

<https://doi.org/10.25208/vdv1303>

Результаты открытого, рандомизированного, активно контролируемого, сравнительного мультицентрового исследования эффективности, безопасности и переносимости нового комбинированного препарата (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат), лак для ногтей лекарственный для локальной монотерапии онихомикоза

© Ковалёва Ю.С.^{1*}, Кокина О.А.¹, Ведлер А.А.¹, Кархова В.В.², Макаренко Е.С.³, Писарев В.В.⁴, Меркулов М.Е.⁴

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Институт общественного здоровья и профилактической медицины
656038, Россия, г. Барнаул, просп. Ленина, д. 40

² ООО «Псориаз Центр Барнаул»
656056, Россия, г. Барнаул, ул. Партизанская, д. 40

³ Краевой кожно-венерологический диспансер
656045, Россия, г. Барнаул, ш. Ленточный Бор, д. 29

⁴ ООО «Медицинский центр Пробиотек»
111024, Россия, г. Москва, ул. 5-я Кабельная, д. 2Б, стр. 1

Обоснование. В настоящее время онихомикоз является актуальной и распространенной проблемой в дерматологии. Поражение ногтевых пластинок является причиной косметического дефекта и снижения качества жизни больных. Системные антимикотики обладают эффективностью, но имеют ряд побочных действий при применении. Так, необходим современный и эффективный подход к лечению пациентов с данной патологией.

Цель исследования. Оценка эффективности, безопасности и переносимости препарата Экзилак® в качестве средства для локальной монотерапии онихомикоза в сравнении с монотерапией циклопироксом 8% лаком для наружного применения.

Материалы и методы. В рандомизированное открытое исследование с активным контролем были включены 172 амбулаторных пациента — мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет с микроскопически подтвержденным онихомикозом с локализацией на большом пальце стопы (одной и/или обеих стоп), поверхностной или дистальной формой онихомикоза, при поражении не более 1/3 площади ногтя (клинический индекс оценки тяжести онихомикозов Сергеева (КИОТОС) от 1 до 6). Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я группа пациентов получала наружно ежедневно препарат Экзилак® на протяжении 6 месяцев, 2-я группа пациентов использовала лак для ногтей циклопирокс 8% в следующем режиме: 1 раз через сутки в течение первого месяца, в течение второго — 2 раза в неделю, в течение третьего-шестого месяцев — 1 раз в неделю на все ногтевые пластины стоп. Первичной конечной точкой эффективности в исследовании была доля пациентов, достигших полного излечения целевого ногтя большого пальца ноги в конце терапии (клиническое + микологическое выздоровление). Вторичные конечные точки включали долю пациентов, достигших клинического выздоровления через 6 месяцев терапии (клиническое выздоровление — полное восстановление нормальной морфологии пораженного ногтя), долю пациентов, достигших микологического выздоровления (микроскопия с раствором КОН) через 3 месяца терапии, долю пациентов, достигших полного излечения целевого ногтя пальца ноги через 4 недели после окончания терапии, шкалу общей оценки исследователем IGA (Investigator's Global Assessment), интегральную шкалу оценки удовлетворенности пациента лечением (IMPSS) Анализ безопасности осуществлялся на протяжении всего исследования и включал оценку нежелательных явлений, лабораторных данных; показателей жизненно важных функций.

Результаты. Экзилак® превосходит по показателям эффективности зарегистрированный препарат циклопирокс 8% лак для ногтей в качестве средства для локальной монотерапии онихомикоза. Разница долей пациентов, достигших полного излечения, между исследуемым препаратом и препаратом сравнения составила 22,09%, 95% доверительный интервал (ДИ) для разницы долей составил [8,21%; 35,97%], различия между группами статистически значимы ($p = 0,002$). Анализ данных безопасности, включая оценку нежелательных явлений, лабораторные исследования и влияние на жизненные показатели, не выявил статистически и клинически значимых различий между группами лечения.

