

ЛАМИЗИЛ® (ТЕРБИНАФИН): ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ПРИ ОНИХОМИКОЗАХ

Ключевые слова: ЛАМИЗИЛ®, тербинафин, дерматофитии, онихомикозы, ногти, кожа, лечение.

Резюме. Представленные результаты сравнительных исследований свидетельствуют о том, что при грибковых поражениях ногтей тербинафин по эффективности превосходит итраконазол и является препаратом выбора. Приведены также данные о клиническом применении ЛАМИЗИЛА при онихомикозах и дерматофитиях в лечебных учреждениях Украины.

Таблица 1

ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕПРЕРЫВНОЙ ТЕРАПИИ ЛАМИЗИЛОМ И ПУЛЬС-ТЕРАПИИ ИТРАКОНАЗОЛОМ ПРИ ОНИХОМИКОЗАХ СТОП (ИССЛЕДОВАНИЕ LION)

Evans E.G.V., Sigurgeirsson B. (1999) *British Medical Journal*, 318: 1031–1035.

Краткая характеристика исследования

LION (Lamisil vs Itraconazole in Onychomycosis) — сравнение эффективности ЛАМИЗИЛА и итраконазола при лечении больных с онихомикозами. Двойное слепое проспективное рандомизированное, многоцентровое, параллельное 72-недельное сравнительное исследование эффективности непрерывной терапии ЛАМИЗИЛОМ и пульс-терапии итраконазолом при онихомикозах стоп.

Обоснование исследования

При онихомикозах общепринятой была непрерывная терапия препаратами ЛАМИЗИЛ (тербинафин) и итраконазол. Существует мнение, что эффективность непрерывного метода лечения итраконазолом и пульс-терапии (прерывистого лечения) одинакова, но при пульс-терапии возникает меньшее число побочных реакций. Исследование LION было проведено в целях сравнения клинической эффективности, безопасности и переносимости больными непрерывной терапии ЛАМИЗИЛОМ и пульс-терапии итраконазолом при онихомикозе стоп, подтвержденном результатами микологических исследований.

Методология исследования

В исследование были включены 496 больных, рандомизированных на 4 группы, в каждой из которых лечение проводили по одной из схем, указанных в таблице.

В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет с подногтевым онихомикозом стоп, подтвержденным данными микроскопического (КОН) и культурального исследования (наличие дерматофитов). Все микологические исследования проводили в одной центральной лаборатории.

Схемы лечения

ЛАМИЗИЛ	T ₁₂	T ₁₆
	250 мг/сут	250 мг/сут
Итраконазол	I ₃	I ₄
	400 мг/сут в течение 1 нед каждого месяца на протяжении 12 нед	400 мг/сут в течение 1 нед каждого месяца на протяжении 16 нед

Примечание. T₁₂ — тербинафин непрерывно 12 нед; T₁₆ — тербинафин непрерывно 16 нед; I₃ — итраконазол 3 курса пульс-терапии; I₄ — итраконазол 4 курса пульс-терапии.

Первичным критерием эффективности терапии была частота микологического излечения: отрицательные результаты культурального и микроскопического исследований на 72-й неделе. Вторичные критерии эффективности: клиническое излечение, полное излечение, клиническая эффективность и общая оценка результатов лечения больным и врачом. Осмотр больных проводили через 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48 и 72 нед.

Результаты исследования

Частота микологического излечения (первичный критерий эффективности)

Через 72 нед частота микологического излечения (рис. 1) составила 75,7 и 80,8% в группах пациентов, получавших ЛАМИЗИЛ (T₁₂ и T₁₆ соответственно), и 38,3 и 49,1% — в группах пациентов, получавших итраконазол (I₃ и I₄ соответственно).

Таким образом, частота микологического излечения пациентов, получавших ЛАМИЗИЛ, достоверно превосходила таковую в группах пациентов, получавших итраконазол (см. рис. 1).

Среднее время микологического излечения

Среднее время микологического излечения (рис. 2) равнялось 24,9 и 24,4 нед в группах пациентов, получавших ЛАМИЗИЛ (T₁₂ и T₁₆ соответственно), и 36,1 нед в обеих группах пациентов, получавших итраконазол (I₃ и I₄).

Среднее время микологического излечения было достоверно меньше в группах пациентов, получавших ЛАМИЗИЛ, по сравнению с таковым в группах пациентов, получавших итраконазол (см. рис. 2).

