

# Опыт клинического применения Экзодерила в лечении онихомикозов и микотических поражений кожи

**Создание и внедрение в клиническую практику новых эффективных препаратов и инновационных лекарственных форм для наружной терапии микозов остаются актуальными задачами для практического здравоохранения.**

При наличии на фармацевтическом рынке огромного количества антимикотиков лечение грибковых заболеваний имеет определенные трудности, т. к. если препарат недостаточно активен в отношении соответствующего возбудителя (а большинство препаратов не являются фунгицидными в истинном смысле этого слова), то существует опасность неполного искоренения грибковой инфекции и возникновения рецидивов в дальнейшем.

В случае многих грибковых инфекций лечение должно быть продолжительным, что влечет за собой дополнительные трудности и проблемы: невыполнение пациентом назначенной схемы лечения приводит к клиническим неудачам. Вот почему в практическом здравоохранении существует высокая потребность в высокоэффективном и безопасном противогрибковом препарате.

Наличие на фармацевтическом рынке столь широкого ассортимента противогрибковых средств вызвано необходимостью эффективной борьбы с микозами гладкой кожи и онихомикозами, заболеваемость которыми в Украине достаточно высока. Более 31% населения Украины страдает грибковыми заболеваниями.

К сожалению, до 1999 г. в Украине отсутствовали данные о распространенности микотических инфекций среди условно здорового населения, т. е. среди лиц, которые не считали себя больными и игнорировали наличие симптомов заболевания. В 1999 г. Украина присоединилась к Ахиллес-проекту, в котором с 1997 г. принимали участие 20 стран Европы. При исследовании 92 492 человек было выяснено, что 28 283 (30,57%) из них страдали различными грибковыми заболеваниями, в т. ч. 14 586 (52%) лиц – онихомикозами (онихомикозами ногтей ног и ногтей рук – 47 и 5% соответственно), другие грибковые заболевания были диагностированы у 48% испытуемых.

За последние 15 лет эпидемиологическая ситуация в Украине не улучшилась. Более того, можно говорить о поражении отдельных групп населения микозами стоп: военнослужащих,

спортсменов, рабочих горнодобывающей промышленности, пенсионеров.

Факторами, предрасполагающими к онихомикозам, являются: возраст пациентов  $\geq 30$ -40 лет; длительное курение и связанные с ним периферические ангиопатии; хронические заболевания в анамнезе; применение антибиотикотерапии; регулярное использование гормональных лекарственных средств; плоскостопие и другие деформации стоп; тяжелые инфекционные и эндокринные заболевания (ВИЧ, сахарный диабет).

По нашему мнению, онихомикоз можно рассматривать как вторичное инфицирование после поражения кожи стоп, которое является первичным. Напомним, что классическими путями заражения являются внутрисемейный (через общую обувь в доме) и общественный (бани, бассейны, раздевалки).

Возбудителями онихомикозов являются дерматофиты, дрожжи, плесени. Но необходимо помнить о том, что их удельный вес в структуре заболеваемости онихомикозами неодинаковый.

Эпидемиологические исследования онихомикозов показывают, что во всех географических зонах главная роль принадлежит преимущественно дерматофитам, тогда как в более тропических климатических зонах выявлено большее распространение инфекции ногтей пальцев рук, вызванной *Candida*. Более того, у 70% пациентов (результаты Ахиллес-проекта) диагноз онихомикоз был подтвержден культуральным исследованием; инфекцию вызвали именно дерматофиты.

Основные клинические признаки онихомикозов и причины их развития представлены в таблице 1.

В литературе описаны случаи распространения дерматофитов в лимфатической системе или кровеносном русле.

Длительно протекающий микотический процесс оказывает серьезное системное воздействие на организм человека. Все чаще в литературе встречаются сведения о развитии у людей тяжелых микотоксикозов на фоне диссеминации грибковой инфекции. В пораженных ногтях есть большое количество грибов, которые

сжаты находящейся сверху ногтевой пластиной, поэтому они не отслаиваются в отличие от грибов при *tingea* *congroris*. Можно предположить, что подобное огромное скопление грибов в ногтевых пластинах может оказывать токсическое воздействие на организм человека.

Анализ публикаций по данной проблеме свидетельствует о том, что в медицинской практике еще нет идеального средства для лечения онихомикоза, которое подходило бы всем без исключения пациентам, не сопровождалось развитием побочных эффектов и в короткое время обеспечивало полное клинико-этиологическое излечение больного.

Поэтому поиск новых препаратов, методик лечения и накопление клинического опыта важны для практического здравоохранения. Этой проблеме и посвящена наша работа.

