Профилактика рецидива онихомикоза стоп 5% лаком с аморолфином у больных, завершивших лечение с полным выздоровлением

Л.П. КОТРЕХОВА[1], А.А. ВАШКЕВИЧ

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Prevention of recurrent foot onychomycosis with 5% amorolfine lacquer in patients completing therapy with a full recovery

L.P. KOTREKHOVA, A.A. VASHKEVICH

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Sainkt-Petersburg

Ключевые слова: онихомикоз стоп, профилактика, аморолфин.

Key words: foot onychomycosis, prevention, amorolfine.

Наиболее частой причиной изменения ногтевых пластинок является их грибковое поражение. Онихомикоз встречается более чем у половины пациентов с заболеваниями ногтей [1]. Эффективность системной антифунгальной терапии онихомикоза, как правило, не превышает 80% [2, 3]. Даже после успешно завершенного лечения нет гарантии, что не разовьется рецидив онихомикоза. По данным исследования, проведенного A. Tosti и представленного на митинге Швейцарской ассоциации дерматовенерологов в Лозанне в 1998 г., за первый год после завершения терапии рецидив онихомикоза развился у 9,3% больных, успешно завершивших лечение. Через 2 года после окончания лечения рецидивы возникли у 19,4%, а через 3 года — у 22,2%. Чаще развивался рецидив онихомикоза стоп.

По нашим данным, ранее получали антифунгальную терапию 848 (56%) больных онихомикозом стоп, обратившихся за медицинской помощью в микологическую клинику. Причиной повторного обращения стал рецидив онихомикоза стоп. Достоверно эффективных методов вторичной профилактики данного заболевания описано немного. B. Sigurgeirsson и соавт. в 2010 г. опубликовали результаты профилактического лечения онихомикоза стоп лаком Лоцерил (действующее вещество аморолфин). При применении лака с аморолфином 1 раз в 2 нед в течение 12 мес рецидив онихомикоза был диагностирован у 8,3%, а через 36 мес — у 29,1%. В то же время у пациентов, которым профилактика не проводилась, рецидив через 12 мес был зарегистрирован в 31,8% случаев, а через 36 мес — в 50,0% [4].

Для профилактики онихомикоза нами был разработан метод сочетанного применения лака аморолфин и аппаратной обработки стоп. Приводим результаты исследования эффективности этого метода.

Цель исследования — показать эффективность профилактического (противорецидивного) лечения онихомикоза стоп, предусматривающего применение лака с 5% аморолфином (*Лоцерила*) 1 раз в 7 дней на протяжении 3 лет и аппаратной подчисткой ногтевых пластинок 1 раз в 3 мес.

Материал и методы

Исследование проводилось в 2008—2012 гг. в рамках диссертационной работы Л.П. Котреховой на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ГОУ ДПО СПб МАПО в январе 2008 г. По дизайну исследование было одноцентровым, проспективным, рандомизированным, открытым, сравнительным.

Исследование проверяло гипотезу о том, что профилактическая терапия позволяет уменьшить частоту рецидивов у больных онихомикозом стоп, ранее получивших эффективную системную терапию.

Критериями включения в исследование были подписание больными информированного согласия, возраст больных 18 лет и старше, успешно пролеченный онихомикоз стоп, эффективность терапии которого подтверждена отрицательными результатами троекратных микологических исследо-

© Л.П. Котрехова, А.А. Вашкевич, 2013

[1]e-mail: zurupalubov@inbox.ru

ваний (прямой микроскопией с 10% раствором KOH и посева на среду Сабуро).

Критерии исключения из исследования: отсутствие информированного согласия, возраст больных менее 18 лет; отсутствие клинического или микологического выздоровления, беременность и лактация, алкогольная и наркотическая зависимость, непереносимость компонентов исследуемого препарата (аморолфина).

Протокол исследования предполагал 7 плановых визитов пациентов и 1 внеплановый при развитии рецидива онихомикоза стоп ранее, чем был запланирован следующий плановый визит. Во время 1-го визита (скрининга) больной подписывал информированное согласие и подвергался физикальному осмотру, проверке соответствию критериям включения и исключения, забору ногтевых пластинок для микологических исследований.

