

УДК 615.596-002.892:615.282:615.015.154(048.8)

## ПОРІВНЯННЯ ТРИВАЛОГО ВПЛИВУ ПРОТИГРИБКОВИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ОНІХОМІКОЗУ, НА ПІДСТАВІ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Шимон Дюла

Угорський республіканський шкірно-венерологічний інститут, Будапешт

**Ключові слова:** оніхомікоз, мікологічне вилікування, клінічне вилікування, ефективність лікування.

Після Першої світової війни оніхомікоз виникав спорадично. З другої половини ХХ століття почалося його стрімке поширення на всіх континентах. За свідченнями різних друкованих видань, на оніхомікоз хворіють від 2 до 20 % населення. Угорські оцінки, як і міжнародні, не є однозначними, однак можна вважати, що близько 12 % населення є інфікованими. Сукупні показники стосовно оніхомікозу та мікозу стіп є ще вищими.

Протягом довгих років лікування оніхомікозу було безуспішним або дуже нелегким. Тільки з появою останніми десятиліттями оральних протигрибкових засобів вдалося істотно підвищити терапевтичний ефект. Водночас вірогідних даних про темпи та ступінь видужання практично немає. Тільки в оригінальних працях можна знайти деякі свідчення, проте зіставити їх важко через розбіжність методів, доз, тривалості лікування, відмінність у розумінні мікологічного та клінічного видужання, періоду спостереження тощо.

У 2001 році Criberi та Paul [5] порівняли результати 17 клінічних досліджень. Їхня статистика стала доброю базою для подальших порівнянь. Що стосується лікування оніхомікозу флуконазолом, то ми маємо значно менше даних, ніж щодо застосування інших препаратів, а кетоконазол в угорській практиці застосовують мало. Гризеофульвіну на фармацевтичному ринку Угорщини немає. Тому названі три протигрибкові засоби ми проаналізуємо тільки поверхово.

Ми дотримуємося визначення *мікологічної та клінічної ефективності*, прийнятого авторами цитованих праць (табл. 1).

Дати визначення *клінічного видужання* досить важко, оскільки в аналізованих наукових працях застосовано різні критерії. Досить часто нігті залишаються деформованими, нерозвиненими або певним чином «відрізняються від норми» навіть після мікологічного вилікування [11]. Інші автори беруть за основу відношення (у відсотках) до довжини або до площі здорового нігтя чи узагальнену норму видужання, тобто частку нігтів, оздоровлених більш як на 90 % [1]. Тому компромісне визначення не таке однозначне, як для повного («кінцева точка», КТ) мікологічного видужання. Є дуже мало наукових праць, що стосуються клінічного видужання.

Рівень мікологічного вилікування визначити легше, тому основну увагу ми приділили цьому. У більшості наукових праць наведено тільки дані стосовно посівів, тому оцінити негативні результати мікроскопії неможливо. Підхід, що ґрунтується на результатах посівів, теж має певні недоліки: сучасні антимікотики нагромаджуються в нігті, після закінчення лікування вони ще впродовж місяців зберігають терапевтичну концентрацію, це призводить іноді до псевдонегативного висновку. Однак такої помилки уникнути об'єктивно неможливо. Щоб визначити показник КТ<sub>1</sub>, потрібно оцінити стан кожного хворого — учасника дослідження, хто прийняв хоча б одну таблетку.

Таблиця 1

Визначення показників видужання

Показник	Зміст
КТ <sub>1</sub> , %	Частка негативних результатів мікологічного дослідження на кінець періоду спостереження відносно всіх хворих, що брали участь у дослідженні
КТ <sub>2</sub> , %	Частка негативних результатів мікологічного дослідження після 1 року спостереження відносно КТ <sub>1</sub>
КТ <sub>клін</sub> , %	Частка клінічно здорових на кінець періоду спостереження й надалі — кількість хворих, у яких настало повне чи більш як на 90 % видужання, відносно всіх хворих, що брали участь у дослідженні

Проте якщо через побічну реакцію чи з іншої причини він вийшов з дослідження або перервалося спостереження за ним, оцінити його стан немає змоги. На наш погляд — це визнають також автори праць, на яких ми ґрунтуємося, — важливіше орієнтуватися на щоденну клінічну практику, ніж тільки на хворих, що завершили дослідження. Показник КТ<sub>2</sub> ілюструє, скільки відсотків хворих залишаються мікологічно здоровими після річного періоду спостереження.