## Цель работы:

- изучение эффективности терапии онихомикозов и микозов гладкой кожи с использованием различных лекарственных форм (крема, раствора) противогрибкового препарата Экзодерил (активное действующее вещество – нафтифина гидрохлорид) производства компании «Сандоз ГмБХ» (Австрия) и инновационного карандаша-маркера для профилактики онихомикозов Эксилор производства компании «Ойстершелл НВ» (Бельгия) у пациентов различных возрастных групп;

- изучение вопросов профилактики онихомикозов.

Аллиламины представляют собой уникальный класс противогрибковых препаратов. Механизм действия его представителя – нафтифина – основан на подавлении скваленил-эпоксидазы клеточной стенки гриба и ингибировании синтеза эргостерола – основного компонента клеточной мембраны грибов (это прямое фунгицидное действие, предшествующее предупреждению возобновления заболевания, т. е. рецидиву).

Фунгицидный эффект Экзодерила выявлен в отношении дерматофитов, аспергилл (плесневых грибов), а также некоторых видов дрожжевых грибов. Кроме того, препарат оказывает фунгистатическое действие за счет влияния на функции клеточной мембраны, что приводит к ингибированию роста и размножения грибковых клеток.

Препараты группы аллиламинов обладают способностью быстро проникать в кожу (нафтифин, тербинафин) и ногтевые пластины (нафтифин), создавая в них устойчивые противогрибковые концентрации.

Именно поэтому при местном применении они характеризуются быстрым началом действия и позволяют достичь эффекта даже при кратковременном воздействии на пораженные участки.



Б.Г. Коган

Уникальным свойством Экзодерила (нафтифина гидрохлорида) является наличие у него антибактериального действия на грамположительные и грамотрицательные бактерии, которые зачастую встречаются в ассоциациях с грибами. У этих больных наблюдается серо-зеленая окраска ногтевой пластины. При наружном применении минимальная бактерицидная концентрация нафтифина для большинства бактерий составляет от 0,04 до 1,25%, благодаря чему препарат особенно эффективен при сочетанных грибково-бактериальных инфекциях.

Кроме того, Экзодерил влияет на медиаторы ранней фазы воспаления (простагландины), реализует местный противовоспалительный эффект и способствует быстрому исчезновению симптомов воспаления (отека, покраснения, локальной гипертермии, боли) и зуда, которые характерны для микозов.

**Таким образом, клиницисты могут говорить о тройном действии Экзодерила: противозудном (1), противовоспалительном (2), противогрибковом и антибактериальном (3).**

Экзодерил достаточно удобен в применении, т. к. быстро проникает в кожу и ногтевую пластину, при этом создает высокие устойчивые противогрибковые концентрации, что позволяет использовать его 1 раз в сутки при лечении микозов гладкой кожи и 2 раза в сутки при лечении онихомикозов.

Практическим врачам необходимо напомнить, что ногтевая пластина в поперечном срезе имеет около 100-120 слоев. Верхние слои – наиболее плотные, нижние – самые рыхлые. Место обитания грибов – под нижними слоями и внутри них. Вектор направления роста ногтевой пластины прямо противоположен вектору направления поражения грибковой инфекцией, т. е. ноготь растет в направлении свободного края, а инфекция распространяется от него вглубь ногтевой пластины.

Экзодерил не имеет неприятного запаха, быстро проникает в кожу и ногтевую пластину и не оставляет пятен на одежде. Препарат характеризуется высоким профилем безопасности, поскольку практически

Таблица 1. Основные клинические признаки поражения ногтевой пластины

Признак	Характеристика	Причина
Изменение цвета	Ноготь приобретает белый, серый, желтый, коричневый, разные оттенки, иногда черный или зеленый. Ногтевая пластина становится непрозрачной	Между ногтевой пластиной и основанием (ложем) ногтя появляется зазор, в котором располагаются сами возбудители – дерматомицеты и другие микробы, а также отшелушенные клетки кожи и другие вещества
Утолщение	Подногтевой гиперкератоз	Усиленное ороговение ногтевого ложа – реакция на внедрение грибка
Расслоение	Онихолизис	Инфекция распространяется на всю толщину ногтевой пластины



не всасывается в системный кровоток, а также не метаболизируется системой цитохрома P450.

Экзодерил выпускается в виде двух удобных в применении лекарственных форм – раствора и крема, что значительно расширяет сферы его использования в терапии микозов различной локализации.

Для сохранения достигнутого эффекта после терапии онихомикоза пациентам назначали инновационный противогрибковый карандаш-маркер Эксилор.