Второй визит проходил через 2—3 нед после 1-го (после получения результатов микологических исследований). Во время этого визита повторно проверяли соответствие пациента критериям включения и исключения, после чего проходила процедура рандомизации с помощью программы генератора случайных чисел (Statistica 5.5) и больной распределялся в одну из исследуемых групп. Больные 1-й группы (группа активного лечения) получали профилактическую терапию противогрибковым лаком с аморолфином (*Лоцерил*). Лак больные самостоятельно наносили 1 раз в 7 дней, также 1 раз в 3 мес им проводился гигиенический аппаратный педикюр. Больные 2-й группы (группа наблюдения) получали только гигиенический аппаратный педикюр 1 раз в 3 мес. Всем больным из группы лечения на этом визите выдавали дневники наблюдения, в которых они должны были отмечать режим нанесения лака и нежелательные явления (в случае их развития).

Последующие визиты (3, 4, 5, 6, 7-й) проходили через 6 мес после предыдущего. На них осматривали ногтевые пластинки пациентов, получали материал (ногтевые пластинки) для микологического исследования, осуществляли проверку дневников и фиксировали нежелательные явления, возникшие при применении лака с аморолфином (*Лоцерил*). Во время внепланового визита, который проводился, если рецидив развивался раньше очередного запланированного визита, у пациентов брали ногтевые пластинки для микологического исследования, проверяли дневники и фиксировали нежелательные явления, возникшие на фоне применения лака с аморолфином (*Лоцерил*). После подтверждения рецидива микологическими методами пациента считали закончившим исследование и назначали ему необходимую антифунгальную терапию онихомикоза.

После расчета необходимого объема исследуемых групп больных при мощности исследования на уровне 90%, уровне статистической значимости 0,05 и стандартизованном различии 0,4 для участия в исследовании в соответствии с критериями включения и исключения были отобраны 537 больных. Полученные в процессе исследования клинические данные обрабатывали с помощью программы Statistica 5.5 (лицензия №AXXR402C29502 3FA). В ходе исследования применяли следующие методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных; оценку соответствия закону нормального распределения по критерию Колмогорова—Смирнова; сопоставление частотных характеристик качественных показателей с помощью непараметрических методов χ^2 Пирсона, при его неустойчивости использовали χ^2 Пирсона с поправкой Йетса (для малых групп), двусторонний точный тест Фишера (Fisher exact test). Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществляли с использованием критериев Манна—Уитни. Различие величин считали достоверным при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

В исследование были включены 543 больных (242 мужчины, 301 женщина) в возрасте 18—91 года (55,7±17,8 года; медиана 57 лет). Пациенты случайным образом были распределены в две группы. В группу лечения (1-я группа) вошли 248 человек 18—88 лет (56,4±17,9 года; медиана 57 лет): 114 (45,9%) мужчин и 134 (54,1%) женщины. Этим больным была назначена профилактическая терапия по методике, описанной ранее. Группу наблюдения (2-ю группу) составили 295 человек 18—91 года (55,3±17,8 года; медиана 57 лет): 128 (43,3%) мужчин и 167 (56,7%) женщин. Эти испытуемые лечения не получали, а находились под наблюдением. Различий по полу (χ^2; $p=0,54$) и возрасту (*t*-тест; $p=0,60$) в группах не наблюдалось. Группы были равнозначными по количеству распределенных в них пациентов: без сопутствующей патологии (χ^2; $p=0,49$), с сахарным диабетом (СД; χ^2; $p=0,48$), метаболическим синдромом (МС; χ^2; $p=0,09$), недостаточностью кровообращения (НК; χ^2; $p=0,30$). Так, в 1-ю группу вошли 99 (39,9%) пациентов без соматической патологии, 48 (19,4%) пациентов с СД, 12 (4,8%) — с МС, 89 (35,8%) — с НК в дистальных отделах нижних конечностей. Во 2-ю группу вошли 127 (43,0%) пациентов без соматической патологии, 50 (16,9%) — с СД 2-го типа, 25 (8,5%) — с МС, 93 (31,5%) — с НК в дистальных отделах нижних конечностей.

