

DOI: <https://doi.org/10.17816/DV63941>

Системная терапия онихомикозов стоп тербинафином: динамика санации ногтей и качества жизни (многоцентровое наблюдательное исследование)

© А.Б. Яковлев

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Системная терапия тербинафином (Экзифин®) составляет основу любых программ лечения онихомикозов стоп дерматомицетной этиологии. Вместе с тем в доступной литературе представлено относительно мало данных по эффективности и безопасности системных препаратов тербинафина по отдельным возрастным группам и практически отсутствуют такие работы на основе большой статистической выборки с одновременной оценкой динамики показателя качества жизни.

Цель — изучить применение лекарственного препарата Экзифин® (таблетки) в отдельных возрастных группах пациентов с микозом и онихомикозом в клинической практике.

Материал и методы. Выполнено многоцентровое наблюдательное (неинтервенционное) исследование, в котором приняли участие 1602 пациента с различной степенью тяжести онихомикоза стоп/кистей. Пациенты были распределены на 4 возрастные группы, в каждой из которых выделялись подгруппы по тяжести течения онихомикоза — от очень лёгкого до чрезвычайно тяжёлого. Оценивались положительная динамика регресса симптомов, улучшение качества жизни по опросной шкале, наличие или отсутствие существенных нежелательных реакций.

Результаты. У всех пациентов получена положительная динамика со стороны кожного процесса в виде регресса симптомов онихомикоза. Наилучшие результаты по скорости санации ногтей отмечены в более молодых возрастных группах с лёгкой степенью онихомикоза. Наименьшая скорость отрастания здоровой ногтевой пластинки отмечена в возрастных группах 45–60 и старше 60 лет. В этих же возрастных группах отмечено наибольшее количество стойких ониходистрофий, даже после эрадикации гриба. Во всех возрастных группах имела место положительная динамика качества жизни: в конце лечения качество жизни 67% пациентов оценивали как «прекрасно» и «хорошо», ещё 24,1% — как «удовлетворительно». Ни в одном клиническом случае не было зафиксировано нежелательных явлений.

Заключение. Системная терапия тербинафином при онихомикозе стоп/кистей является высокоэффективным компонентом в составе комбинированного лечения, позволяющим достигать эрадикации гриба в 85–90% случаев.

Ключевые слова: онихомикоз; дерматофиты; тербинафин.

Для цитирования:

Яковлев А.Б. Системная терапия онихомикозов стоп тербинафином: динамика санации ногтей и качества жизни (многоцентровое наблюдательное исследование) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 167–178. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63941>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DV63941>

Systemic therapy of onychomycosis of the feet with terbinafine: dynamics of nail rehabilitation and quality of life

© Alexander B. Yakovlev

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Systemic therapy with terbinafine (Exifin®) forms the basis of any treatment programs for onychomycosis of the feet of dermatomycete etiology. At the same time, the available literature presents relatively little data on the efficacy and safety of systemic terbinafine drugs for individual age groups; and there are practically no such studies based on a large statistical sample with a simultaneous assessment of the dynamics of the quality of life indicator.

AIMS: To study the use of the drug Exifin® tablets in certain age groups of patients with mycosis and onychomycosis in clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: The study was a multicenter observational (non-interventional) study involving 1602 patients with varying degrees of severity of onychomycosis of the feet/hands. The patients were divided into 4 age groups, each of which was divided into subgroups according to the severity of onychomycosis, from very mild to extremely severe. The positive dynamics of regression of symptoms, improvement of the quality of life according to the survey scale, the presence or absence of significant adverse reactions were evaluated.

RESULTS: In all 1602 patients, positive dynamics from the skin process was obtained in the form of regression of onychomycosis symptoms. The best results on the speed of nail sanitization were obtained in more “young” age groups with a mild degree of onychomycosis. The lowest rate of regrowth of a healthy nail plate was observed in the age groups 45–60 years and over 60 years. In the same age groups, the greatest number of persistent onychodystrophy remained after the eradication of the fungus. In all age groups, there was a positive trend in the quality of life: at the end of treatment, 67% of patients rated the quality of life as “excellent” and “good”, and another 24.1% — “satisfactory”. No adverse events were recorded in any clinical case.

CONCLUSION: Systemic therapy with terbinafine in onychomycosis of the feet/hands is a highly effective component in the combination treatment, allowing to achieve eradication of the fungus in 85–90% of cases.

Keywords: onychomycosis; dermatophytes; terbinafine.

For citation:

Yakovlev AB. Systemic therapy of onychomycosis of the feet with terbinafine: dynamics of nail rehabilitation and quality of life. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):167–178. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63941>

ОБОСНОВАНИЕ

Актуальность проблемы микозов стоп определяется их чрезвычайной распространённостью. Микозами стоп страдают в среднем 5–10% населения цивилизованных стран, а в зависимости от региона, профессиональной и возрастной групп распространённость доходит до 80–90% [1, 2].

Мужчины и женщины болеют микозами стоп одинаково часто, но за лечением к врачу женщины обращаются чаще и в менее запущенной стадии процесса. Дети микозами стоп болеют относительно редко, рост заболеваемости отмечается с периода полового созревания [1, 2].

Согласно статистике, у 20–50% населения микоз стоп диагностируется в возрасте 40–60 лет.

Среди всех микозов на приёме у дерматолога микозы кожи и ногтей стоп составляют не менее 75% [1, 3].

Поражение придатков кожи (волос, ногтей и др.) является наиболее частым осложнением течения микозов кожи. Одни возбудители имеют склонность к поражению ногтей (*Trichophyton rubrum*), другие — к поражению волос (возбудители зоонозной или антропонозной трихофитии, грибы рода *Microsporium*).

Основными возбудителями микозов стоп и кистей, протекающих с поражением ногтей, являются дерматомицеты — высшие нитчатые грибы рода *Trichophyton*. В России преобладающим возбудителем является *T. rubrum*: в городских популяциях он высевается в 75% случаев микозов стоп, в сельских — в 58% [2, 4]. Возбудитель преимущественно эксудативного микоза кожи стоп *T. interdigitale* среди городских пациентов высевается в 15% случаев, среди сельских — в 38% [1, 3, 5].

В административных округах Европейской части России доля дерматомицетов в этиологии микозов стоп составляет от 55% (Приволжский федеральный округ) до 75% (Южный ФО) и 80% (Центральный ФО) [5].

Развитие онихомикоза стоп/кистей в настоящее время считается осложнением течения микоза кожи стоп/кистей наряду с такими осложнениями, как присоединение бактериальной инфекции, формирование аллергической сенсibilизации и др. [1, 6].