Вторичные показатели эффективности

Вторичные показатели эффективности также оценивали у всех больных.

По всем вторичным показателям непрерывная терапия ЛАМИЗИЛОМ достоверно превосходила пульс-терапию итраконазолом.

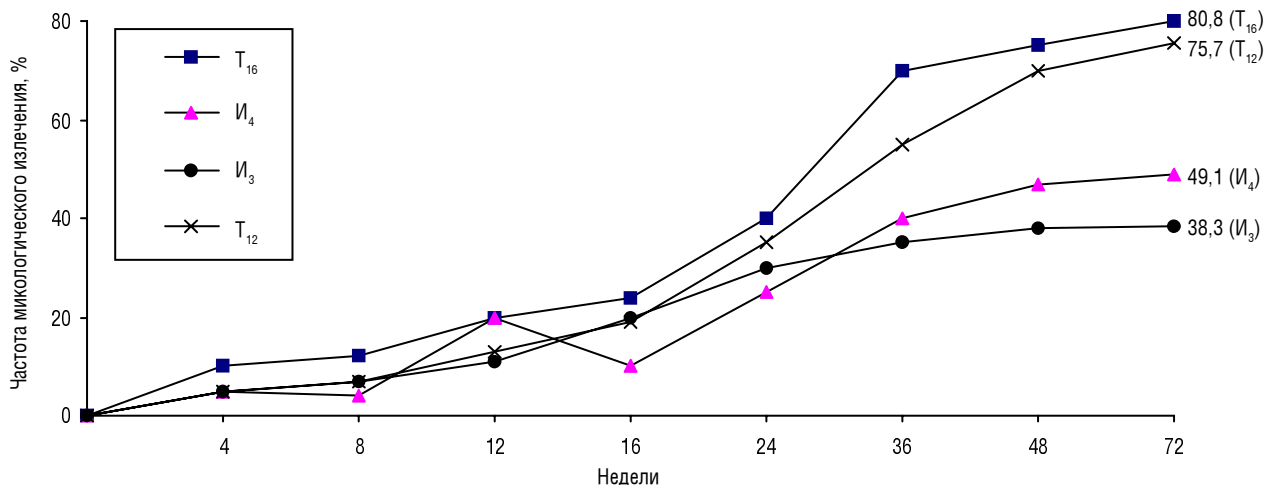


Рис. 1. Частота мікологічного* ізлення

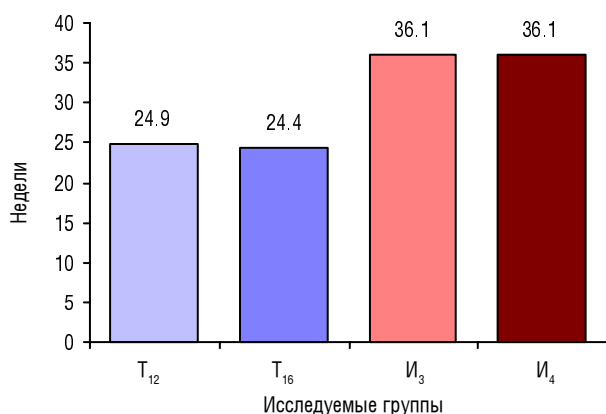


Рис. 2. Середнє час мікологічного* ізлення

Частота клінічного** ізлення

Через 72 нед частота клінічного ізлення складала 53,6 і 60,2% в групах пацієнтів, що отримували ЛАМІЗИЛ (Т₁₂ і Т₁₆ відповідно), і 31,8 і 32,1% — в групах пацієнтів, що отримували ітраконазол (І₃ і І₄ відповідно); (Т₁₂ по порівнянню з І₃ — $p=0,0015$; Т₁₆ по порівнянню з І₄ — $p<0,0001$).

На протязі всього дослідження частота клінічного ізлення в обох групах, пацієнти яких отримували ЛАМІЗИЛ, продовжувала підвищуватися, тоді як в обох групах хворих, що отримували ітраконазол, вона не мінувалася.

Таким чином, частота клінічного ізлення пацієнтів, яким був призначений ЛАМІЗИЛ, була достовірно вище, ніж в групах хворих, що отримували ітраконазол.

