

УДК 616.596-002.828:615.282

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ, НАДІЙНОСТІ ТА ПЕРЕНОСНОСТІ ТЕРБІНАФІНУ («ТЕРБІЗИЛ») ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ ОНІХОМІКОЗУ

*Б. Подані*

Угорський національний шкірно-венерологічний інститут \*, Угорщина

**Ключові слова:** грибкові захворювання нігтів рук і ніг, оніхомікоз, фунгіцидна дія, тербінафін.

Оніхомікоз — захворювання, спричинене грибковою інфекцією. Стосовно його епідеміології є значні розбіжності результатів досліджень. Захворюваність у європейській популяції в середньому становить 3–10%. Тому оніхомікоз, без сумніву, вимагає уваги. Причиною захворювання нігтів у половині випадків є грибкові інфекції. У помірній кліматичній зоні захворюваність нігтів на ногах у два-три рази вища, ніж на руках. На розвиток захворювання впливають також чинники навколишнього середовища, професія, традиції у доборі одягу і взуття, характер дозвілля і спортивних занять. Вивчаючи патогенез оніхомікозу, не варто залишати без уваги захворювання нижніх кінцівок, опорно-рухового апарату в цілому, проблеми кровообігу і порушення обміну речовин. З віком такі явища виникають частіше, тому зрозуміло, що від оніхомікозу стіп страждає багато людей похилого віку (20–50%) [3, 5, 6].

Збудниками захворювання найчастіше є дерматофіти, і передусім *Trichophyton rubrum*. Оніхомікоз, підтверджений мікроскопічним дослідженням, вимагає лікування, оскільки спонтанно видужання не настає. Інфекційний процес зумовлює косметичні та функціональні незручності, супроводжується численними ускладненнями [8]. За останнє десятиліття з'явилося багато протигрибкових засобів, котрі виліковують хворобу.

Серед різноманітних протигрибкових препаратів для системного застосування саме тербінафін справляє фунгіцидну дію на більшість грибів. Подібно до інших аліламінів, він блокує фермент скваланепоксидазу гриба [7]. Різноманітні терапевтичні властивості препаратів — важлива запорука надійності лікування. Тербінафін належить до класу протигрибкових засобів із високим лікувальним потенціалом. До того ж, тербінафін —

найбільш і найретельніше вивчений засіб лікування поверхневих грибкових захворювань [1].

### *Основні властивості тербінафіну*

1. Фунгіцидна дія широкого спектра.
2. Добра всмоктуваність.
3. Ефективна кумуляція та утворення стійкої лікувальної концентрації у шкірі та нігтьових пластинках.
4. Небагато медикаментозних взаємодій.
5. Добра переносність.

З огляду на викладене, проведено дослідження ефективності й надійності лікування хворих на оніхомікоз препаратом «Тербізил» у таблетках, що містять 250 мг тербінафіну гідрохлориду (виробництва заводу «АТ Ріхтер Гедеон»), та вивчення переносності хворими названого препарату.

### **Матеріали і методи дослідження**

Рандомізоване, відкрите, неконтрольоване, чотирифазне клінічне дослідження проводили відповідно до єдиного протоколу і засад Гельсінської декларації за участю п'яти дерматологічних центрів Угорщини.

У дослідженні брали участь чоловіки й жінки віком від 18 до 75 років, які хворіють не довше як 6 років на мікоз нігтів рук і ніг, спричинений дерматофітами чи патогенними цвілевими грибами. Умова участі в дослідженні — лабораторно підтверджений діагноз грибової інфекції. У 64% хворих інфекція була наявною понад 2 роки.

Хворі відповідали умовам добору й засвідчили підписами свою згоду на добровільну участь у дослідженні.

Середній вік учасників дослідження (91 особа) становив 49,8 року. Вік 71,5% пацієнтів перевищував 40 років. Розподіл хворих за статтю та діагнозом подано в табл. 1.

Лікування тривало 14 тижнів для хворих із захворюванням нігтів на ногах і 8 тижнів, якщо ураженими були нігті на пальцях рук. Пацієнти

\* У дослідженні брали участь, крім Угорського національного шкірно-венерологічного інституту, регіональні дерматологічні університети і клініки (у містах Пейч, Сегед, Дебрецен) і шкірно-венерологічна лікарня області Бач-Кишкун.

Таблиця 1

## Розподіл хворих за локалізацією ураження та статтю

Стать	Ураження нігтів ніг	Ураження нігтів рук	Усього
Чоловіки	39 (42,86 %)	10 (10,99 %)	49 (53,85 %)
Жінки	37 (40,66 %)	5 (5,49 %)	42 (46,15 %)
Усього	76 (83,52 %)	15 (16,48 %)	91 (100 %)

приймали 1 таблетку препарату «Тербізил» (250 мг тербінафіну) на добу. Факт прийому, а також наявні супровідні симптоми відзначали в щоденнику. Контрольні обстеження проводили, відповідно до інструкції, через 4–6 тижнів від початку лікування і після його завершення. Протягом періоду спостереження — двічі: через 4 і через 8 тижнів після завершення лікування. Під час кожного візиту хворого проводили огляд, реєстрували клінічний стан і контролювали наявність грибів за результатами аналізу посіву. Крім того, до початку лікування виконали загальний і біохімічний аналізи крові.