Достаточно часто при неблагоприятном течении микоза кожи стоп/кистей, при наличии факторов, осложняющих течение микоза кожи, встречаются случаи генерализации процесса, когда патогенные грибы начинают поражать гладкую кожу туловища и конечностей [7]. Тенденция к генерализации процесса не всегда коррелирует с количеством поражённых ногтей: у пациента может быть один поражённый ноготь и наблюдаться микотический процесс на гладкой коже, а может быть поражено 15 ногтей (синдром «две ноги и рука») с поражением кожи стоп и без такового на гладкой коже [8, 9]!

Правило «нет онихомикоза без поражения кожи стоп/кистей» не всегда работает в случаях недерматомицетных

(синоним «недерматофитных») поражений: недерматомицетные плесени (роды *Acremonium*, *Fusarium*, *Scytalidium*, *Scopulariopsis*) могут поражать ногтевую пластинку и без предшествующего микотического поражения кожи стоп/кистей; последнее встречается в детском возрасте [10].

Для кандидозной онихии характерно поражение кожи ногтевого валика — кандидозная паронихия [11].

Классической моделью клинического течения онихомикоза считается процесс, вызванный грибами-дерматомицетами. При развитии патологического процесса на коже стоп ногтевые пластинки инфицируются в течение первого года в 50% случаев, первых трёх лет — в 65%, первых пяти лет — в 80–95% случаев [12].

При дерматомицетном онихомикозе поражение, как правило, инициируется со свободного края. Инициация поражения в проксимальном секторе ногтевой пластинки характерна для кандидозной онихии [6].

Типы онихомикоза стоп [1, 8, 13]:

- 1) краевой: начальная стадия поражения ногтя, когда процесс развивается со свободного края и не распространяется в проксимальном направлении более чем на 2–3 мм (рис. 1); для этого типа характерен так называемый симптом пилы — неровный край ногтя, возникающий вследствие неравномерного роста колонии гриба;
- 2) нормотрофический (дистальный, латеральный, тотальный): данный тип представляет собой результат прогрессирования микотического процесса ногтевой пластинки, когда возбудитель проникает далеко в проксимальном направлении, но утолщение

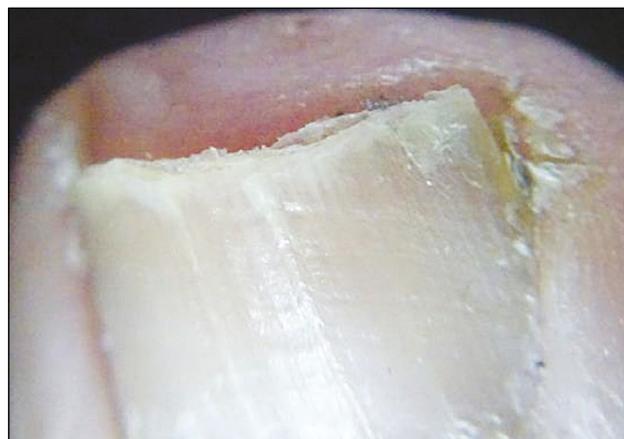


Рис. 1. Краевое поражение при начинающемся онихомикозе (симптом «пилы»). Клинический индекс оценки тяжести онихомикоза Сергеевых (КИОТОС)* = 3. Собственное наблюдение.

Fig. 1. Marginal lesion with onychomycosis incipient («saw» symptom). Clinical index for assessing the severity of Sergeyev's onychomycosis (CIASOS) = 3. Own observation.

* Для определения тактики лечения применяется индекс КИОТОС (Клинический индекс оценки тяжести онихомикоза Сергеева), предложенный А.Ю. Сергеевым в 1999 г.



Рис. 2. Нормотрофический тип поражения ногтей стоп при онихомикозе, вызванном *Trichophyton rubrum*. КИОТОС = 12. Собственное наблюдение.

Fig. 2. Normotrophic type of lesion of the nail plates of the feet in onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. CIASOS = 12. Own observation.



Рис. 3. Гипертрофический тип онихомикоза (псевдоонихогрифоз). КИОТОС = 24. Собственное наблюдение.

Fig. 3. Hypertrophic type of onychomycosis (pseudoonychogryphosis). CIASOS = 24. Own observation.



Рис. 4. Белый поверхностный тип онихомикоза, вызванный грибами *Fusarium*. КИОТОС = 2. Собственное наблюдение.

Fig. 4. White superficial type of onychomycosis caused by fungi *Fusarium*. CIASOS = 2. Own observation.

- ногтевой пластинки или выраженный подногтевой гиперкератоз отсутствует (**рис. 2**);
- 3) гипертрофический (дистальный, латеральный, тотальный): стадия максимального поражения ногтя, когда имеется выраженный онихауксис — утолщение ногтевой пластинки (иногда в 20 раз по сравнению с нормой) или подногтевой гиперкератоз толщиной более 2 мм (**рис. 3**); крайней степенью этого типа являются так называемые башенные ногти;
 - 4) вторично-атрофический: тип поражения, когда ногтевая пластинка бывает истончена или частично удалена в результате каких-либо манипуляций, часто связанных с попыткой наружного лечения микоза ногтя (т.е. имеет ятрогенное происхождение), протекает с онихолизисом или без такового;
 - 5) белый поверхностный (дистальный, секторальный, тотальный): поверхностный тип поражения ногтевой пластинки с формированием паразитарной лейконихии (**рис. 4**); характерен для микоза, вызванного грибами родов *Fusarium*, *Acremonium*, вида *T. interdigitale*;
 - 6) проксимальный и проксимально-деформирующий тип: характерен для кандидозной онихии, поражения ногтя грибами рода *Candida* spp.;
 - 7) онихолитический без атрофии: тип поражения, характерный для травматических повреждений ногтя, часто инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus* spp., протекает обычно без истончения ногтевой пластинки.

Все перечисленные выше клинические ситуации, начиная от инфекционного характера заболевания и заканчивая особенностями клинических проявлений, безусловно, приводят к существенному снижению качества жизни пациента [14]. При этом стёртые и хронические формы часто сопровождаются болезненными трещинами, невозможностью носить качественную обувь [4]. Онихомикоз приводит к отказу от посещения бассейнов, спортивных залов и т.п. А экссудативные формы микоза стоп являются частой причиной нетрудоспособности пациента, особенно в условиях заводского производства [15].