Исследование закончили 246 пациентов 1-й группы и 291 пациент 2-й группы. Из исследования по личному желанию выбыли 2 пациента 1-й группы и 4 пациента 2-й группы. Прекращения лечения из-за развития нежелательных явлений не зарегистрировано.

К концу 54-й недели (12 мес) наблюдения развитие рецидива отмечено у 6,9% (95% доверительный интервал (ДИ) 3,4—11,6; у 17 из 246) пациентов, получавших профилактическую терапию аморолфином (*Лоцерилом*), а в группе не получавших профилактическую терапию — у 25,1% (ДИ 19,3—30,6; у 73 из 291 пациента; χ^2=31,6, p<0,0001). На 108-й неделе (24 мес) исследования рецидив развился в 10,5% случаев (ДИ 6,2—14,7; у 26 из 246 пациентов), а в группе наблюдения — в 37,4% (ДИ 31,5—43,3; у 109 из 291; χ^2=47,9, p<0,0001). В конце исследования на 216-й неделе (36 мес) рецидив был зафиксирован у 15,9% (ДИ 10,9—20,8; у 39 из 246) пациентов, получавших профилактическую терапию аморолфином (*Лоцерилом*), и у 41,9% (ДИ 35,8—47,9; у 122 из 291) больных из группы наблюдения (χ^2=43,2; p<0,0001). Относительный риск развития рецидива онихомикоза у пациентов, не получавших профилактической терапии лаком с аморолфином (*Лоцерил*), составил 1,7.

Временной интервал от начала наблюдения до развития рецидива в 1-й группе у больных с рецидивом (39 человек) варьировал от 8 до 216 нед и в среднем составил 82,5 нед (медиана — 68 нед; 25—75-й процентили; интерквартильный размах: 45—118), а во 2-й группе (122 человека) — 52,9 нед (медиана — 27,5 нед; 25—75-й процентили; интерквартильный размах: 12—86) и варьировал от 4 до 216 нед. Выявленные различия временных интервалов были статистически значимыми (критерий U; p=0,00039).

Нами проанализирована связь развития рецидива с некоторыми соматическими заболеваниями, являющимися факторами риска развития онихомикоза. Установлено, что у больных с НК, получавших профилактическую терапию, рецидив онихомикоза возникал достоверно реже — у 17,9% пациентов (в 7 из 39 случаев), чем у больных с НК из группы наблюдения (у 40,9% пациентов; в 50 из 122 случаев; χ^2=6,9; p=0,008). Такая же тенденция наблюдалась и у больных СД 2-го типа. Рецидив диагностировали достоверно чаще у больных СД в группе наблюдения (χ^2=4,3; p=0,04). Так, при профилактическом применении лака с аморолфином рецидив был зафиксирован у больных СД в 20,5% случаев развития рецидива (у 8 из 39 человек). В группе пациентов, которым профилактическое лечение не проводилось, рецидив возник у 38,5% больных СД (у 47 из 122).

В обеих группах достоверного различия между частотой развития рецидива онихомикоза у соматически здоровых пациентов и у больных с МС не выявлено.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что рецидив онихомикоза у пациентов, получавших профилактическое лечение 5% лаком с аморолфином (*Лоцерил*) 1 раз в неделю, развивался реже и позднее, чем у пациентов, не получавших профилактического лечения лаком, а только проводивших регулярную гигиеническую обработку стоп.

Обсуждение

Одним из способов повышения эффективности антифунгальной терапии является применение комбинированных методов терапии, подразумевающих одномоментное назначение двух антимикотиков системного и местного действия. В качестве противогрибкового средства системного действия обычно применяют один из трех антимикотиков — тербинафин, итраконазол или флуконазол. Для местного применения используют один из антифунгальных лаков, содержащих аморолфин или циклопирокс. Лекарственная форма лака для ногтей и вспомогательные вещества этих препаратов обеспечивают их фиксацию на ногте и способствуют эффективному проникновению в ногтевую пластинку и созданию необходимой минимальной ингибирующей концентрации для большинства возбудителей онихомикоза. Эффективность применения антифунгальных лаков доказана в многоцентровых рандомизированных клинических испытаниях, в отличие от эффективности участившегося в России применения других лекарственных форм антифунгальных препаратов (растворов, кремов и мазей) [5—7]. Полная санация ногтевой пластинки (микологическое и клиническое выздоровление) предупреждает развитие рецидивов после окончания лечения. Так, добавление лака аморолфин к системным антимикотикам итраконазолу или тербинафину позволяет увеличить эффективность терапии на 25—35% [5, 6]. Наилучший противорецидивный эффект обеспечивает применение тербинафина, в том числе в сочетании с лаком, содержащим аморолфин [8].