На підставі анамнестичних даних з дослідження вилучено хворих із тяжкими формами хвороб печінки та нирок, з іншими тяжкими захворюваннями, а також, звичайно, жінок у період вагітності та лактації.

Після лікування повторно проведено лабораторні дослідження з метою виявлення змін показників, зумовлених застосуванням препарату. До початку терапії і під час останнього контролю пацієнти заповнили анкету про якість життя. Зміни в кількості балів оцінили за допомогою статистичного аналізу.

У ході контрольних обстежень для реєстрації стану хворих оцінювали за чотирибальною шкалою такі клінічні симптоми: ступінь ламкості нігтів, зміну кольору, лізис і дистрофію. За цими да-

ними характеризували клінічне поліпшення. Результат лікування оцінювали на підставі зміни клінічного та мікологічного стану, спостерігаючи за «цільовим нігтем», що був обраний на початку експерименту. Статистичний аналіз результатів дослідження проводив фахівець-статистик, уповноважений фармацевтичним заводом.

## Результати та обговорення

Згідно з протоколом, з 97 хворих 91 завершив дослідження. Через порушення домовленості про співпрацю вибули 5 осіб, внаслідок виникнення побічних реакцій — 1 пацієнт.

На підставі ретельних спостережень за мікологічним станом визначали ступінь мікологічного видужання. Динаміку результатів посіву наведено в табл. 2. Ступінь мікологічного видужання виявився дуже високим — 84,6 %.

Спектр патогенних збудників відображено в табл. 3. Домінантним збудником є антропофільний дерматофіт *Trichophyton (T.) rubrum*.

На підставі виразності клінічних симптомів визначали ступінь ураження «цільового нігтя» до початку лікування і під час контрольних візитів. До початку дослідження в 48 хворих (52,8 %) відзначали ураження 60–80 % поверхні «цільового нігтя», менш як 20 % поверхні було уражено тільки в 7 пацієнтів (7,7 %). Клінічне видужання визначали на підставі середніх балів клінічних сим-

Таблиця 2

## Динаміка результатів посіву з «цільового нігтя»

Посів	1-й візит	Наприкінці лікування	1-й контр. візит	2-й контр. візит
Позитивний	91 (100 %)	12 (13,2 %)	3 (3,3 %)	6 (6,6 %)
Негативний	—	73 (80,2 %)	83 (91,2 %)	77 (84,6 %)
Немає даних	—	6 (6,6 %)	5 (5,5 %)	8 (8,8 %)

Таблиця 3

## Результати посіву з «цільового нігтя»

Висіяний патогенний збудник	До лікування	2-й контр. візит після лікування
Дерматофіти	89 (97,8 %)	3 (3,3 %)
<i>Trichophyton rubrum</i> .	79 (88,8 %)	1 (1,1 %)
Цвілевий гриб	2 (2,2 %)	3 (3,3 %)
Немає даних	—	8 (8,8 %)
Усього	91 (100 %)	14 (15,4 %)

птомів. Статистичний аналіз параметрів засвідчив, що значущо знизилися всі клінічні показники за час від початку лікування і до кінця періоду спостереження ( $p < 0,001$ ). Середні для всієї групи хворих дані подано в табл. 4.

Таблиця 4

*Динаміка ураження поверхні «цільового нігтя» протягом лікування й періоду спостереження*

Період	Ступінь ураження, %
До початку лікування	58,4
Наприкінці лікування	27,2
Після лікування:	
1-й контр. аналіз	20,3
2-й контр. аналіз	11,6

#### *Побічні дії*

3-поміж усіх учасників дослідження лише в 16 хворих спостерігали побічні реакції (загалом 26 випадків), а саме (у послідовності відповідно до частоти їхнього виявлення): гастроінтестинальні скарги, головний біль, мігрень, порушення відчуття смаку, інші симптоми. У 19 випадках скарги хворих не були значними, а в 7 — хворі оцінили симптоми як тяжкі. З огляду на наявність побічних реакцій, лікування довелося припинити в одному випадку. На думку лікарів, у 18 випадках (69%) зв'язку побічних симптомів і явищ з проведеним лікуванням не було, в одному — такий зв'язок був вірогідним. В останньому разі явище порушення відчуття смаку виявилось оборотним. Контрольні лабораторні дослідження істотних відхилень не виявили.

#### *Зміна якості життя*

Статистичний аналіз анкет засвідчив істотне поліпшення якості життя на кінець лікування. Загальна кількість балів і показники, що стосуються мікозу нігтів рук і мікозу нігтів ніг, змінилися на краще статистично значущо ( $p < 0,001$ ).