По нашим данным, зависимость частоты развития онихомикоза от характера клинического течения микоза кожи стоп/кистей выглядит следующим образом:

- на фоне хронической формы — 75% случаев;
- в исходе острой формы — 8%;
- на фоне стёртого течения микоза кожи стоп — 17%.

Следует подчеркнуть эпидемиологическое значение стёртой формы микоза кожи подошв, при которой уже имеющийся возбудитель ещё не вызывает существенных клинических проявлений (кроме минимального шелушения в бороздах и сухости подошв), но уже представляет эпидемиологическую опасность [2]. Для страдающих такой формой микоза мужчин характерно распространение поражения вначале

в крупные кожные складки, а не на ногтевые пластинки, особенно при наличии отягощающих факторов (ожирение, сахарный диабет и т.п.). В отдельных случаях давность поражения кожных складок существенно, на 2–3 года, превышает давность онихомикоза [12].

Средствами выбора при дерматомицетных микозах кожи и ногтей стоп являются препараты тербинафина [8, 16]. Современным требованием к лечению бактериальных и грибковых инфекций кожи ногтей является совпадение наружной и системной лекарственных форм по химической группе, что повышает терапевтическую эффективность программы [17].

В наибольшей степени последнему условию удовлетворяют препараты серии Экзифин® (фармацевтическая компания Dr. Reddy's Laboratories, Индия). При онихомикозах, как правило, назначается комбинированная терапия — наружное применение крема сочетается с приёмом антимикотика внутрь [1, 16, 18].

Цель исследования — изучить применение лекарственного препарата Экзифин® (таблетки) в отдельных возрастных группах пациентов с микозом и онихомикозом в клинической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Многоцентровое, открытое, неинтервенционное (наблюдательное), продольное исследование у пациентов с онихомикозом и микозом кожи стоп, которым назначена врачами дерматологами/микологами амбулаторной практики терапия препаратом Экзифин® в виде таблеток.

Вид терапии определял врач в зависимости от установленного диагноза.

Критерии включения

Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет включительно с установленным диагнозом онихомикоза и микоза, которым назначена комбинированная терапия препаратом тербинафина (Экзифин® таблетки) в условиях рутинной клинической практики.

Условия проведения

Исследование проводилось в кожно-венерологических диспансерах городов: Белгород, Брянск, Будённовск, Владимир, Волгоград, Воронеж, Домодедово, Екатеринбург, Иркутск, Казань, Калининград, Калуга, Карелия, Киров, Коломна, Королев, Краснодар, Мурманск, Нижний Новгород, Новгород, Новосибирск, Омск, Оренбург, Павловский Посад, Пенза, Ростов-на-Дону, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Севастополь, Свердловск, Смоленск, Ставрополь, Судак, Таганрог, Тверь, Тольятти, Уфа, Чебоксары, Череповец, Ялта, Ярославль.

Таблица. Шкала-опросник частоты возникновения субъективных и объективных симптомов заболевания

Table. Scale-questionnaire of the frequency of subjective and objective symptoms of the disease

| Вопрос | Ответ | Балл |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------|
| 1. Когда появилось изменение цвета ногтевой пластинки? | нет | 0 |
| | 1 нед. | 1 |
| | более 1 нед. | 2 |
| | более 1 мес | 3 |
| | более 6 мес | 4 |
| | более 1 года | 5 |
| 2. Когда появилось изменение формы ногтевой пластинки? | нет | 0 |
| | 1 нед. | 1 |
| | более 1 нед. | 2 |
| | более 1 мес | 3 |
| | более 6 мес | 4 |
| | более 1 года | 5 |
| 3. Как бы вы относились к тому, если вам пришлось постоянно жить с имеющимися у вас проблемами с кожей и ногтями стоп? | прекрасно | 0 |
| | хорошо | 1 |
| | удовлетворительно | 2 |
| | смешанное чувство | 3 |
| | неудовлетворительно | 4 |
| | плохо | 5 |
| | очень плохо | 6 |

Описание медицинского вмешательства

Во всех случаях при амбулаторном лечении назначалась комбинированная терапия онихомикоза — наружное лечение в комбинации с системным приёмом таблеток Экзифин®. Режим дозирования тербинафина (Экзифин® таблетки) осуществлялся по классической непрерывной методике для взрослых — по 250 мг (1 таблетка), 1 раз в день независимо от еды, в одно и то же время дня. Продолжительность применения таблеток определялась тяжестью течения онихомикоза и возрастом пациента [16, 18, 19].

Для исследования качества жизни при онихомикозе применялась шкала-опросник частоты возникновения субъективных и объективных симптомов заболевания (оценивает пациент) (таблица).

Для оценки тяжести онихомикоза применялся индекс КИОТОС, объединяющий показатели глубины поражения, клинической формы, степени гиперкератоза, локализацию (поражение ногтевой пластинки первого пальца при прочих равных условиях считается более тяжёлым симптомом, чем поражение ногтевой пластинки 4–5-го пальцев), возраст пациента [1, 13]:

- A. Лёгкая степень тяжести онихомикоза (1–6 баллов):
- 1–3 балла: поражение ногтей по белому поверхностному или краевому типу; показано наружное лечение;

- 4–6 баллов: нормотрофический секторальный (дистальный или латеральный) тип поражения; толщина подногтевого гиперкератоза не превышает 2 мм; площадь поражения до 50% поверхности ногтя; возможна только наружная терапия при давности заболевания не более 1 года; желательна секторальная чистка ногтевого ложа;

Б. Средняя степень тяжести онихомикоза (7–14 баллов):

- 7–9 баллов: нормотрофический секторальный (дистальный или латеральный) тип поражения; толщина подногтевого гиперкератоза не превышает 2 мм; площадь поражения до 50% поверхности ногтя; возможна только наружная терапия при давности заболевания не более 1 года; рекомендуется системная терапия; необходима секторальная чистка ногтевого ложа;
- 10–14 баллов: нормотрофический секторальный (дистальный или латеральный) тип поражения; толщина подногтевого гиперкератоза не превышает 2 мм; площадь поражения от 50 до 90% поверхности ногтя; настоятельно рекомендуется комбинированная терапия; необходима секторальная чистка ногтевого ложа;

В. Тяжёлый онихомикоз (15–34 балла):

- 15–20 баллов: нормотрофический тотальный тип; комбинированная терапия; желательна удаление ногтевой пластинки;
- 21–25 баллов: гипертрофический секторальный тип (дистальный, латеральный) тип; толщина подногтевого гиперкератоза 2–4 мм; желательна удаление ногтевой пластинки;
- 26–29 баллов: гипертрофический секторальный тип (дистальный, латеральный) тип; толщина подногтевого гиперкератоза более 4 мм; необходимо удаление ногтевой пластинки;
- 30–34 балла: гипертрофический тотальный тип; толщина подногтевого гиперкератоза более 4 мм («башенные ногти»); необходимо удаление ногтевой пластинки; лечение с учётом возможности формирования трихофитиных гранулём ногтевого ложа (дерматофитомы).