Об'єктивність наукових праць була б забезпечена, якби можна було дослідити гомогенні групи патологічних збудників за аналогічної клінічної картини в тій же локалізації патологічного вогнища, протягом тривалого періоду спостереження. Це реалізоване в невеликій кількості клінічних досліджень, наприклад LION [12]. У цьому дослідженні патогенний збудник (дерматофіт), цільова ділянка (ніготь великого пальця стопи), еквівалентне дозування двох лікарських препаратів (за переміжного застосування) — реалізовані в однорідній популяції хворих. Слід зауважити, що склад хворих змодельовано не досить вдало, нормальні лабораторні показники не відповідали середнім показникам популяції, але в тих умовах спланувати дослідження ліпше не було змоги. Неоднорідність досліджень відображено в табл. 2.

Ми проаналізували мікологічну ефективність тербінафіну та ітраконазолу, оскільки ці засоби у дослідженнях були застосовані найчастіше. Брали до уваги, застосовано загальноприйняте дозування чи інше. Деякі показники не було можливості вирахувати через значні розбіжності моделювання досліджень (табл. 3).

Ці наукові праці засвідчили, що, з погляду показників КТ<sub>1</sub> і КТ<sub>2</sub>, тербінафін виявив вищі результати, ніж ітраконазол. Однак тривалість періодів спостереження не була однаковою, тому порівняння результатів не є цілком об'єктивним.

З погляду клінічної ефективності, перевага знову була на боці тербінафіну (табл. 4). У разі

тривалого застосування клінічна ефективність тербінафіну становила 37–69% і була істотно вищою за таку для ітраконазолу — 27–35%.

Аналізуючи 24 клінічні дослідження і беручи до уваги не тільки показники КТ<sub>1</sub>, КТ<sub>2</sub>, КТ<sub>клін</sub>, про які йшлося вище, ми мали ще менше об'єктивних підстав для порівняння ефекту тербінафіну й ітраконазолу. Деякі з цих досліджень порівнювали тербінафін або ітраконазол з іншими діючими речовинами. У таких випадках ми зосередили увагу тільки на названих препаратах, а результати розглядали як відкрите дослідження. Сімнадцять наукових досліджень розглядали лікувальний вплив препаратів тільки на стан нігтів пальців стіп, 7 праць — нігтів пальців рук і стіп. Шість відкритих досліджень проведено з тербінафіном, три — з ітраконазолом, чотири були відкритими порівняльними і одинадцять — сліпими порівняльними. У 15 дослідженнях лікували тільки інфекції, спричинені дерматофітами, у 9 інших — інфекції, зумовлені іншими збудниками. Група хворих в одному випадку була дібраною (тільки літні пацієнти), у 23 дослідженнях формувався без добору. У 18 випадках застосовували стандартну терапію, у 6 — відхилялися від неї (наприклад: пульс-терапія тербінафіном). У 19 випадках критерієм видужання було мікологічне вилікування, у 10 аналізували клінічне видужання, у 6 — повне вилікування (мікологічне й клінічне). У 16 дослідженнях аналізували клінічну ефективність (зцілення або поліпшення стану), з цих 13 вивчали також мікологічне видужання, однак 3 роботи ґрунтувалися тільки на клінічних симптомах [2–10, 12–16, 18, 20–23, 26, 28–30, 32].

За таких умов провести метааналіз результатів неможливо. Тому наша оцінка досліджень ґрунтується на порівнянні висновків, а не кількісних результатів. З-поміж сліпих порівняльних досліджень 9 виявили тербінафін більш ефективним, а 2 — рівноцінним з ітраконазолом [9, 22]. Усі відкриті порівняльні дослідження виявили тербінафін

Таблиця 2

Дані про 17 наукових досліджень [1, 2, 4, 7, 10, 12, 17–19, 21, 25–27, 29–32]

Діюча речовина	Характеристика дослідження	Тривалість спостереження	Кількість хворих
Кетоназол	Відкрите	18–62 місяці	55
Тербінафін	Відкрите	72 тижні — 4 роки	117
Тербінафін / гризеофульвін	Сліпе	72 тижні	195
Тербінафін	250 / 500 мг	понад 2 роки	45
Тербінафін / плацебо	250 мг	2,5 року	266
Тербінафін	14 / 24 тижні	96 тижнів	287
Тербінафін / ітраконазол	Постійно / пульс-терапія	1,5–4 роки	754
Ітраконазол	Постійно / пульс-терапія	2 роки	91
Флюконазол / плацебо	150 мг на тиждень	18 місяців	355
Тербінафін / флюконазол	Рандомізоване	60 тижнів	137

