніхомікоз страждає близько 8% населення планети. У Фінляндії цей показник становить 8,4%, в Ірландії – від 15 до 20%, у різних регіонах США поширеність оніхомікозів коливається від 2 до 13%. При цьому в певних групах ризику цей показник може бути вищим (наприклад, в осіб баскетбольної команди сягає 89%). Грибковими захворюваннями нігтьових пластинок вражено близько 10–12% загальної популяції. Причому їх поширеність збільшується з віком: у людей старших за 60 років оніхомікоз спостерігається у 20%, старших за 70 років – у 50% [1, 6]. Оніхомікоз стоп виявляється в 30% пацієнтів, що страждають на цукровий діабет [2]. Ризик розвитку оніхомікозів у хворих на цукровий діабет у 1,9–2,8 раза більший, у ВІЛ-інфікованих поширеність оніхомікозів становить приблизно 15–40% [7].

Найчастіше оніхомікози спричинені дерматофітами, але в 10–15% випадків відмічається

недерматофітна інвазія (пліснявими та дріжджовими грибами). Наявність мікст-інфекції різних видів грибкової біоти є головною причиною неефективності в лікуванні оніхомікозів низки протигрибкових засобів, спрямованих винятково або переважно проти дерматофітів.

Останнім часом проводяться дослідження щодо вивчення патогенетичних варіантів рецидивів оніхомікозу після лікування методом цифрової комп'ютерної відеодерматоскопії. Використання цієї системи дає змогу швидко під збільшенням у 80 разів одержати зображення нігтів у різних площинах, у тому числі фронтальній, з боку вільного краю нігтя та зони гіпоніхію, що дає можливість одержати свідчення про наявність порожнин під нігтьовими пластинами на клінічному матеріалі без проведення біопсії. Наведено докази наявності великих порожнин у гіперкератотичних масах під нігтьовими пластинами, а також їх розшарування, що дає підставу для наступного розвитку колоній збудника [4, 5].

На підставі проведених досліджень було розроблено патогенетичну концепцію зовнішньої терапії. По-перше, доведено, що найбільш раціональним шляхом доставки протигрибкових засобів є використання їх з фронтально-дистальної частини ураженого нігтя, де відбувається головний і найбільш частий патологічний процес у нігтях. По-друге, важливим є вибір лікарської форми. Доведено, що оптимальними будуть водно-спиртові розчини, які вільно проникають у піднігтьові простори

з проявами оніхолізу або в канави, що є в гіперкератотичних структурах нігтьової пластинки [4].

Метою роботи було підвищення ефективності лікування хворих на оніхомікози з протипоказанням до системної антифунгальної терапії.

Матеріали та методи дослідження

У ДУ «ІДВ НАМНУ» проведено дослідження проти-грибкової активності 1% водно-спиртового розчину нафтифіну гідрохлориду та 1% крему нафтифіну гідрохлориду (Естезифін) методом «колодязів» на культурах *Candida albicans* штамп № 1038 та *Trichophyton rubrum* штамп № 925.

Для оцінки антифунгальної активності використовували наступні критерії:

- відсутність зон затримки росту грибів навколо лунки, а також зону затримки до 10 мм розцінювали як нечутливість грибів до внесеного в лунку препарату;
- зони затримки росту діаметром 11–15 мм розцінювали як малу чутливість культури до випробовуваного препарату;
- зони затримки росту діаметром 15–25 мм розцінювали як показник чутливості грибів до випробовуваного лікарського засобу;
- зони затримки росту, діаметр яких перевищував 25 мм, свідчили про високу чутливість грибів до досліджуваних препаратів.