Для оценки безопасности применения лекарственной формы Экзифин® (таблетки) применялась шкала выраженности нежелательных реакций (НР):

- 1) 0 баллов — отсутствие НР;
- 2) 1 балл — быстро проходящие НР, не требующие отмены препарата;
- 3) 2 балла — быстро проходящие НР, требующие отмены препарата;
- 4) 3 балла — НР, требующие назначения корректирующей терапии, без госпитализации;
- 5) 4 балла — НР, требующие назначения корректирующей терапии, с госпитализацией;
- 6) 5 баллов — тяжёлые НР.

При оценке качества жизни пациентов с помощью индекса QoL (quality-of-life index) учитывались показатели:

- возрастная группа пациентов (разбита на категории);
- оценка тяжести по шкале симптомов с помощью математической модели, которая позволила рассчитать прогностические вероятности исходов значений QoL для различных комбинаций факторов.

Оценка по шкале КИОТОС была представлена пятью категориями в зависимости от баллов:

- от 0 до 6 (включительно) — очень лёгкая симптоматика;
- от 7 до 12 (включительно) — лёгкая симптоматика;
- от 13 до 18 (включительно) — умеренная симптоматика;
- от 19 до 24 (включительно) — тяжёлая симптоматика;
- от 25 до 34 (включительно) — чрезвычайная симптоматика.

Согласно модели, наиболее вероятным влиянием факторов на получение определённой оценки QoL исходов являются:

- оценка QoL «плохо» возможна с вероятностью $p=0,51$ при лечении пациентов старше 60 лет с выраженной симптоматикой по шкале симптомов;
- оценка QoL «хорошо» возможна с вероятностью $p=0,50$ при лечении пациентов до 30 лет с умеренной симптоматикой по шкале симптомов;
- оценка QoL «хорошо» возможна с вероятностью $p=0,58$ при лечении пациентов до 30 лет со слабовыраженной симптоматикой по шкале симптомов;
- оценка QoL «хорошо» возможна с вероятностью $p=0,51$ при лечении пациентов от 45 до 60 лет со слабовыраженной симптоматикой по шкале симптомов;
- оценка QoL «хорошо» возможна с вероятностью $p=0,54$ при лечении пациентов до 30 лет с выраженной симптоматикой по шкале симптомов.

Во всех случаях при амбулаторном лечении назначалась комбинированная терапия онихомикоза — наружное лечение в комбинации с системным приёмом таблеток Экзифин®. Режим дозирования тербинафина (Экзифин® таблетки) осуществлялся по классической непрерывной методике для взрослых — по 250 мг (1 таблетка), 1 раз в день независимо от еды, в одно и то же время дня. Продолжительность применения таблеток определялась тяжестью течения онихомикоза и возрастом пациента.

Исходы исследования:

- оценка выраженности микологических симптомов до лечения и через 3 мес проводимой терапии;
- сравнительный анализ показателей качества жизни пациентов с микозом кожи стоп и онихомикозом.

микозом до начала лечения и через 3 мес проводимой терапии;

- частота возникновения нежелательных реакций при наружной и системной терапии.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось в соответствии с требованиями законодательства и этическими принципами, изложенными в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» (№ 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. с изменениями), Национальном стандарте РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., с последующими дополнениями), правилах Качественной клинической практики (ICH GCP), Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС.

Статистический анализ

В настоящем исследовании применялись методы описательной статистики. Количественные данные представлены в виде среднего, медианы, минимального и максимального значения, стандартного отклонения, а качественные данные представлены в виде таблиц частот.

Для частот QoL (оценка качества жизни пациентов) и зависимых параметров (возрастная группа, оценка КИОТОС) была построена модель по следующей методике: вычислялась таблица сопряженности комбинаций факторов и QoL. Полученные частоты теоретически имеют распределение Пуассона. Исходя из этого, была построена обобщенная линейная модель. В модель также были включены различные пересечения указанных выше факторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Всего в анализ было включено 1602 пациента в возрасте от 18 до 89 лет, которым назначался препарат Экзифин® таблетки.

Средний возраст на момент постановки диагноза составил $41,7 \pm 18,4$ (медиана 42,8) лет.

Распределение пациентов по возрастным группам (рис. 5):

- до 30 лет — 9,0% (145/1602);
- от 30 до 45 лет — 32,8% (525/1602);
- от 45 до 60 лет — 34,6% (554/1602);
- старше 60 лет — 23,6% (378/1602).

По типу поражения ногтевых пластинок пациенты распределены следующим образом:

- гипертрофический — 22,1%;
- нормотрофический — 71,2%;
- онихолитический — 3,9%;
- проксимальный — 2,4%;
- нет данных — 0,4%.

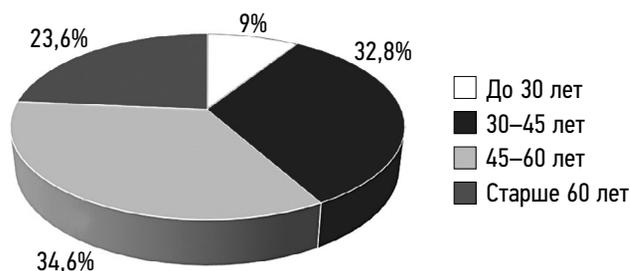


Рис. 5. Возрастные группы пациентов в исследовании.

Fig. 5. Age groups of patients in the study.

В группе терапии Экзифин® (таблетки) «очень лёгкая степень» онихомикоза (0–6 баллов по шкале КИОТОС) была зафиксирована у 7,4% (118/1602) пациентов, «лёгкая степень» (7–12 баллов по шкале КИОТОС) — у 44,7% (717/1602), «умеренная степень» (13–18 баллов по шкале КИОТОС) — у 31,4% (503/1602), «тяжёлая степень» (19–24 балла по шкале КИОТОС) — у 9,6% (154/1602), «чрезвычайная степень» (25–34 балла по шкале КИОТОС) — у 6,9% (110/1602); рис. 6.

Таблетки Экзифин® применялись в ходе данного исследования у всех 1602 пациентов в составе комбинированной терапии онихомикоза стоп.