Таблиця 3

## Мікологічна ефективність тербінафіну та ітраконазолу

Діюча речовина	Лікування		Тривалість спостереження після лікування, тижні	Показники мікологічного видужання	
	добова доза, мг	тривалість, тижні		КТ <sub>1</sub> , %	КТ <sub>2</sub> , %
Тербінафін	250	12	60	85	
	250	24	72	54	80
	250	12	72	65	
	250	16	72	67	
	250	12	72	65	
	250	12	96		81
	250	24	96		76
	250	12	104	90	94
	250	12	208	60	63
	250–500	16	104	64	88
	250	16	156		62
	500	4×1 *	156		69
	250	12	208		77
Ітраконазол	400	3×1 *	72	32	
	400	4×1 *	72	42	
	200	12	104	53	
	400	3×1 *	104	53	
	400	4×1 *	156		47
	200	12	208		76

\* Пульс-терапія.

Таблиця 4

## Клінічна ефективність тербінафіну та ітраконазолу

Діюча речовина	Лікування		Тривалість спостереження після лікування, тижні	Показник клінічного видужання КТ <sub>клін</sub> , %
	добова доза, мг	тривалість, тижні		
Тербінафін	250	12	60	65
	250	12	72	48
	250	16	68	49
	250	12	72	37
	200–250	16	104	69
	250	12	208	50
Ітраконазол	400	3×1 *	72	27
	400	4×1 *	72	28
	200	12	104	35

\* Пульс-терапія.

істотно ефективнішим. Висновки відкритих, не порівняльних досліджень теж засвідчили вищу ефективність тербінафіну.

У клінічних дослідженнях ми знайшли також численні відомості, які неможливо залучити для підбиття підсумків, але які, без сумніву, варті уваги. На підставі локальних післяклінічних спостережень за програмою LION відомо, що через 5 років після початку терапії кількість рецидивів у групі пацієнтів, які приймали ітраконазол, була приблизно вдвічі вищою проти групи, де застосовували тербінафін. При цьому у хворих, які спочатку лікувалися ітраконазолом і чий аналізи в період спостереження виявилися позитивними, піс-

ля переведення їх на терапію тербінафіном спостерігався високий рівень клінічного та мікологічного видужання [28].

Дослідження, проведені для визначення відношення витрати / ефективність, у ході яких у п'ятьох країнах з шести пріоритет визнано за тербінафіном, теж ґрунтуються на даних програми LION. В умовах Угорщини інтерпретація цих висновків утруднена через особливості ціноутворення і фінансування. Відповідно до клінічного дослідження показник ціна / ефективність для тербінафіну ліпший порівняно з ітраконазолом [24]. У наступному дослідженні в разі застосування ітраконазолу кількість рецидивів була вищою, якщо

порівнювати з тербінафіном [29]. Однак проти гризеофульвіну ефективність ітраконазолу є вищою приблизно вдвічі. У цій праці повідомляють про ефективність безперервної терапії низькими дозами [23].

У боротьбі зі *Scopulariopsis brevicaulissal* однозначної терапевтичної перспективи немає. Ітраконазол і тербінафін виявилися однаково ефективними в одній частині випадків захворювання. Через відносно невелику кількість випадків виконати статистичний аналіз неможливо [13, 26].

Проаналізовані дослідження переконливо свідчать про міжнародне прагнення до розроблення протоколів оптимального лікування. Всупереч тому, що протягом останніх 20 років спостерігається незаперечне поліпшення результатів лікування оніхомікозів, мікологічні та клінічні показники видужання не завжди задовольняють. У разі

тривалого лікування грибкових уражень нігтів пальців стіп, спричинених дерматофітами, тербінафін виявився ефективнішим за ітраконазол. Аналіз не охоплював питань побічної дії, надійності, безпечності і переносності лікування. Майже всі автори надають значення тривалому спостереженню, одними з перших тут були угорські дослідники [31].

Стосовно оніхомікозів, спричинених цвілевими та дріжджовими грибами, результати *in vitro* та клінічний досвід багато в чому суперечать одне одному, невелика кількість досліджень також обмежує об'єктивність оцінки. Щоб провести оптимальне лікування, потрібно попередньо виконати мікологічний аналіз. Слід брати до уваги схильність, супровідні захворювання, чутливість до лікарських препаратів і їхню можливу взаємодію.