Клінічна ефективність***

Через 72 нед клінічна ефективність досягла 65,7 і 70,5% в групах хворих, які приймали

ЛАМІЗИЛ (Т₁₂ і Т₁₆ відповідно), і 28,4 і 33,7% — в групах пацієнтів, що отримували ітраконазол (І₃ і І₄ відповідно); (Т₁₂ по порівнянню з І₃ — $p<0,0001$; Т₁₆ по порівнянню з І₄ — $p<0,0001$). Клінічна ефективність неперервно зростала в обох групах, в яких пацієнти отримували ЛАМІЗИЛ на протязі всього дослідження, але не мінувалася в групах хворих, яким був призначений ітраконазол.

Таким чином, клінічна ефективність ЛАМІЗИЛА була достовірно вище, ніж ітраконазола.

Общая оценка результатов лечения, которую давали больной и врач

Як хворі, так і лікарі, оцінювали стан і зовнішній вигляд нігтів на ногах, відзначили переваги неперервної терапії ЛАМІЗИЛОМ перед пульс-терапією ітраконазолом.

Результати лікування як хороші або дуже хороші оцінили 78,9% хворих, що отримували ЛАМІЗИЛ (Т₁₂), і лише 43,9% хворих, яким був призначений ітраконазол (І₃).

Лікарі оцінили результати лікування як хороші або дуже хороші у 79,1% хворих, що отримували ЛАМІЗИЛ (Т₁₂), і лише у 52,3% хворих, що отримували ітраконазол (І₃).

Общая оценка лечения, которую давали как больные, так и врачи, была в пользу ЛАМІЗИЛА ($p<0,0001$ — різниця статистично достовірна).

Безопасность лечения и побочные эффекты

Статистично значимі різниці в частоті і характері небажаних ефектів лікування між групами хворих, що отримували ЛАМІЗИЛ і ітраконазол, не виявлені. На протязі всього дослідження відзначено наступне:

- не розвивалося вираженого патологічного змінення шкіри;
- 5 хворих, що отримували ЛАМІЗИЛ, і 3 хворих, що отримували ітраконазол, вказали на порушення смаку;
- у 7 пацієнтів з'явилися порушення з боку печінки і жовчних шляхів (у 1 хворого, полу-

* Отрицательные результаты микроскопии (КОН) и культурального исследования.

** 100% очищение ногтей на стопах к 72-й неделе.

*** Микологическое излечение и наличие роста здорового ногтя по крайней мере на 5 мм через 72 нед.

чавшего ЛАМИЗИЛ, и 6 больных, получавших итраконазол) — ни одно из них не было расценено как серьезное;

— серьезные побочные эффекты при лечении обоими препаратами не развивались;

— все отмеченные побочные эффекты не отличались от описанных ранее для обоих исследуемых препаратов.

Выводы

Результаты исследования продемонстрировали, что непрерывное ежедневное применение ЛАМИЗИЛА в течение 12 или 16 нед обеспечивает достоверно большую частоту микологического и клинического излечения по сравнению с пульс-терапией итраконазолом.

Нежелательные эффекты лечения возникали редко; все они не отличались от описанных ранее для обоих препаратов.

Результаты этого исследования в целом свидетельствуют о том, что при онихомикозах непрерывная терапия ЛАМИЗИЛОМ более эффективна, чем пульс-терапия и непрерывная терапия итраконазолом.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРБИНАФИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГРИБКОВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ НОГТЕЙ

David T. Roberts (1997) Rev. Contemp. Pharmacother., 8: 299–312.

Клинические исследования эффективности применения тербинафина при онихомикозе были начаты в конце 80-х годов. Первоначально были проведены открытые исследования, в которых изучали эффективность и безопасность препарата. В дальнейшем в ряде исследований определяли оптимальные дозы тербинафина и длительность курса лечения. В последнее время проводят сравнительные исследования эффективности с другими средствами терапии онихомикоза.

В исследовании Arenas и соавторов (1995) тербинафин в дозе 250 мг/сут и итраконазол в дозе 200 мг/сут применяли в течение 3 мес у больных с онихомикозом стоп. Частота излечения, которую оценивали врачи, у пациентов двух групп существенно не различалась. Однако длительность наблюдения в открытом исследовании составила всего 6 мес и во всех случаях была недостаточной для роста новых ногтей. Неадекватные сроки наблюдения, скорее всего, и были причиной вывода о сравнительно низкой частоте излечения у пациентов двух групп и не позволили отдать предпочтение тому или другому препарату.