Вивчення терапевтичної ефективності 1% розчину нафтифіну гідрохлориду та 1% крему нафтифіну гідрохлориду проводилось із залученням 90 хворих на різні клінічні форми оніхомікозу, що перебували під спостереженням у клініці ДУ «ІДВ НАМНУ», віком від 23 до 76 років. Жінок було 58, чоловіків – 32. Усім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, проводилась оцінка ступеня тяжкості оніхомікозу за допомогою розробленої шкали оцінки ступеня тяжкості з урахуванням супутньої патології. Пацієнтам, що перебували під наглядом, проводилося всебічне обстеження. У разі виявлення супутньої патології призначали консультації суміжних спеціалістів, патогенетично обґрунтовану терапію. Пацієнтам призначали препарати, що покращують кровообіг, структуру нігтьових пластинок і підвищують сатурацію крові.

Розчин нафтифіну гідрохлориду застосовували по 1–2 краплі у фронтальну площину нігтьової пластинки двічі на добу після ретельного очищення та висушення. Крем нафтифіну гідрохлориду використовували після проведення мильно-содових ванночок шляхом втирання в нігтьові валики 1 раз на добу. Лікування проводили протягом 12 міс. Терапевтичну ефективність оцінювали після закінчення комплексної терапії кожного хворого, враховуючи дані клінічного та мікологічного одужання. Для цього застосовувалися такі критерії:

- дуже ефективна – результати мікологічного дослідження негативні, клінічні симптоми оніхомікозу відсутні, що відповідало вилікуванню;
- ефективна – результати мікологічного дослідження негативні, зменшилась вираженість клінічних симптомів, що відповідало покращенню;
- неефективна – результати мікологічного дослідження позитивні, вираженість клінічних симптомів не зменшилась або мало зменшилась, що відповідало стану без змін.

Результати та їх обговорення

Вивчення протигрибкової активності 1% водно-спиртового розчину нафтифіну гідрохлориду показало, що зони затримки *C. albicans* штамп № 1038 становить 61 мм (рис. 1), а *T. rubrum* штамп № 925 – 100 мм (100%) (рис. 2). Зона затримки *C. albicans* штамп № 1038 1% кремом нафтифіну гідрохлориду становить 32 мм (рис. 3), а *T. rubrum* штамп № 925 – 78 мм (рис. 4).

Проведені дослідження свідчать про високу антимікотичну активність вітчизняних протигрибкових



Рис. 1. Зона затримки росту *C. albicans* штамп № 1038 1% водно-спиртовим розчином нафтифіну гідрохлориду (Естезифін виробництва АТ «Фармак»)

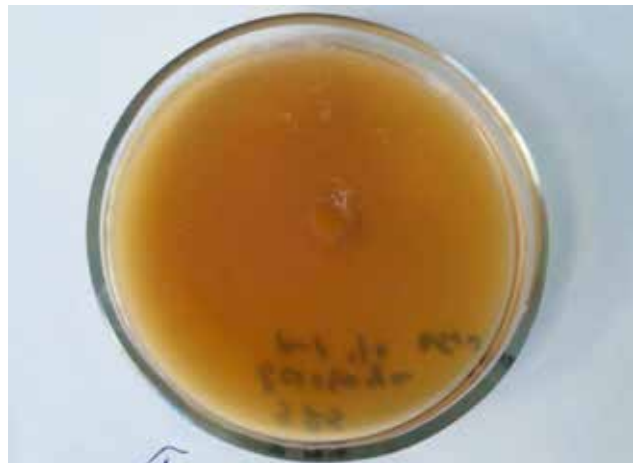


Рис. 2. Зона затримки росту *T. rubrum* штамп № 925 1% водно-спиртовим розчином нафтифіну гідрохлориду (Естезифін виробництва АТ «Фармак»)



Рис. 3. Зона затримки росту *C. albicans* штамп № 1038 1% кремом нафтифіну гідрохлориду (Естезифін виробництва АТ «Фармак»)



Рис. 4. Зона затримки росту *T. rubrum* штаму № 925 1% кремом нафтифіну гідрохлориду (Естецифін виробництва АТ «Фармак»)

препаратів: 1% водно-спиртового розчину нафтифіну гідрохлориду та 1% крему нафтифіну гідрохлориду (Естецифін виробництва АТ «Фармак»).