### Цитована література

1. Baran R. A randomized trial of amorolfine 5% nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region / R. Baran, M. Feuillade, A. Datry // Br. J. Dermatol.— 2000.— Vol. 142.— P. 1177—1183.
2. Brandrup F. Long-term follow-up of toenail onychomycosis treated with terbinafine / F. Brandrup, P. O. Larsen // Acta Venerol.— 1997.— Vol. 77.— P. 328.
3. Brautigam M. Terbinafine versus itraconazole: a controlled clinical comparison in onychomycosis of the toenails // J. Am. Acad. Dermatol.— 1998.— Vol. 38, N 5.— P. S53—56.
4. Brautigam M. Successful treatment of toenail onychomycosis with terbinafine and itraconazole gives long-term benefits / M. Brautigam, G. Weidinger, S. Nolting // BMJ.— 1998.— Vol. 317.— P. 1084.
5. Cribier B. Long-term efficacy of antifungal in toenail onychomycosis: a critical review / B. Cribier, J. Paul // Br. J. Dermatol.— 2001.— Vol. 145.— P. 446—452.
6. De Backer. Twelve weeks of continuous oral therapy for toenail onychomycosis caused by dermatophytes: a double-blind comparative trial of terbinafine 250 mg/day versus itraconazole 200 mg/day / de Backer M., de Vroey, E. Lesaffre // J. Am. Acad. Dermatol.— 1998.— Vol. 38,5.— P. 57—63.
7. De Cuyper C. Long-term evaluation of terbinafine 250 mg and 500 mg daily in the 16-week oral treatment for toenail onychomycosis // Br. J. Dermatol.— 1996.— Vol. 135.— P. 156—157.
8. De Cuyper C. Long-term outcomes in the treatment of toenail onychomycosis / C. de Cuyper, P. H. Hindryckx // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 141, Suppl.— P. 16—20.
9. Degreef H. Randomized double-blind comparison of short-term itraconazole and terbinafine therapy for toenail onychomycosis / H. Degreef, A. del Palacio, S. Mygind // Acta Dermato-Venerologica.— 2000.— Vol. 79.— P. 221—223.
10. Drace L. A. Oral terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: North American multicenter trial / L. A. Drace, N. Shear, J. P. Arlette // J. Am. Acad. Dermatol.— 1997.— Vol. 37.— P. 74—745.
11. Epstein E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? Analysis of published data // Arch. Dermatol.— 1998.— Vol. 134.— P. 1551—1554.
12. Evans E. G. V. Double-blind, randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis / E. G. V. Evans, B. Sigurgeirsson // Br. Med. J.— 1999.— Vol. 318.— P. 1031—1035.
13. Gupta A. K. Efficacy of itraconazole, terbinafine, fluconazole, griseofulvin, and ketoconazole in the treatment of *Scopulariopsis brevicaulis* causing onychomycosis of the toes / A. K. Gupta, T. Gregurek-Novak // Dermatology.— 2001.— Vol. 202.— P. 235—238.
14. Gupta A. K. Single-blind, randomized, prospective study on terbinafine and itraconazole for treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in the elderly / A. K. Gupta, N. Konnikov, C. W. Lynde // J. Am. Acad. Dermatol.— 2001.— Vol. 44.— P. 479—484.
15. Gupta A. K. Single-blind, randomized, prospective study sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis / A. K. Gupta, C. W. Lynde, N. Konnikov // J. Am. Acad. Dermatol.— 2001.— Vol. 44.— P. 485—491.