#### *Результати лікування*

За результатами дослідження, клінічно вилікували 36 пацієнтів, стан поліпшився у 45, залишився без змін у 8, «цільовий ніготь» погіршився у 2 хворих. Клінічний і мікологічний стан на кінець 3-го місяця після завершення лікування узгальноно в табл. 5.

#### **Висновки**

Тербінафін є специфічним і селективним блокувальним ферменту епоксидози, блокуючи тим самим біосинтез ергостерину гриба. Ергостерин — основна складова мембрани клітини гриба, так само як холестерин — основна складова мембрани клітини ссавців. Останні здатні забезпечувати його надходження з їжею і тому менш залежать від біосинтезу стерину, ніж гриби. Крім того, фермент скваланепоксидаза ссавців менш чутливий до блокування тербінафіном, ніж ферментна система грибів. Тербінафін, на відміну від похідних азолу, обмежує функцію цитохрому P450 (CYP) незначно і не взаємодіє зі стероїдними гормонами організму хворого, завдяки цій властивості потенціал його медикаментозної взаємодії дуже низький. Перорально прийнятий тербінафін на 70–80% абсорбується із шлунково-кишкового тракту. Їжа істотно не впливає на біодоступність препарату. Стійко нагромаджується у шкірі та нігтьових пластинках [2]. Зазначені властивості тербінафіну, а також його унікальна фунгіцидна дія на дерматофіти забезпечують ефективність і добру переносність системного лікування препаратом. У цьому дослідженні віковий склад хворих, які одержували лікування, відповідав відомим епідеміологічним даним [3, 5, 6], а серед висіяних патогенних збудників домінував дерматофіт *Trichophyton rubrum*, що відповідає угорських оцінкам дослідників.

Через 12 тижнів після завершення застосування лікарського препарату (8-тижневого лікування нігтів рук і 14-тижневого — нігтів ніг) виявилось добре мікологічне та клінічне співвідношення одужуваності за відмінної переносності препарату з незначними оборотними побічними реакціями [4]. Результати дослідження цілком узгоджуються з даними літератури.

Таким чином, у разі інфекційного ураження дерматофітами нігтів рук і нігтів ніг системне лікування препаратом «Тербізил» у таблетках (250 мг тербінафіну) є високоефективним, а переносність препарату відмінною.

Таблиця 5

*Результати лікування оніхомікозу нігтів рук і ніг системним антимікотичним препаратом «Тербізил» (250 мг тербінафіну)*

Мікологічний стан	Клінічний стан
Одужання . . . . . 84,6%	Одужання . . . . . 40%
Без змін . . . . . 6,6%	Поліпшення . . . . . 49%
Немає даних. . . . . 8,8%	Без змін . . . . . 9%
	Погіршення . . . . . 2%

## ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. *Evans E. G. V.* The clinical efficacy of terbinafine in the treatment of fungal infections of the skin // *Rev. Contemp. Pharmacother.*— 1997.— Vol. 8.— P. 325—341.
2. *Faergemann J.* Pharmacokinetics of terbinafine // *Ibid.*— P. 289—298.
3. *Gill D.* A review of the epidemiology of tinea unguium in the community / D. Gill, R. Marks // *Australia J. Dermatol.*— 1999.— Vol. 40.— P. 6—13.
4. *Goodfield M. J. D.* Short term treatment of dermatophyte onychomycosis with terbinafine / M. J. D. Goodfield, L. Andrew, E. G. V. Evans // *BMJ.*— 1992.— Vol. 304.— P. 1151—1154.
5. *Prevalence et epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey* / A. K. Gupta, N. Konnikov, MacDonald et al. // *Br. J. Dermatol.*— 1998.— Vol. 139.— P. 665—671.
6. *Roberts D. T.* Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: results of an omnibus survey // *Br. J. Dermatol.*— 1992.— Vol. 126.— P. 23—27.
7. *Ryder N. S.* Antifungal activity and mechanism of action of terbinafine / N. S. Ryder, B. Favre // *Rev. Cont. Pharmacother.*— 1997.— Vol. 8.— P. 275—288.
8. *Scher R. K.* Onychomycosis is more than a cosmetic problem // *G. Dermatol.*— 1994.— Vol. 130.— P. 15.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ, НАДЕЖНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ТЕРБИНАФИНА («ТЕРБИЗИЛА») ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНИХОМИКОЗА****В. Подани**

Исследование посвящено изучению свойств тербинафина при лечении больных онихимикозом. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности препарата и хорошей его переносимости больными.

**INVESTIGATIONS OF THE EFFICIENCY, SAFETY AND TOLERABILITY OF THE TERBINAFIN («TERBIZIL») IN THE ONYXOMICOSE TREATMENT****В. Podani**

The paper is devoted to the study of terbinafin properties in the mycotic nails lesion treatment. The received data testify about the efficiency of this preparation and good tolerability by patients.