Он представляет собой удобный косметический карандаш, который, как фломастер, содержит пропитанный прозрачным раствором стержень с незначительным характерным запахом. Быстро высыхает, не оставляя следов и блеска на поверхности ногтевой пластины. Рассчитан на 400 аппликаций (1 ноготь – 1 аппликация). Мы применяли его как местное профилактическое средство при грибковом поражении ногтей для поддержания здорового состояния ногтей, не вовлеченных в патологический процесс; для предупреждения распространения грибковой инфекции на ногти в период лечения грибковой инфекции кожи (2 раза в день); для сохранения достигнутого лечебного эффекта после терапии онихомикоза (1 раз в день).

Химический состав карандаша-маркера представлен в таблице 2.

Перед использованием Эксилора пациенты очищали ногти, после чего полностью покрывали их и после высыхания через 2 мин надевали носки и обувь.

Эксилор очень быстро снижает (подкисляет) pH ногтевой пластины, тем самым создает среду, неприемлемую для развития грибковой инфекции. Препарат обладает высокой скоростью пенетрации за счет

пенетрационного агента диметилзосорбида, который в пенетрационном тесте на срезе копыта лошади показал наилучшие результаты (через 20 мин жидкость проникает вглубь копыта, не оставляя следов на поверхности).

До выхода препарата на фармацевтический рынок было проведено проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое клиническое исследование 09E1148 длительностью 156 дней. Получены следующие клинические результаты:

- уменьшение инфицированной поверхности на 100-й день: 50 vs 12% в группе контроля ( $p=0,02$ );

- микологическая излечиваемость, оценивавшаяся на 100-й день: положительные тесты на наличие патогенов сохранялись у 32 и 78% пациентов соответственно;

- уменьшение онихолизиса: 65% снижение на момент завершения исследования по сравнению с исходным показателем ( $p=0,03$ );

- устранение онихолизиса у 40% участников исследования;

- отличный уровень удовлетворенности терапией, высокий комплайенс.

Кроме того, проводилось проспективное открытое исследование 09E2294 длительностью 42 дня – у 81% пациентов наблюдалось улучшение симптоматики онихомикоза на момент завершения испытания. Уровень удовлетворенности пациентов терапией составил 97%. Также проводились исследования по безопасности – 10 волонтеров были вовлечены в процесс тестирования Эксилора относительно раздражения кожи (в течение 24 ч на коже спины в лопаточной области фиксировались 2 компресса в виде полугерметичных повязок с содержимым

Эксилора (25 мл 5% раствора) и дистиллированной водой). Испытание показало, что Эксилор не вызывает раздражения.

#### Материалы и методы

В исследование были включены 39 пациентов (19 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 25 до 56 лет с онихомикозами и микозами гладкой кожи. Давность заболевания составила от 6 мес до 17 лет.

Клинические разновидности грибкового поражения кожи и ногтей, выявленные у пациентов, представлены в таблице 3.

Окончательный диагноз дерматомикоза устанавливался после проведения микроскопической диагностики. Материалом для исследования служили чешуйки и корочки при соскобе с участков поражения кожи, а также срезы с ногтевых пластин. Материалы исследовали в неокрашенных препаратах, предварительно обработанных в 20% растворе щелочи (КОН).

Грибковая природа заболевания была подтверждена микроскопически во всех 39 клинических случаях.

Для лечения микозов нами был применен метод монотерапии Экзодерилом (нафтифина гидрохлоридом) в виде крема 1% и раствора 1%. Пациенты наносили препарат (крем) на участки поражения гладкой кожи 1 раз в сутки (вечером) в течение 4 нед. На ногтевые пластины пациенты наносили раствор Экзодерила 1 раз в день (вечером) в течение 4 нед.

Кроме того, после окончания лечения пациентам рекомендовалось использовать инновационный карандаш-маркер Эксилор 1 раз в день на все ногтевые пластины в течение 2 мес.

Контроль эффективности терапии осуществляли после 2 и 4 нед лечения (КОН-тест).

Клиническую эффективность оценивали по следующим критериям:

- выздоровление (клиническое) – полное отсутствие всех исходных симптомов и признаков заболевания;

- выздоровление (микробиологическое) – отсутствие возбудителя в патологическом материале;

- улучшение состояния, но без полного исчезновения признаков и симптомов заболевания (чешуйки кожи, фрагменты ногтевой пластины);

- отсутствие эффекта – не наступало клинического улучшения или ухудшения на фоне проводимой терапии. Необходимость в назначении дополнительного лечения;

- рецидив – выздоровление к концу лечения с последующим ухудшением или повторным появлением заболевания;

- невозможно оценить при прекращении лечения по любой причине через 48 ч с его начала или прогрессирование другого патологического процесса, не поддающегося лечению исследуемым препаратом.