В другом, более крупном двойном слепом исследовании (Brautigam M. et al., 1995, 1996) было предусмотрено более длительное наблюдение — 52 нед после начала лечения. В нем также сравнивали эффективность тербинафина в дозе 250 мг/сут и итраконазола в дозе 200 мг/сут (длительность лечения — 3 мес) при онихомикозе стоп. В этом исследовании частота микологического излечения в группе пациентов, получавших тербинафин, составила 81%, а в группе боль-

ных, которым был назначен итраконазол, — 63% ($p<0,01$). Тербинафин давал более быстрый эффект: среднее время до первого отрицательного результата культурального анализа составило 8,52 нед в группе пациентов, получавших тербинафин, и 11,64 нед — в группе пациентов, получавших итраконазол ($p<0,05$). Через 52 нед в группе больных, которым был назначен тербинафин, длина непораженных ногтей у пациентов увеличивалась больше, чем в группе больных, получавших итраконазол ($p<0,05$) (рис. 3). По оценке состояния всех пораженных ногтей при применении тербинафина излечение отмечалось в целом чаще, а отсутствие изменений или ухудшение — реже (рис. 4).

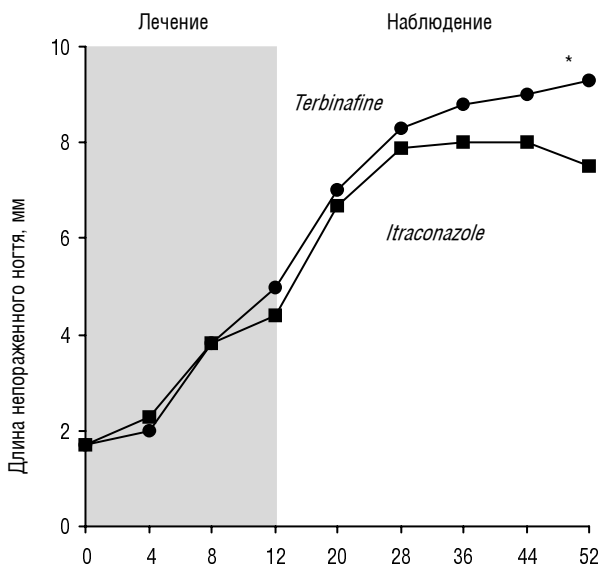


Рис.3. Увеличение длины непораженного ногтя во время лечения тербинафином в дозе 250 мг/сут или итраконазолом в дозе 200 мг/сут и в течение последующего периода наблюдения; приведены средние значения. * — Достоверность различия по сравнению с итраконазолом ($p<0,05$) (по M. Brautigam и соавторам, 1995)



Рис. 4. Результаты терапии (излечение, значительное улучшение или ухудшение/отсутствие эффекта) в конце 12-недельного применения тербинафина в дозе 250 мг/сут или итраконазола в дозе 200 мг/сут и последующего периода наблюдения длительностью 40 нед (по M. Brautigam и соавторам, 1995)

В крупном двойном слепом исследовании сравнивали результаты 12-недельных курсов терапии тербинафином в дозе 250 мг/сут и итраконазолом в дозе 200 мг/сут (De Backer et al., 1996). Тербинафин получали 186 больных, итраконазол — также 186 больных. В конце периода наблюдения, через 48 нед, микологическое излечение отмечено у 73% больных, получавших тербинафин, и 45,8% больных, получавших итраконазол (рис. 5). Клинически у 76,3 и 58,1% больных двух групп соответственно в конце исследования изменения ногтей отсутствовали или были минимальными; у 11 и 12,8% больных отмечено незначительное улучшение, а у 12, и 29,1% — отсутствие эффекта; различия частоты положительной динамики были статистически значимыми в пользу тербинафина ($p < 0,001$). Длина непораженных ногтей больших пальцев стоп у больных, получавших тербинафин, была значительно больше ($p < 0,05$); кроме того, у пациентов этой группы реже встречался онихолизис ($p < 0,001$).