Заключение. Новый комбинированный препарат Экзилак® для топического применения является эффективным и безопасным средством лечения пациентов с онихомикозом.

Ключевые слова: **онихомикоз, тербинафин, эконазол, циклопирокс, локальная монотерапия, рандомизированное клиническое исследование.**

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: исследование проводилось при финансовой поддержке АО «ВЕРТЕКС».

Для цитирования: Ковалёва Ю.С., Кокина О.А., Ведлер А.А., Кархова В.В., Макаренко Е.С., Писарев В.В., Меркулов М.Е. Результаты открытого, рандомизированного, активно контролируемого, сравнительного мультицентрового исследования эффективности, безопасности и переносимости нового комбинированного препарата (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат), лак для ногтей лекарственный для локальной монотерапии онихомикоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):70–79. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1303>



The results of open-label, randomized, actively-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of the novel combined product (terbinafine hydrochloride + econazole nitrate), medicinal nail polish for local monotherapy of onychomycosis

© Julia S. Kovalyova^{1*}, Oksana A. Kokina¹, Anna A. Vedler¹, Veronika V. Karhova², Elena S. Makarenko³, Vladimir V. Pisarev⁴, Mikhail E. Merkulov⁴

¹ Altai State Medical University, Institute of Public Health and Preventive Medicine
prosp. Lenina, 4, 656038, Barnaul, Russia

² "Psoriasis Center Barnaul"

Partizanskaya str., 40, 656056, Barnaul, Russia

³ Regional Skin and Venereological Dispensary

highw. Lentochnyy Bor, 29, 656045, Barnaul, Russia

⁴ Medical center Probiotech LLC,

5-ya Kabelnaya str., 2B, 111024, Moscow, Russia

Background. Currently, onychomycosis is an urgent and widespread problem in dermatology. The defeat of the nail plates is the cause of a cosmetic defect and a decrease in the quality of life of patients. Systemic antimycotics are effective, but have a number of side effects when used. Thus, a modern and effective approach to the treatment of patients with this pathology is needed.

The aim of the study. To prove the efficacy, safety and tolerability of Ekzilak® as local monotherapy of onychomycosis compared with cyclopirox monotherapy.

Materials and methods. A randomized open-label study with active control included 172 outpatient subjects: men and women aged 18 to 75 years, with microscopically confirmed onychomycosis of the big toe (one or both feet), a superficial or distal form of onychomycosis with a lesion of no more than 1/3 of the nail length (KIOTOS from 1 to 6). Patients were randomized into two groups: the 1st group of patients applied Ekzilak® locally daily for 6 months, the 2nd group of patients applied Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% as follows: 1 time a day for the first month, 2 times a week for the second one and 1 time a week for the months third-sixth. The preparations were applied in a thin layer to the affected nail. The primary efficacy endpoint in the study was the proportion of patients who achieved complete recovery of the target toenail at the end of therapy (clinical + mycological recovery). Secondary endpoints included the proportion of patients who achieved clinical recovery after 6 months of treatment (clinical recovery is a complete restoration of the normal morphology of the affected nail), the proportion of patients who achieved mycological recovery (microscopy with KOH solution) after 3 months of treatment, the proportion of patients who achieved complete recovery of the target toenail in 4 weeks after the end of treatment; IGA (Investigator's Global Assessment), Integrated Medicine Patient Satisfaction Scale (IMPSS); the safety Analysis was carried out throughout the study and included an assessment of adverse events, laboratory data, vital signs.

Results. The results of the study showed that Ekzilak® is superior in terms of efficacy to the registered drug Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% as a local monotherapy of onychomycosis. The difference in the proportion of patients who achieved complete recovery between the study drug and the reference drug was 22.09%, 95% CI for the difference in the proportion was [8.21%; 35.97%], the differences between the groups are statistically significant ($p=0.002$). At the same time, the analysis of safety data, including the assessment of adverse events, laboratory studies and impact on vital signs, did not reveal statistically and clinically significant differences between the treatment groups.