Під час вивчення терапевтичної ефективності в дослідження було залучено пацієнтів, які мали протипоказання до проведення системної терапії. Це були хворі на дистально-проксимальну клінічну форму оніхомікозів, серед яких: вагітні (1 особа), що годують груддю (2 особи), а також хворі, що мали відносні протипоказання, такі як: цукровий діабет II типу, судинні ураження нижніх кінцівок, у тому числі облітеруючий ендартеріт судин, варикозне розширення вен, ішемічна хвороба серця з хронічною серцевою недостатністю, токсичні, вірусні гепатити В і С з порушенням ферментів цитолізу, хворі на гіпертонічну хворобу, що лікувалися гіпотензивними препаратами, бета-блокаторами, статинами та антиаритмічними засобами.

Проведене дослідження показало, що наприкінці 8-го тижня лікування мікологічну негативацію відмічено у 12 (13,3%) хворих з легким ступенем оніхомікозу. Це були 11 хворих на поверхневу білу клінічну форму оніхомікозу, що становило 100%, та 1 хворий з дистально-латеральною клінічною формою. У хворих на оніхомікоз середнього та тяжкого ступеня мікологічної негативації на 8-му тижні не відмічали.

Після проведеного комплексного лікування розробленим методом та використанням санітарно-гігієнічних засобів упродовж 48 тиж встановлено, що мікологічне одужання пацієнтів з легким ступенем відмічено в 31 (34,4%) випадку, з середнім ступенем – 36 (40,0%),

з тяжким ступенем – 12 (13,3%). Тобто у процесі лікування відсоток хворих, у яких було досягнуто клінічну та мікологічну ремісію, становив 85,5%. Дуже ефективним розроблений метод лікування був у 61 (67,8%) хворого, ефективним – 18 (20,0%), неефективним – 11 (12,2%).

Під час аналізу даних хворих, у яких на 48-му тижні лікування оніхомікозів комплексним методом із застосуванням 1% водно-спиртового розчину Естецифіну в поєднанні з аплікаціями 1% крему Естецифіну не відбулось мікологічного та клінічного видужання, встановлено, що більшість з них не дотримувалися рекомендацій з лікування та не виконували санітарно-гігієнічні заходи. Усі 11 хворих, у яких на 48-му тижні лікування не настало мікологічної негативації та клінічного видужання, були віком понад 70 років, страждали на проксимальну та тотально-дистрофічні форми оніхомікозу та мали патогенетично значущу для оніхомікозів супутню патологію, що сприяло більш повільному відростанню нігтьових пластин, а саме діабетичну ангіопатію нижніх кінцівок (5 осіб), облітеруючий ендартеріт судин нижніх кінцівок II–III ст. (2 пацієнти), варикозну хворобу III ст. (6 хворих). Отже, вони потребували продовження лікування оніхомікозу на тлі терапії супутньої патології та виконання санітарно-гігієнічних заходів.

Висновки

1. Препарати Естецифін розчин і Естецифін крем мають високу антифунгальну активність. Зона затримки росту *C. albicans* 1% розчином нафтифіну гідрохлориду становить 61 мм, а *T. rubrum* – 100 мм (100%). Зона затримки росту *C. albicans* 1% кремом нафтифіну гідрохлориду становить 32 мм, а *T. rubrum* – 78 мм.

2. Використання в комплексному лікуванні розробленого методу є дуже ефективним і ефективним у 87,8% хворих на оніхомікози з протипоказанням до призначення системної терапії.

3. Препарати Естецифін розчин 1% і Естецифін крем 1% рекомендовані до використання в комплексному лікуванні хворих на оніхомікози з протипоказанням до системної терапії в практичній охороні здоров'я.