#### Результаты и обсуждение

В нашем исследовании не зарегистрировано ни одного случая как индивидуальной непереносимости, так и аллергических реакций на препарат. Пациенты отмечали хорошую

впитываемость крема, экономичность и удобство применения – 1 раз в сутки, исчезновение клинических симптомов заболевания уже на 2-й неделе терапии.

Двое пациентов указали на ощущение жжения после нанесения крема, исчезающее через 7-10 мин.

Результаты клинической эффективности терапии *Tinea pedis* представлены в таблице 4.

К концу 4-й недели лечения у 34 (87,18%) пациентов было отмечено клиническое и микробиологическое излечение, у 3 (7,7%) больных – клиническое улучшение.

У 2 (5,12%) пациентов какой-либо положительной динамики клинических симптомов за весь срок лечения не наблюдалось, что, возможно, связано с нарушением ими режима лечения.

Следует отметить также, что еще одним преимуществом препарата является его отчетливый противовоспалительный эффект, благодаря которому достигается быстрый регресс острых воспалительных явлений, вызванных как самим грибом, так и аллергической реакцией макроорганизма на микотический процесс.

С целью закрепления лечебного эффекта пациентам назначался инновационный карандаш-маркер Эксилор.

#### Выводы

- ✓ Результаты терапии грибкового поражения кожи кремом и онихомикоза раствором Экзодерил продемонстрировали выраженную эффективность (регресс уже спустя 2 нед и полное излечение более 87% пациентов после 4-недельного лечения) данным препаратом как при изолированной микотической инфекции, так и при процессе, осложненном вторичной пиодермией.

- ✓ Экзодерил характеризуется высоким комплайенсом, так как его различные лекарственные формы (и крем, и раствор) рекомендуются к применению 1 раз в сутки.

- ✓ Сочетанный эффект Экзодерила – антибактериальный, противовоспалительный и антимикотический – значительно расширяет его спектр применения. Кроме того, препарат обладает высоким профилем безопасности, что позволяет использовать его у пациентов различных возрастных групп.

- ✓ Экзодерил удобен в практическом применении – быстро проникает в кожу и ногтевую пластину и не оставляет следов на одежде.

**Учитывая широкий спектр терапевтического влияния и высокую эффективность, эстетичность и удобство применения, среди местных антимикотических средств следует отдавать предпочтение препарату Экзодерил, дополняя его использованием инновационного карандаша-маркера Эксилор для закрепления и поддержания лечебного эффекта.**

Список литературы находится в редакции.

Лекарственное средство может вызывать побочные реакции. Подробная информация приведена в инструкции по медицинскому применению препарата. О побочных реакциях и/или отсутствии эффективности лекарственного средства Вы можете сообщить представителю-заявителю по адресу или телефону: ул. Амосова, 12, г. Киев, 03680; тел. +38 (044) 4952866, www.sandoz.ua.

4-39-ЭКЗ-ОТС-0814



Таблица 2. Характеристики компонентов карандаша Эксилор

Химический ингредиент	Механизм действия
Уксусная кислота (33 мг/3,3 мл)	Активное вещество. Непосредственно изменяет pH ногтевой пластины
Этиллактат (2,822 г/3,3 мл)	Проводник, антисептик
Аммония метакрилата кополимер	Пленкообразователь, растворитель
Диметилзосорбид	Пенетрационный агент, усиливающий проникновение
Вода (7%), полиэтиленгликоль	Растворитель

Таблица 3. Клинические разновидности грибкового поражения *tinea pedis*, выявленные у пациентов

Клиническая форма	Количество больных, абс.	Количество больных, %
Интертригинозная форма	2	5,12
Интертригинозная, осложненная вторичной пиодермией	3	7,70
Онихомикоз стоп (латеральная форма)	22	56,41
Онихомикоз стоп (дистальная форма)	9	23,07
Онихомикоз кистей	3	7,70
Всего	39	100

Таблица 4. Оценка клинической эффективности терапии

Клиническая форма	Количество больных, п	Лекарственная форма препарата	Излечение (клиническое и микробиологическое)	Клиническое улучшение	Отсутствие эффекта	Клиническое ухудшение или рецидив
Интертригинозная форма	2	Крем	2	–	–	–
Интертригинозная форма, осложненная вторичной пиодермией	3	Крем	2	1	–	–
Онихомикоз стоп (латеральная форма)	22	Раствор	19	1	2	–
Онихомикоз стоп (дистальная форма)	9	Раствор	8	1	–	–
Онихомикоз кистей	3	Раствор	3	–	–	–
Всего	39	–	34 (87,18%)	3 (7,7%)	2 (5,12%)	–