Conclusions. New combination drug Ekzilak® is an effective and safe treatment option for patients with onychomycosis.

Keywords: onychomycosis, terbinafine, econazole, ciclopirox, local monotherapy, a randomized clinical trial.

Conflict of interest: the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.

Source of funding: the study was financially supported by Vertex JSC.

For citation: Kovalyova JuS, Kokina OA, Vedler AA, Karhova VV, Makarenko ES, Pisarev VV, Merkulov ME. The results of open-label, randomized, actively-controlled study of the efficacy, safety and tolerability of the novel combined product (terbinafine hydrochloride + econazole nitrate), medicinal nail polish for local monotherapy of onychomycosis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(3):70–79. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1303>



Введение

Онихомикоз остается одним из наиболее распространенных заболеваний в практике современного дерматолога, составляя в структуре дерматологической патологии до 24% всех обращений, на грибковые инфекции приходится примерно 50% всех консультаций по поводу заболеваний ногтей [1, 2].

Онихомикоз рассматривается как гендерно-возрастное заболевание, более распространенное у мужчин, частота его увеличивается с возрастом у обоих полов, распространенность онихомикоза в пожилом возрасте составляет более 40% [3]. Предрасполагающими факторами являются эндокринопатии, нарушение кровоснабжения конечностей, иммуносупрессия, длительный прием лекарственных средств (антибиотиков, кортикостероидов, цитостатиков), деформации и аномалии развития стоп [4].

Возбудителями онихомикоза могут быть дерматофиты (в 80–94% случаев), дрожжеподобные и плесневые грибы. Из дерматофитов основным возбудителем считается *Trichophyton rubrum*, выделяемый при культуральном исследовании в 60–70% случаев и поражающий ногтевые пластинки на пальцах стоп, кистей, гладкую кожу на любом участке кожного покрова, а также длинные и пушковые волосы [5]. Второй по частоте встречаемости возбудитель — *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale*. Однако нередко онихомикоз вызывается смешанной флорой: дерматофитами и дрожжеподобными или плесневыми грибами, возможно присоединение бактериальной инфекции. Из плесневых грибов наиболее частым возбудителем является гриб *Scopulariopsis brevicaulis*, вызывающий, как правило, поражение ногтей на больших пальцах стоп [6].

Заболевание сопровождается выраженными косметическими дефектами ногтевой пластины и болевыми ощущениями, что резко снижает качество жизни больных. Известно, что длительно протекающая микотическая инфекция обуславливает сенсбилизацию организма, повышая риск развития аллергических заболеваний [7]. Кроме того, психологические и социальные ограничения, вызванные онихомикозом, могут потенциально влиять на работоспособность и социальную жизнь. Обзоры по этому вопросу показывают, что психологическое и психосоциальное воздействие достигает 92% [8]. Некоторые исследования показали, что онихомикоз оказывает влияние на качество жизни, сравнимое с таковым при немеланомном раке кожи и доброкачественных новообразованиях [9]. Пациенты менее охотно вовлечены в общественную и досуговую деятельность, что усугубляет и без того ухудшенное психическое состояние [10].

На фоне возникновения иммунодефицитного состояния, декомпенсации эндокринных заболеваний онихомикоз, являясь очагом хронической грибковой инфекции, может стать причиной развития распространенного микоза кожи и ее придатков. Онихомикоз может сопровождаться развитием тяжелых осложнений, таких как диабетическая стопа, рожа, лимфостаз, элифантиаз. У больных, получающих цитостатическую или иммуносупрессивную терапию, болезнь может стать причиной развития инвазивных микозов [11].

Актуальность проблемы онихомикоза стоп связана также со значительными сложностями в терапии, целями и задачами которой на современном этапе яв-

ляются достижение клинического и микологического (на основании микроскопии) выздоровления, излечение сопутствующего микоза кожи стоп при отсутствии существенных побочных эффектов, и исключении вероятности рецидива после лечения [12].