В настоящее время одной из важных проблем терапии онихомикоза стоп является высокий риск развития его рецидива. Наиболее часто рецидив онихомикоза возникает у людей пожилого и старческого возраста, а также у больных, страдающих СД, МС, НК в дистальных отделах нижних конечностей [9]. Для предупреждения развития рецидива требуется разработка методов вторичной профилактики онихомикоза стоп. Несмотря на то что этой проблеме уделяется большое внимание, все мероприятия вторичной профилактики в основном сводятся к гигиене кожи и ногтей стоп, дезинфекции обуви, коррекции состояний и лечению соматических заболеваний, предрасполагающих к развитию онихомикоза стоп [10]. Современных методов медикаментозной профилактики онихомикоза стоп с доказанной эффективностью немного. Все исследователи сходятся во мнении, что для решения этой проблемы необходим комплексный подход. Как перспективное направление рассматривается применение на-

ружных антифунгальных средств с хорошей проникающей способностью во все анатомические структуры ногтя, к которым относятся лаки [2, 4, 10].

Особую сложность для подбора терапии представляют случаи, когда при онихомикозе выделяется несколько возбудителей. Частота встречаемости таких случаев увеличилась [11]. Для санации таких ногтей требуется местный антимикотик широкого спектра действия, оказывающий фунгицидное действие на большинство возбудителей онихомикоза. Такими свойствами обладает антимикотик широкого спектра действия аморолфин (действующее вещество противогрибкового лака *Лоцерил*). *In vitro* его минимальная ингибирующая концентрация по отношению к дерматомицетам составляет от 0,01 до 0,08 μg мл$^{-1}$, для *Candida* spp. — 0,5—16,0 μg мл$^{-1}$, для плесневых микромицетов: *Scopulariopsis* spp. и *Acremonium* spp. — 0,5—4,0 и 2,0—8,0 μg мл$^{-1}$ соответственно [12]. При нанесении на ногтевую пластинку создается концентрация, в десятки раз превышающая минимальную ингибирующую.

При подногтевом гиперкератозе формируется большое количество заполненных воздухом полостей, в которых артроспоры грибов могут существовать в жизнеспособном состоянии многие недели и месяцы. Так как эти споры не контактируют с окружающим их кератином, они могут подвергнуться воздействию противогрибковых препаратов только при их диффузии через воздушное пространство [13].

Дериваты морфолина (главным образом, аморолфин) способны демонстрировать их фунгицидный эффект на расстоянии 10 мм без прямого контакта с грибами. Этот эффект относится к феномену сублимации — переходу вещества из твердого состояния сразу в газообразное, минуя жидкое. Аморолфин легко проникает в полости и канальца ногтевой пластинки и, благодаря способности к сублимации, достигает противоположной стороны, сохраняя при этом фунгицидные свойства и приводя споры грибов к гибели [13].

Таким образом, только аморолфин, обладая феноменом сублимации, способен создавать фунгицидные ингибирующие зоны как на поверхности ногтей, так и в полостях и канальцах ногтевых пластинок, образованных при гиперкератозе.

Флакона (2,5 мл) лака *Лоцерил* достаточно для 75 аппликаций. При нанесении лака 1 раз в неделю на один ноготь требуются 4 аппликации в месяц. Таким образом, если было поражено, например, 3 ногтя, то упаковки *Лоцерила* 2,5 мл хватало на 6 мес профилактики (по 4 аппликации в месяц на 3 ногтя — 12 аппликаций в месяц). Упаковки 5 мл в среднем хватает на 150 аппликаций или на 1 год профилактики при поражении 3 ногтей.