Критерии оценки тяжести онихомикоза были составлены в соответствии с классической семиотикой — комплексом симптомов, оцениваемых при макроскопическом клиническом исследовании: деформация ногтевой пластинки, помутнение и изменение цвета, расслоение (онихолизис), расщепление (онихорексис), утолщение ногтевой пластинки, гиперкератоз ногтевого ложа (в комплексе с утолщением — онихауксис). Статистическая оценка комбинаций отдельных симптомов не проводилась.

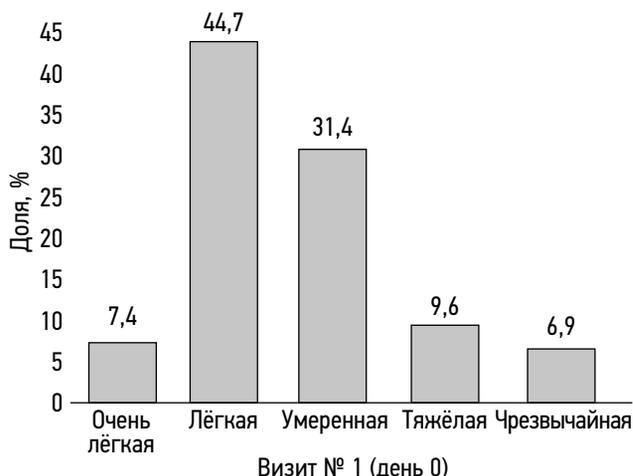


Рис. 6. Оценка выраженности микологических симптомов по шкале КИОТОС.

Fig. 6. Assessment of the mycological symptoms severity according to the CIASOS scale.

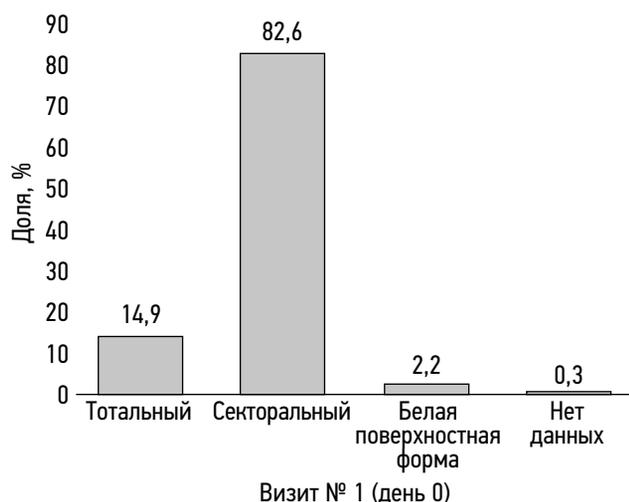


Рис. 7. Распределение онихомикозов стоп и кистей по степени тяжести до начала лечения.

Fig. 7. Distribution of onychomycosis of the feet and hands by severity before the start of treatment.

Оценка глубины поражения ногтя осуществлялась по его площади и распределению патологического процесса: дистальный, дистально-латеральный, проксимальный, тотальный (**рис. 7**).

По локализации онихомикоза «стопы/кисти» (**рис. 8**) преобладали стопы — 81,1% ($n=1299$); пациенты с одновременным поражением стоп и кистей составили 7,6% ($n=122$), с изолированным поражением кистей — 11,3% ($n=181$).

Диагноз онихомикоза всем 1602 пациентам подтверждён путём обнаружения гриба методом КОН-микроскопии.

Основные результаты исследования

В ходе исследования наблюдалась положительная динамика выраженности микологических симптомов по шкале КИОТОС.

На визите № 1 (день 0) у 118/1602 (7,4%) пациентов зарегистрирована очень лёгкая выраженность микологических симптомов по шкале КИОТОС, у 717/1602 (44,7%) — лёгкая выраженность симптомов, у 503/1602 (31,4%) — умеренная симптоматика, у 154/1602 (9,6%) — тяжёлая симптоматика, у 110/1602 (6,9%) — чрезвычайная выраженность микологических симптомов.

На визите № 4 (день 120/150) у 1439/1602 (89,8%) пациентов зарегистрирована очень лёгкая выраженность микологических симптомов по шкале КИОТОС, у 123/1602 (7,7%) — лёгкая выраженность симптомов, у 20/1602 (1,2%) — умеренная симптоматика, у 17/1602 (1,1%) — тяжёлая симптоматика и только у 3/1602 (1,5%) — чрезвычайная выраженность (**рис. 9**).

В ходе исследования также наблюдалась положительная динамика в оценках качества жизни пациентов (QoL). Так, на визите № 1 (день 0) оценку «прекрасно»

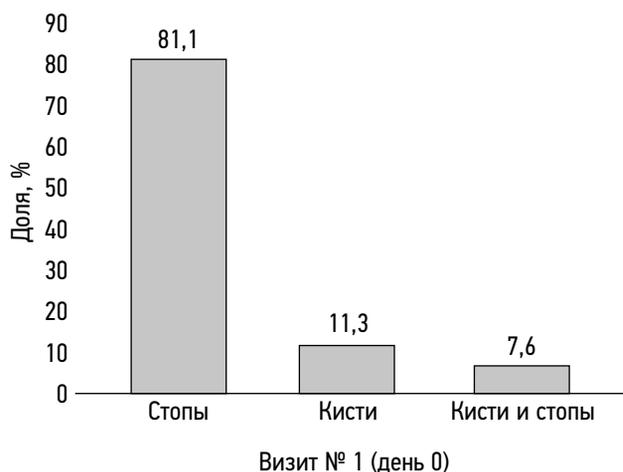


Рис. 8. Локализация микотических поражений.

Fig. 8. Localization of mycotic lesions.

дали 7/1602 (0,4%) пациентов, оценку «хорошо» поставили 13/1602 (0,8%), «удовлетворительно» — 27/1602 (1,7%), «смешанное чувство» — 95/1602 (5,9%), «неудовлетворительно» — 283/1602 (17,7%), «плохо» — 546/1602 (34,1%) и «очень плохо» — 631/1602 (39,4%).

На визите 4/5 (день 120/150) оценку «прекрасно» дали 1123/1602 (70,1%) пациента, «хорошо» — 347/1602 (21,7%), «удовлетворительно» — 100/1602 (6,2%), «смешанное чувство» — 21/1602 (1,3%), «неудовлетворительно» — лишь 11/1602 (0,7%); оценки «плохо» и «очень плохо» не поставил ни один пациент.