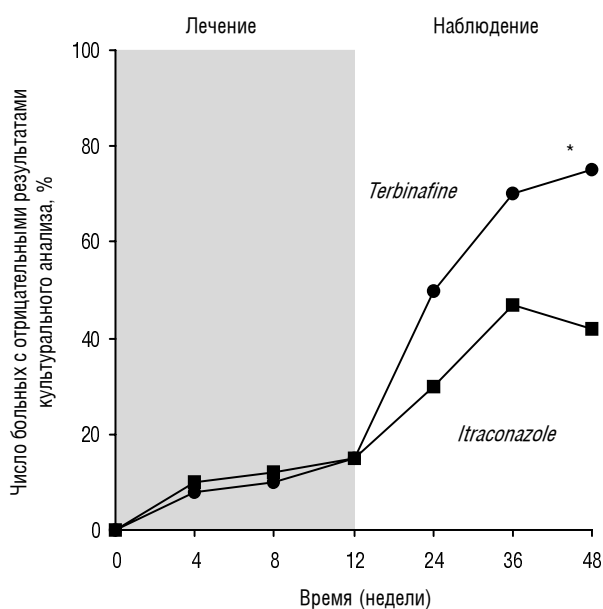


Рис. 5. Частота микологического излечения (негативные культуры) во время терапии тербинафином в дозе 250 мг/сут или итраконазолом в дозе 200 мг/сут и в течение последующего периода наблюдения длительностью до 48 нед; приведены средние значения. * — Достоверность различия по сравнению с итраконазолом ($p < 0,0001$) (по М. De Backer и соавторам, 1996).

Результаты трех сравнительных исследований применения тербинафина и итраконазола свидетельствуют о том, что тербинафин является более эффективным средством лечения больных с онихомикозом стоп, вызванным дерматофитами, и имеет явные преимущества с экономической точки зрения (коэффициент стоимость/эффективность).

ОНИХОМИКОЗЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

Бойко С.Ю. (1999) Проблемы медицины, 1—2 (5—6): 22—24.

На базе Киевской городской дерматовенерологической больницы проведено лечение 25 больных

с онихомикозом препаратом ЛАМИЗИЛ (тербинафин) производства фирмы “Novartis”. В исследование были включены 22 пациента с онихомикозом стоп и 3 пациента с сочетанным поражением ногтей стоп и кистей. Возраст больных — от 22 до 53 лет, средний возраст — 40,2 года. Мужчин было 16 (64%), женщин — 9 (36%). У 18 (72%) пациентов был высеян *Trichophyton rubrum*, у 7 (18%) — *Trichophyton mentagrophytes*. Лечение проводили по схеме: 250 мг ЛАМИЗИЛА 1 раз в сутки в течение 12 нед (84 таблетки на курс) (De Backer M. et al., 1996).

Наблюдение осуществляли на протяжении 12 мес. Клиническое и лабораторное излечение отмечено в период от 10 до 36 нед после начала приема препарата у 24 (96%) больных. У одного больного (мужчина в возрасте 48 лет) при отрицательных результатах исследования соскобов и посевов на обнаружение паразитарных грибов клиническое выздоровление не наступило в течение 40 нед. После повторного курса лечения положительной динамики в течении заболевания не наблюдалось.

У 2 (8%) больных возникли рецидивы заболевания в период 8—10 мес после начала лечения ЛАМИЗИЛОМ. От повторного курса терапии больные отказались. Побочных эффектов применения препарата не наблюдалось ни у одного больного. Автором сделан вывод о высокой эффективности ЛАМИЗИЛА при лечении больных с онихомикозами.

ЛАМИЗИЛ В ТЕРАПИИ ДЕРМАТОФИТИЙ

Федотов В.Н. (1999) Днепротетровск, в печати

Проведено лечение 139 больных с дерматофитиями (50 — с микозом стоп, 54 — с онихомикозом), 104 принимали ЛАМИЗИЛ внутрь, а 35 (с микозом стоп) — применяли наружно ЛАМИЗИЛ в форме 1% крема. Возраст больных с микозом стоп и онихомикозом составлял от 35 до 65 лет.

Во всех случаях диагноз микотического процесса был подтвержден данными лабораторных исследований. Лечение проводили под контролем клинических и биохимических исследований крови (активность трансфераз, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина и др.). Наличие или отсутствие грибов определяли с помощью микроскопического и бактериологического исследований.

Взрослым ЛАМИЗИЛ назначали ежедневно по 1 таблетке (250 мг) после еды: при поражении кожи — в течение 2 нед, при онихомикозе — 6—12 нед.

Местное лечение заключалось в смазывании кремом ЛАМИЗИЛ межпальцевых промежутков и подпальцевых складок кожи стоп 2 раза в сутки в течение 1 нед.

Уже через 6—8 дней после начала применения ЛАМИЗИЛА шелушение на стопах уменьшалось, кожа становилась гладкой, а через 2 нед проявления заболевания полностью исчезали. При микроскопическом исследовании чешуек в период лечения и после его окончания (8 нед) грибы не обнаружили.