Подготовка ногтевой пластинки для нанесения лака имеет большое значение для его лучшего проникновения. Более 10 лет в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина при лечении больных онихомикозом применяется аппаратная подчистка ногтей, в результате которой (максимально, насколько возможно) удаляются все видимо пораженные участки ногтевой пластинки. Нами отмечено, что такая подготовка ногтей перед антифунгальной терапией обеспечивает лучшее проникновение противогрибкового лака в пораженные ногти, что в свою очередь повышает эффективность антифунгальной терапии онихомикоза стоп.

Рецидив онихомикоза в среднем происходит через 3 года после окончания терапии. Продолжать лечение необходимо для полного уничтожения артроспор, так как они могут начать размножаться после состояния покоя. Лак аморолфин имеет преимущества перед системными противогрибковыми препаратами, так как препятствует адгезии спор грибов на ногтевой пластинке, предотвращая реинфицирование на начальном этапе; путем увеличения гидратации ногтевой пластинки за счет окклюзионных свойств предотвращает образование и выживаемость резистентных спор грибов; благодаря способности к сублимации образует ингибирующие фунгицидные зоны в полостях и канальцах, образующихся при подногтевом гиперкератозе, приводя споры грибов к гибели.

Представленные результаты исследования эффективности профилактического лечения онихомикоза стоп лаком с 5% аморолфином 1 раз в неделю свидетельствуют о возможности применения этого метода для снижения уровня риска рецидива онихомикоза стоп прежде всего у больных групп риска. Своевременное предупреждение развития рецидива онихомикоза стоп у больных СД и НК позволит уменьшить вероятность развития у них тяжелых осложнений, таких как диабетическая стопа, рожистое воспаление, тромбофлебиты.

Выводы

После успешно завершенного лечения частота рецидива онихомикоза может достигать 56%.

Назначение противорецидивной терапии лаком, содержащим 5% аморолфин (*Лоцерил*), 1 раз в неделю в сочетании с аппаратной подчисткой ногтей в течение 3 лет в 2,6 раза снижает риск возникновения рецидива онихомикоза стоп.

Своевременное предупреждение развития рецидива онихомикоза стоп у больных СД и НК позволяет уменьшить вероятность развития у них тяжелых осложнений.

Авторы выражают благодарность Н.В. Васильевой, К.И. Разнатовскому, Н.А. Тимошенко, Н.Л. Кубасовой, Т.И. Савицкой, Т.С. Богомоловой, О.А. Шурпикой за помощь в организации работы, отборе пациентов и проведении лабораторных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Summerbell R.C.* Epidemiology and ecology of onychomycosis. Dermatology 1997; 194: 32—36.
2. *Elewski B.E.* Onychomycosis. Treatment, quality of life, and economic issue. Am J Clin Dermatol 2000; 1: 1: 19—26.
3. *Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю.* Онихомикозы; грибковые инфекции ногтей. М: Гэотар 1998; 40—41.
4. *Sigurgeirsson B., Olafsson J.H.* Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years. J Eur Acad Dermatol Venerol 2010; 24: 8: 910—915.
5. *Lecha M.* Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain. Br J Dermatol 2001; 145: Suppl 60: 21—26.
6. *Baran R., Feuilhade M., Combernale P. et al.* A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region. Br J Dermatol 2000; 142: 6: 1177—1183.
7. *Baran R., Kaoukhov A.* Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. J Eur Acad Dermatol Venerol 2005; 19: 21—29.
8. *Qiang Y.Z., Li X.J., Dan L.* A meta-analysis comparing long-term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole. J Dermatol Treatment 2012; 23: 6: 449—452.
9. *Scher R.K., Baran R.* Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. Br J Dermatol 2003; 149: Suppl 65: 5—9.
10. *Рукавишникова В.М.* Микозы стоп. М 1999.
11. *Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н., Рукавишникова В.М.* Ламизил: 10 лет в России. М 2003.
12. *Li R.Y., Wan Z., Wang A.P., Shen Y.N., Lu C.M., Li M., Xi L.Y., Liu W.D., Zeng F.Q.* In vitro susceptibility testing of amorolfine in pathogenic fungi isolated from dermatomycosis patients in China. Mycosis 2004; 47: 9—10: 402—406.
13. *Polak A., Jäckel A., Noack A., Kappe R.* Agar sublimation test for the in vitro determination of the antifungal activity of morpholine derivatives. Mycoses 2004; 47: 5—6: 184—192.