В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая спонтанного сообщения от исследователя или пациента о развитии нежелательных реакций. Некоторые пациенты при сборе анамнеза сообщали об изменениях вкуса, однако расценивали это как нормальное явление при приёме таблеток тербинафина, и лечение не прерывали.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования наименьшая продолжительность системного применения таблеток Экзифин® наблюдалась у пациентов возрастной группы до 30 лет при очень лёгком течении онихомикоза — 32 дня. Микологическая и клиническая эффективность у данного контингента почти совпадали.

Максимальная продолжительность комбинированной терапии онихомикоза с приёмом препарата Экзифин® внутрь составила 160 дней в группе Г4 (тяжёлый онихомикоз у пациентов старше 60 лет).

Большинство пациентов по показателю моды в данном исследовании составили больные в подгруппах 45–60 лет при степени тяжести от умеренной до тяжёлой,

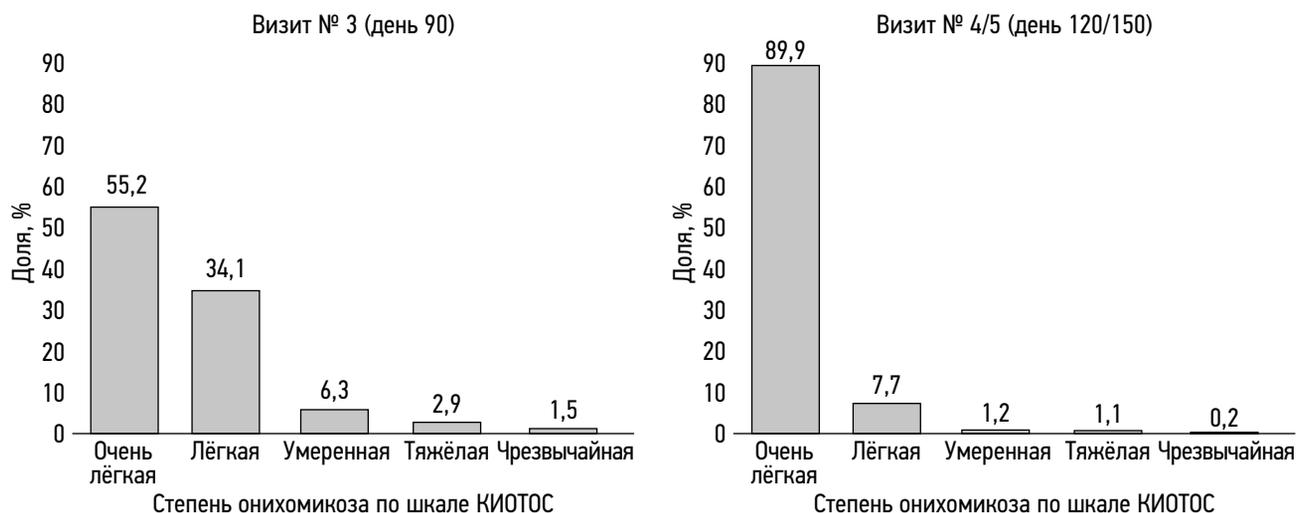


Рис. 9. Оценка выраженности микологических симптомов по шкале КИОТОС к 90-му и 120/150-му дню лечения.

Fig. 9. Evaluation of the severity of mycological symptoms according to the CIASOS scale by 90th and 120/150th days of treatment.

у которых продолжительность приёма тербинафина составила от 96 до 128 дней (см. рис. 9).

Резюме основного результата исследования

По результатам данного исследования можно заключить, что препарат Экзифин® является высокоэффективным и безопасным системным антимикотиком: ни в одном случае (из 1602) не зафиксировано побочных явлений, в результате которых потребовалась бы отмена препарата.

Обсуждение основного результата исследования

По соотношению клинической и микологической эффективности можно заключить следующее:

- 1) в «младших» возрастных группах при очень лёгком и лёгком течении онихомикоза (включая давность заболевания до 5 лет) показатели клинической и микологической эффективности почти совпадают;
- 2) в средних возрастных группах при онихомикозе средней тяжести клиническая эффективность начинает постепенно отставать от микологической: препарат Экзифин® по-прежнему позволяет проводить достаточно эффективную эрадикацию гриба (**рис. 10**), в то время как способность повреждённой ранее ногтевой пластинки к восстановлению оказывается сниженной;
- 3) в старших возрастных группах имеются существенные различия между клинической и микологической эффективностью в связи с тем, что практически во всех случаях после эрадикации гриба остаются явления стойкой ониходистрофии.

Сравнение микологической эффективности тербинафина по возрастным группам выявляет снижение эффективности эрадикации гриба в подгруппах Г3 и Г4 (средний и тяжёлый онихомикоз у пациентов старше 60 лет). Данное снижение можно объяснить возрастными нарушениями микроциркуляции в дистальных отделах конечностей, вследствие чего имеет место снижение доставки лекарственного препарата в зону поражения. Данное обстоятельство требует назначения вазоактивных средств с целью коррекции нарушения микроциркуляции.

Динамика результатов клинической и микологической эффективности совпадает с динамикой показателя качества жизни (QoL) пациентов с онихомикозом: во всех



Рис. 10. Сформировавшаяся (по мере отрастания ногтя) демаркационная зона в результате комбинированной терапии препаратом Экзифин®. Собственное наблюдение.

Fig. 10. Formed (as the nail grows) demarcation zone as a result of combination therapy with Exifin®. Own observation.