16. Harrel T. K. Onychomycosis: improved cure rates with itraconazole and terbinafine / T. K. Harrel, W. W. Necomb, W. H. Replogle // J. Am. Board. Fam. Pract.— 2000.— Vol. 13.— P. 268—273.
17. Havu V. A double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of terbinafine (Lamisil) with fluconazole (Diflucan) in the treatment of onychomycosis / V. Havu, H. Heikkila, K. Kuokkanen // Br. J. Dermatol.— 2000.— Vol. 142.— P. 97—102.
18. Heikkila H. Long-term results of patients with onychomycosis treated with itraconazole / H. Heikkila, S. Stubb // Acta Dermatol., Venereol.— 1997.— Vol. 38 (Suppl) .— P. 70—71.
19. Hersle K. Long-term ketokonazole treatment of chronic acral dermatophyte infections / K. Hersle, H. Mobacken, S. Moberg // Int. J. Dermatol.— 1985.— Vol. 24.— P. 245—248.
20. Hiruma M. One week pulse therapy with itraconazole (200 mg/day) for onychomycosis. Evaluation of treatment results according to patient background / M. Hiruma, A. Matsushita, M. Kobayashi // Mycoses.— 2001.— Vol. 44.— P. 87—93.
21. Hofman H. Treatment of toenail onychomycosis. A randomized double-blind study with terbinafine and griseofulvin / H. Hofman, M. Brautigam, N. Weidinger // Arch. Dermatol.— 1995.— Vol. 31.— P. 919—922.
22. Honeyman J. F. Itraconazole versus terbinafine (Lamisil): which is better for the treatment of onychomycosis? / J. F. Honeyman, F. S. Talarico, L. H. F. Arruda // JEADV.— 1997.— Vol. 9.— P. 215—221.
23. Iosumi K. Long-term follow-up study of onychomycosis: cure rate and dropout rate with oral antifungal treatments / K. Iosumi, N. Hattori, M. Adachi // J. Dermatol.— 2001.— Vol. 28.— P. 128—136.
24. Jansen R. Cost effectiveness of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: an analysis of based on results from the LION-study / R. Jansen, W. K. Redekop, F. F. Rutten // Pharmacoeconomics.— 2001.— Vol. 19.— P. 401—410.
25. Ling M. R. Once-weekly fluconazole (450 mg) for 4, 6 or 9 months of treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail / M. R. Ling, L. J. Swinyer, M. T. Jarratt // J. Am. Acad. Dermatol.— 1998.— Vol. 38 (Suppl).— P. 95—102.
26. Nolting S. Terbinafine in onychomycosis with involvement by non-dermatophyte fungi / S. Nolting, M. Brautigam, G. Widinger // Br. J. Dermatol.— 1994.— Vol. 130 (Suppl. 43) .— P. 16—21.
27. Scher R. K. Once-weekly fluconazole (150, 300 or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail / R. K. Scher, D. Breneman, P. Rich // J. Am. Acad. Dermatol.— 1998.— Vol. 38 (Suppl).— P. 77—86.
28. Sigurgeirsson B. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs. itraconazole in onychomycosis / B. Sigurgeirsson, J. H. Olafsson, J. Steinsson // Arch. Dermatol.— 2002.— Vol. 138.— P. 353—357.
29. Tosti A. Relapses of onychomycosis after successful treatment with systemic antifungals: a three-year follow-up / A. Tosti, B. M. Pirraccini, C. Stinchi // Dermatology.— 1998.— Vol. 197.— P. 162—166.
30. Terek I. Long-term post-treatment follow-up of onychomycosis treated with terbinafine: a multicentre trial / I. Terek, G. Simon, A. Dobozy // Mycoses.— 1998.— Vol. 41.— P. 63—65.
31. Terek I. Long-term post-treatment follow-up of onychomycoses treated with ketoconazole / I. Terek, G. Stehlich // Mycoses.— 1986.— Vol. 29.— P. 372—377.
32. Watson A. B. Long-term follow-up of patients with toenail onychomycosis after treatment with terbinafine / A. B. Watson, J. E. Marley, D. H. Ellis // J. Dermatol.— 1998.— Vol. 39.— P. 29—30.

*Перекладено з російської за виданням  
«Український журнал дерматології, венерології, косметології»,  
№ 4 (11), 2003 р.*

## **Сравнение длительного воздействия противогрибковых препаратов в терапии онихомикоза, на основании литературных данных**

*Шимон Дюла*

Современными противогрибковыми средствами достигается существенно лучший микологический и клинический эффект, чем «классическими» гризеофульвином и кетоконазолом. В то же время мы относительно мало знаем о продолжительности действия этих средств. Большинство научных работ посвящены лечению онихомикозов стоп и располагают обширной литературой, поэтому именно их мы использовали в качестве модели при проведении анализа результатов наблюдений на протяжении более одного года. Мы сравнивали степень микологического и клинического исцеления после лечения, в конце периода наблюдения и спустя 1—4 года. С точки зрения и микологического, и клинического выздоровления препаратом наиболее длительного действия оказался тербинафин. В процессе сравнения мы не анализировали данные о надежности и переносимости препаратов.

## Comparison of long-term antifungal preparations effects in the onychomycosis therapy on the basis of literature data

*Shimon Diula*

Modern antifungal agents give considerably better mycological and clinical effects as compared with the «classic» griseofulvin and ketoconazole. At the same time the knowledge about the long-term actions of these agents is lack. The most part of research works are devoted to the treatment of feet onychomycosis and they are provided with extensive literature, therefore we have used it as a model for the conduct of more than 1 year follow-up results' analysis. We compared the degree of mycological and clinical cure after the treatment, by the end of follow-up and after 1-4 years. Terbinafin preparation appeared the most long-term acting preparation from the point of view of both mycological and clinical cure. In the process of comparison we did not analyze the data about the reliability and tolerability of preparations.