4. Хворі на оніхомікоз похилого віку з тяжким ступенем захворювання потребують лікування протягом понад 48 тиж, всебічного обстеження суміжними спеціалістами для виявлення патогенетично значущої супутньої патології та обов'язкового її лікування.

Список літератури

1. Безвершенко К.І. Рациональна терапія різних клінічних форм оніхомікозів. Український журнал дерматології, венерології та косметології. 2018. № 2. С. 95–102.
2. Бузова С.А., Привольний В.В. Оніхомікози: взгляд дерматолога и хирурга. Раны и раневые инфекции. 2015. Т. 2. С. 17–22.
3. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Ляпон А.О. Новое направление в наружной терапии оніхомікозов. Доктор. Ру. 2014. № 5 (93). С. 47–50.
4. Сергеев Ю.В., Савченко Н.В., Сергеев А.Ю. Возможности и перспективы местной и комбинированной терапии оніхомікозов во второй декаде XXI века. Иммунопатология, аллергология и инфектология. 2012. № 3. С. 73–80.
5. Чеховская А.С. Дерматоскопическая оценка в ранней диагностике оніхомікозов. Дерматология та венерология. 2013. № 4 (62). С. 56–61.
6. British Association of Dermatologist. Fungal Infection of the nail. 2017. URL: http://www.bad.org.uk/ResourceListing_NonResponsive.aspx?id=391&showmore=1&siteid=159&group=00016001000200010001&range=A-E#.WwPB3EiFO71.
7. The Diagnosis and Treatment of Nail Disorders / U. Wollina, P. Nenoff, G. Haroske, H.A. Haenssle. Deutscher Arzteblatt International. 2016. Vol. 113, Iss. 29–30. P. 509–518.

References

1. Bezvershenko KI. Rationalna terapiia riznykh klinichnykh form onihomikoziv [Rational therapy of different clinical forms of onychomycosis]. Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii ta kosmetologii. 2018;2:95–102.
2. Burova SA, Privolnyiy VV. Onihomikozy: vzglyad dermatologa i hirurga [Onychomycosis: a view of a dermatologist and surgeon]. Ranyi i ranevyye infektsii. 2015;2:17–22.
3. Perlamutrov YuN, Olhovskaya KB, Lyapon AO. Novoe napravlenie v naruzhnoy terapii onihomikozov [The new direction in the external treatment of onychomycosis]. Doktor. Ru. 2014;5(93):47–50.
4. Sergeev YuV, Savchenko NV, Sergeev AYU. Vozmozhnosti i perspektivy mestnoy i kombinirovannoy terapii onihomikozov vo vtoroy deкаде XXI veka [Possibilities and prospects of local and combination therapy of onychomycosis in the second decade of the XXI century]. Immunopatologiya, allergologiya i infektolegiya. 2012;3:73–80.
5. Chehovskaya AS. Dermatoskopicheskaya otsenka v ranney diagnostike onihomikozov [Dermatoscopic assessment in the early diagnosis of onychomycosis]. Dermatologiya ta venerologiya. 2013;4(62):56–61.
6. British Association of Dermatologist. Fungal Infection of the nail. 2017. URL: http://www.bad.org.uk/ResourceListing_NonResponsive.aspx?id=391&showmore=1&siteid=159&group=00016001000200010001&range=A-E#.WwPB3EiFO71.
7. Wollina U, Nenoff P, Haroske G, Haenssle HA. The Diagnosis and Treatment of Nail Disorders. Deutscher Arzteblatt International. 2016;113(29–30):509–518.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ТОПИЧЕСКИЕ АНТИМИКОТИКИ В ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗОВ

Я. Ф. Кутасевич, И. А. Олейник, К. Г. Супрун

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме

Цель работы – повышение эффективности лечения больных онихомикозами с противопоказанием к системной антифунгальной терапии.