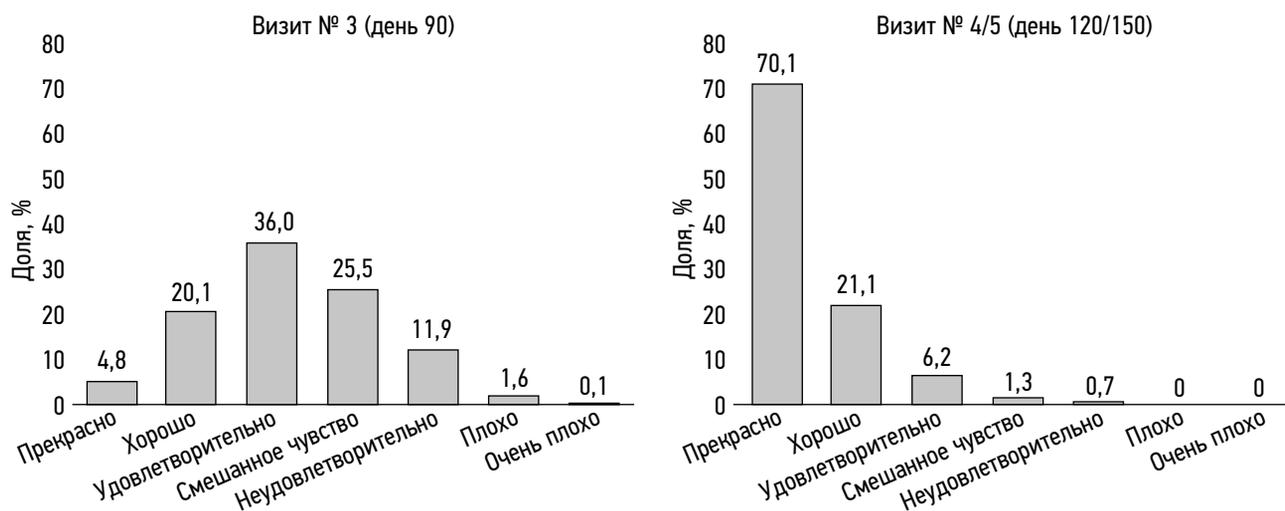


Рис. 11. Оценка качества жизни пациентов к 90-му и 120/150-му дню лечения.

Fig. 11. Assessment of the quality of life of patients by 90th and 120/150th days of treatment.

возрастных группах и подгруппах по тяжести онихомикоза отмечено существенное улучшение показателя QoL (рис. 11).

Препарат Экзифин® обладает низкой токсичностью, что подтверждается, с одной стороны, отсутствием побочных явлений при его применении, с другой — возможностью по желанию пациента принимать препарат в увеличенных дозах.

Таким образом, препарат Экзифин® является высокоактивным противогрибковым средством, позволяющим проводить эрадикацию гриба в составе комбинированной терапии онихомикоза с эффективностью при поражении дерматомицетами не менее 90%.

Профиль безопасности препарата полностью соответствует стандартам GMP: частота возникновения побочных явлений, как видно из результатов настоящего исследования, находится на уровне спорадических случаев.

Ограничения исследования

Настоящее исследование предпринято с целью продемонстрировать эффективность тербинафина (Экзифин) в составе программ лечения микозов, вызванных грибами, принадлежащими к несистематической группе «дерматомицеты». В связи с этим было бы методологически неверно экстраполировать результаты исследования эффективности препарата на рандомизированную выборку без учёта этиологии микоза — прямого (посев, полимеразная цепная реакция) или вероятностного (расчёт на основании анализа литературных данных).

В ходе исследования безопасности препарата не было ни одного сообщения о нежелательных реакциях. При анализе такого рода результатов следует помнить, что пациенты, заинтересованные в прохождении полноценного курса лечения, могут скрывать от врача нежелательные реакции выраженностью 1 балл. Здесь при статистической

оценке следует руководствоваться стандартом GMP, который равен 5%, и выступает в данном случае в качестве вероятностного критерия. Достоверным критерием отсутствия нежелательных реакций следует считать факт того, что не было случаев отмены препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грибковые заболевания (микозы) кожи и ногтей стоп представляют собой серьёзную медико-социальную проблему вследствие их ubicвитарной распространённости.

Пациенты с микозом кожи ногтей стоп отмечают существенное снижение качества жизни.

Комбинированная терапия (приём внутрь таблеток тербинафина Экзифин® и наружное лечение) показана при онихомикозе стоп средней и тяжёлой степени. Эффективность комбинированной терапии в плане эрадикации возбудителя (микологическая эффективность) составляет не менее 90%.

Оценка клинической эффективности лечения онихомикоза складывается из результатов эрадикации возбудителя (даёт врач) и восстановления эстетической привлекательности ногтевых пластинок (даёт пациент). Обычно клиническая эффективность лечения оказывается несколько ниже микологической, и составляет около 75% за счёт остаточных явлений ониходистрофии.

Вероятность возникновения остаточной ониходистрофии напрямую зависит от давности микотического поражения ногтей, и составляет до 90% при давности заболевания свыше 5 лет.

Результаты оценки качества жизни пациентами в конце лечения свидетельствуют о его максимальном восстановлении. Оценка пациентами улучшения качества жизни в конце лечения свидетельствует о высокой эффективности комбинированной терапии: даже в подгруппах с тяжёлым и очень тяжёлым течением

онихомикоза случаи неудовлетворенности результатами были единичными.

Положительная динамика со стороны патологического процесса имела место во всех возрастных группах, однако сроки полной санации ногтевых пластин в группах 45–60 и старше 60 лет были в пределах 120–150 дней, начиная уже от умеренной степени поражения. Статистические отличия сроков санации в этих подгруппах были несущественными.

Нежелательные реакции при применении таблеток Экзифин® в ходе исследования не зафиксированы ни по оценкам врачей, ни пациентов, что превосходит принятый международный стандарт GMP.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании Dr. Reddy's Laboratories.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии

перед публикацией). Кроме того, автор статьи — главный исследователь данного проекта и координатор исследования.

Выражение признательности. Автор выражает признательность компании ООО «Агентство редких лекарств и технологий» в лице генерального директора Александра Юрьевича Захарова за помощь в статистической обработке полученных данных и информационную поддержку в подготовке и проведении исследования.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was supported by Dr. Reddy's Laboratories.

Competing interests. The author declare that he has no competing interests.

Author contribution. The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. In addition, the author of the article is the main researcher of this project and the coordinator of the study.