У 95% больных с поражением ногтевых пластинок констатировано клиническое излечение. Санация ногтей с полной элиминацией гриба на кистях была достигнута за 6–8 нед, на стопах — 9–12 нед.

Переносимость ЛАМИЗИЛА была удовлетворительной. Лишь у 4 больных на 20–30-й день лечения появились ощущения тяжести в области желудка, кишечника, печени, тошнота, что потребовало отмены приема препарата. После лечения ни у кого из больных не обнаружено патологических изменений в крови. Переносимость 1% крема ЛАМИЗИЛ была хорошей, побочных явлений не наблюдалось. Клинико-лабораторное излечение достигнуто у 31 из 35 больных с микозом кожи.

Таким образом, ЛАМИЗИЛ оказался высокоэффективным препаратом в терапии больных с онихомикозом и микозом стоп. Метод удобный, простой и эффективный в лечении больных с грибковыми поражениями ногтей (прием 1 таблетки ежедневно в течение 6–12 нед), обусловленных дерматофитами. Крем ЛАМИЗИЛ является эффективным противогрибковым средством для местного применения, его можно использовать для лечения больных с микозом стоп.

ЛАМИЗИЛ® (ТЕРБИНАФІН): ПРЕПАРАТ ВИБОРУ ПРИ ОНІХОМІКОЗАХ

Резюме. Наведені в матеріалі результати порівняльних досліджень свідчать про те, що при грибкових ураженнях нігтів тербінафін за ефективністю пе-

реважає ітраконазол і є засобом вибору в лікуванні цього захворювання. Також представлені результати клінічного застосування ЛАМИЗИЛА при оніхомікозах і дерматофітіях в лікувальних установах України.

Ключові слова: ЛАМИЗИЛ®, тербінафін, дерматофітії, оніхомікози, нігті, шкіра, лікування.

LAMISIL® (TERBINAFINE): DRUG OF CHOICE FOR ONYCHOMYCOSIS

Summary. *The presented results of the comparative studies testify to better efficacy of terbinafine in comparison with itraconazole for onychomycosis treatment. Terbinafine is drug of choice for this disease therapy. The results of LAMISIL clinical use for treatment of onychomycosis and dermatophytosis at the Ukrainian medical institutions were also presented.*

Key words: LAMISIL®, terbinafine, dermatophytosis, onychomycosis, onyx, skin, treatment.

Статья подготовлена по материалам, предоставленным представительством компании “Novartis” в Украине.

Адрес представительства:

252011, Киев, ул. Лескова, 9
Тел.: (044) 295-96-36, 295-32-08
факс: (044) 294-43-17

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Лечение онихомикозов ЛАМИЗИЛОМ

Лещенко В.М., Лещенко Г.М. (1998) Лечение онихомикозов ЛАМИЗИЛОМ. *Вестн. дерматологии и венерологии*, 2: 61–64.

Представлен обширный обзор литературы о патогенезе онихомикозов и механизме действия перспективных противогрибковых средств новых классов химических соединений — азолов, морфолинов и аллиламинов на клетку гриба и организм больных в процессе лечения их. Материалы охватывают данные о 478 больных с онихомикозом стоп и кистей, вызванным *T. rubrum*, которых лечили ЛАМИЗИЛОМ (тербинафин) в форме таблеток по 250 мг и 1% крема по общепринятой методике. Положительный клинический эффект достигнут при онихомикозах кистей у 96% больных, при локализации на стопах — у 93%. Побочное действие препарата (дисфункции пищеварительного тракта, временная потеря вкусовых ощущений, уртикарные высыпания) отмечено у 4,5% больных, но отмены терапии тербинафином или перерыва в лечении не потребовалось.

Потребление алкоголя в греческой общине: последователи лидера?

Cashin Jeffrey R., Presley Cheryl A., Meilman Philip W. (1998) *Alcohol use in the Greek system: Follow the leader? J. Stud. Alcohol*, 59(1): 63–70.

Приведены результаты опроса 25 411 студентов, из которых 15 100 — женщины, колледжей и университетов США, входящих в различные общины, сформированные по национальному признаку. Показано, что в греческих общинах по сравнению с другими более высокий показатель потребления алкоголя на протяжении 1 нед, больше случаев интенсивного потребления алкоголя и большая частота негативных последствий его потребления. Эти тенденции наиболее выражены у лидеров общин. Опрошенные студенты-греки чаще, чем представители других общин, указывали в своих ответах, что потребление алкоголя укрепляет дружбу, повышает социальную и сексуальную активность.