Материалы и методы. Проведено исследование противогрибковой активности 1% водно-спиртового раствора нафтифина гидрохлорида и 1% крема нафтифина гидрохлорида (Эстецифин) методом «колодцев» на культурах *Candida albicans* штамм № 1038 и *Trichophyton rubrum* штамм № 925. Под наблюдением находилось 90 больных различными клиническими формами онихомикоза. Раствор нафтифина гидрохлорида применяли по 1–2 капли во фронтальную плоскость ногтевой пластинки 2 раза в сутки. Крем нафтифина гидрохлорида использовали путем втирания в ногтевые валики 1 раз в сутки. Оценка терапевтической эффективности проводилась с учетом динамики клинических и микологических признаков.

Результаты. Изучение противогрибковой активности 1% водно-спиртового раствора нафтифина гидрохлорида показало, что зона задержки роста *C. albicans* составляет 61 мм, а *T. rubrum* – 100 мм (100%), зона задержки роста *C. albicans* 1% кремом нафтифина гидрохлорида – 32 мм, а *T. rubrum* – 78 мм. После проведенного комплексного лечения установлено, что очень эффективным разработанный метод лечения был у 61 (67,8%) больного, эффективным – 18 (20,0%), неэффективным – 11 (12,2%).

Выводы. Препараты Эстецифин раствор и Эстецифин крем обладают высокой антифунгальной активностью. Использование в комплексном лечении разработанного метода оказалось очень эффективным и эффективным у 87,8% больных онихомикозами с противопоказанием к системной терапии. Указанные препараты рекомендуется использовать в комплексном лечении больных онихомикозами с противопоказанием к системной терапии.

Ключевые слова: онихомикоз, сопутствующая патология, наружное лечение, антифунгальная активность, нафтифина гидрохлорид.

DOMESTIC TOPICAL ANTIMYCOTICS IN THE TREATMENT OF ONYCHOMYCOSIS

Ya. F. Kutasevych, I. O. Oliinyk, K. G. Suprun

SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

Abstract

The objective of the work is to increase the treatment effectiveness of patients with onychomycosis with a contraindication to systemic antifungal therapy.

Materials and methods. A study of the antifungal activity of the 1% aqueous-alcoholic solution of naftifine hydrochloride and the 1% naftifine hydrochloride cream (Estesifin) by the «wells» method was performed on cultures of *Candida albicans* strain No. 1038 and *Trichophyton rubrum* strain No. 925. 90 patients with various clinical forms of onychomycosis were observed. The solution of naftifine hydrochloride was used by 1–2 drops in the frontal plane of the nail plate 2 times a day. Naftifine hydrochloride cream was used by rubbing it into the nail rollers once a day. Assessment of therapeutic efficacy was carried out taking into account the dynamics of clinical and mycological signs.

Results. A study of the antifungal activity of the 1% aqueous-alcoholic solution of naftifine hydrochloride showed that the growth retardation zone of *C. albicans* is 61 mm, *T. rubrum* – 100 mm (100%), the growth retardation zone of *C. albicans* by 1% with naphthine hydrochloride cream – 32 mm, *T. rubrum* – 78 mm. After the complex treatment it was found that the developed treatment method was very effective in 61 patients (67.8%), effective – in 18 (20.0%) and ineffective – in 11 (12.2%).

Conclusions. The drugs Estesifin solution and Estesifin cream have high antifungal activity. The use of the developed method in complex treatment is very effective and effective in 87.8% of patients with onychomycosis with contraindications to the systemic therapy. These drugs are recommended for use in the complex treatment of patients with onychomycosis with contraindications to the systemic therapy.

Key words: onychomycosis, concomitant pathology, external treatment, antifungal activity, naftifine hydrochloride.

Відомості про авторів:

Кутасевич Яніна Францівна – д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8706-1487>.

Олійник Ірина Олександрівна – д-р мед. наук, ст. наук. співроб., головний наук. співроб. відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6408-830X>.

Супрун Ксенія Григорівна – мол. наук. співроб. відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2540-9147>.