Acknowledgments. The author expresses his gratitude to the company LLC "Agency for Rare Medicines and Technologies" represented by General Director Alexander Yuryevich Zakharov for help in statistical processing of the data obtained and informational support in the preparation and conduct of the study.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеев А.Ю. Грибковые заболевания ногтей. 2-е изд. Москва: Национальная академия микологии, 2007. 164 с
2. Aly R. Ecology and epidemiology of dermatophyte infections // *J Am Acad Dermatol*. 1994. Vol. 31, N 3. P. S21–S25. doi: 10.1016/s0190-9622(08)81262-5
3. Медведева Т.В. Онихомикозы // *Проблемы медицинской микологии*. 2005. Т. 7, № 4. С. 12–18.
4. Beuscher T.L., Kelechi T.J. Onychomycosis: diagnosis, treatment, and prevention // *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2019. Vol. 46, N 4. P. 333–335. doi: 10.1097/WON.0000000000000556
5. Соколова Т.В., Малярчук А.П., Малярчук Т.А. Результаты многоцентрового исследования по изучению поверхностных микозов кожи в регионах Российской Федерации и оценке эффективности их лечения сертаконазолом // *Клиническая дерматология и венерология*. 2013. Т. 11, № 5. С. 28–39.
6. Хисматуллина З.Р., Власова Н.А., Рустамханова Г.Р. Оптимизация диагностики и лечения больных онихомикозом стоп на фоне неалкогольной жировой болезни печени // *Клиническая дерматология и венерология*. 2020. Т. 19, № 1. С. 36–42.
7. Daggett C., Brodell R.T., Daniel C.R., Jackson J. Onychomycosis in Athletes // *Am J Clin Dermatol*. 2019. Vol. 20, N 5. P. 691–698. doi: 10.1007/s40257-019-00448-4
8. Рукавишников В.М. Микозы стоп. Москва: ЭликсКом, 2003. 332 с.
9. Сакания Л.Р., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Современные факторы риска и особенности терапии онихомикоза // *Медицинский алфавит*. 2020. № 2. С. 20–23. doi: 10.33667/2078-5631-2020-2-20-23
10. Solís-Arias M.P., García-Romero M.T. Onychomycosis in children. A review // *Int J Dermatol*. 2017. Vol. 56, N 2. P. 123–130. doi: 10.1111/ijd.13392
11. Rose A.E. Therapeutic update: Onychomycosis // *J Drugs Dermatol*. 2014. Vol. 13, N 10. P. 1173–1175.
12. Lateur N. Onychomycosis: beyond cosmetic distress // *J Cosmet Dermatol*. 2006. Vol. 5, N 2. P. 171–177. doi: 10.1111/j.1473-2165.2006.00246.x
13. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. Москва: БИНОМ, 2014. 352 с.
14. Довжанский С.И. Качество жизни — показатель состояния больных хроническими дерматозами // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2001. № 3. С. 12–13.
15. Turner R.R., Testa M.A. Measuring the impact of onychomycosis on patient quality of life // *Qual Life Res*. 2000. N 1. P. 39–53. doi: 10.1023/A:1008986826756
16. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Москва: Деловой экспресс, 2016. С. 275–285.
17. Дюдю А.Д., Гладышев В.В., Полион Н.Н., Гладышева С.А. Эффективность и безопасность лечения пациентов с онихомикозом // *Рецепт*. 2018. Т. 21, № 5. С. 693–702.
18. Касымов О.И., Муниева С.Х., Нуралиев М.Д., Хомидов М.Ф. Тербинафин в лечении больных онихомикозом // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2019. № 3. С. 37–41.
19. Roux G.A., Baudraz-Rosset F. [Algorithm to facilitate the management of onychomycosis. (In French)] // *Revue Médicale Suisse*. 2017. Vol. 13, N 556. P. 698–702.

REFERENCES

1. Sergeev AY. Fungal diseases of nails. 2nd ed. Moscow : National Academy of Mycology; 2007. 164 p. (In Russ).
2. Aly R. Ecology and epidemiology of dermatophyte infections. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(3):S21–S25. doi: 10.1016/s0190-9622(08)81262-5
3. Medvedeva TV. Onychomycosis. *Problems of medical mycology*. 2005;7(4):12–18. (In Russ).
4. Beuscher TL, Kelechi TJ. Onychomycosis: diagnosis, treatment, and prevention. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2019;46(4):333–335. doi: 10.1097/WON.0000000000000556
5. Sokolova TV, Malyarchuk AP, Malyarchuk TA. Results of a multicenter study on the study of superficial skin mycoses in the regions of the Russian Federation and the evaluation of the effectiveness of their treatment with sertaconazole. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2013;11(5):28–39. (In Russ).
6. Khismatullina ZR, Vlasova NA, Rustamkhanova GR. Optimization of diagnosis and treatment of patients with onychomycosis of the feet against the background of non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical dermatology and venereology*. 2020;19(1):36–42. (In Russ).
7. Daggett C, Brodell RT, Daniel CR, Jackson J. Onychomycosis in Athletes. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(5):691–698. doi: 10.1007/s40257-019-00448-4
8. Rukavishnikova VM. Mycoses of the feet. Moscow: EliksKom; 2003. 332 p. (In Russ).
9. Sakania LR, Piruzyan AL, Korsunskaya IM. Modern risk factors and features of onychomycosis therapy. *Medical Alphabet*. 2020;(2):20–23. (In Russ). doi: 10.33667/2078-5631-2020-2-20-23
10. Solís-Arias MP, García-Romero MT. Onychomycosis in children. A review. *Int J Dermatol*. 2017;56(2):123–130. doi: 10.1111/ijd.13392
11. Rose AE. Therapeutic update: Onychomycosis. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(10):1173–1175.
12. Lateur N. Onychomycosis: beyond cosmetic distress. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5(2):171–177. doi: 10.1111/j.1473-2165.2006.00246.x
13. Adaskevich VP. Diagnostic indexes in dermatology. Moscow : BINOM; 2014. 352 p. (In Russ).
14. Dovzhansky SI. Quality of life—an indicator of the state of patients with chronic dermatitis. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2001;3:12–13. (In Russ).
15. Turner RR, Testa MA. Measuring the impact of onychomycosis on patient quality of life. *Qual Life Res*. 2000;1:39–53. doi: 10.1023/A:1008986826756
16. Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015. Skin diseases. Sexually transmitted infections. Moscow: Delovoi ehkspress; 2016. P. 275–285. (In Russ).
17. Dyudyun AD, Gladyshev VV, Polion NN, Gladysheva SA. Efficiency and safety of treatment of patients with onychomycosis. *Recipe*. 2018;21(5):693–702. (In Russ).
18. Kasymov OI, Mineeva SK, Nuraliev MD, Khamidov MF. Terbinafine in the treatment of patients with onychomycosis. *Bulletin of postgraduate education in the field of healthcare*. 2019;3:37–41. (In Russ).
19. Roux GA, Baudraz-Rosset F. [Algorithm to facilitate the management of onychomycosis. (In French)]. *Revue Médicale Suisse*. 2017;13(556):698–702.

ОБ АВТОРЕ

Яковлев Александр Борисович, к.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 119146, Москва,
улица 2-я Фрунзенская, д. 10;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7073-9511>;
eLibrary SPIN: 6404-7701;
e-mail: ale64080530@yandex.ru

AUTHOR INFO

Alexander B. Yakovlev, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 10, 2nd Frunzenskaya street, 119146 Moscow,
Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7073-9511>;
eLibrary SPIN: 6404-7701;
e-mail: ale64080530@yandex.ru