Терапия больных онихомикозом должна быть комплексной, направленной как на эрадикацию возбудителя, так и на коррекцию фоновых состояний. Этиотропное лечение проводится в виде монотерапии с использованием только наружных антимикотиков или применением антифунгальных препаратов системного действия [4].

Системные антимикотики обладают относительно высокой эффективностью, однако ограничением к применению системной терапии является риск побочных, а иногда токсических явлений, связанный с длительным, многомесячным приемом препаратов и наличием у пациентов сопутствующей соматической патологии [12].

Эффективность даже самых современных топических антимикотиков до сих пор представляется недостаточной, учитывая этиологическую гетерогенность онихомикозов: местное лечение эфинаконазолом в течение 48 недель приводит к полному излечению у 15–18% пациентов, таваборолом — у 6,5–9,1%, циклопироксом — в среднем у 7% пациентов [13].

Низкая комплаентность пациентов при продолжительных сроках лечения также отражается на результатах лечения.

В связи с этим разработана и применена новая, в особенности комбинированных, противогрибковых препаратов для местного применения является чрезвычайно важной задачей.

Препарат Экзиллак® (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат), лак для наружного применения (АО «ВЕРТЕКС», Санкт-Петербург, Россия) является новым комбинированным препаратом, включающим антимикотики с действием на разные этапы синтеза эргостерола, что позволяет усилить противогрибковое действие, минимизировать вероятность вторичной бактериальной инфекции.

Тербинафина гидрохлорид — синтетическое производное аллиламина, обладает широким спектром действия в отношении грибов, вызывающих заболевания кожи, волос и ногтей, в том числе дерматофитов. Фунгицидный эффект тербинафина состоит в угнетении скваленэпоксидазы, фермента биосинтеза эргостерола, что в свою очередь нарушает биосинтез в мембране клеток грибов и вызывает их гибель.

Эконазол — противогрибковое средство для местного применения, производное имидазола. Оказывает местное противогрибковое (фунгицидное или фунгистатическое в зависимости от концентрации) и антибактериальное (бактерицидное) действие. Тормозит биосинтез эргостерола и других стеролов, регулирующих проницаемость клеточной стенки грибов, ингибирует биосинтез триглицеридов и фосфолипидов. Кроме того, нарушает окислительную и перекисную активность ферментов, что приводит к созданию токсических внутриклеточных концентраций перекиси водорода (может вызвать повреждение субклеточных органелл) и клеточному некрозу.

Цель данного исследования: оценка эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата Экзиллак® (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат), лак для наружного применения произ-

водства АО «ВЕРТЕКС», Россия, в качестве средства для локальной монотерапии онихомикоза в сравнении с локальной монотерапией препаратом циклопирокс 8% лак для ногтей.

Исследование являлось опорным, проведено с целью государственной регистрации препарата Экзилак®.

Материалы и методы

Клиническое исследование проводилось в трех клинических центрах в соответствии с утвержденным протоколом № 010218-EZK-SEPV—003, этическими принципами Хельсинкской Декларации, трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP) и регламентировалось действующим законодательством РФ. Оно было одобрено Советом по этике и локальными этическими комитетами. Разработка протокола, организация, клинический мониторинг, оценка безопасности и анализ результатов исследования выполнялись контрактно-исследовательской организацией «Медицинский центр Пробиотек». Данное исследование завершает программу клинической разработки препарата Экзилак®.

В исследование были включены 172 амбулаторных пациента — мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет с микроскопически подтвержденным онихомикозом.

Критерии включения: онихомикоз большого пальца стопы (одной или обеих стоп) — поверхностная или дистальная форма онихомикоза при поражении не более 1/3 площади ногтя (КИОТОС — клинический индекс оценки тяжести симптомов онихомикоза Сергеева — от 1 до 6); добровольное согласие на участие в исследовании в письменном виде; для женщин с сохраненным потенциалом деторождения — готовность использовать надежные методы контрацепции весь период исследования, а также готовность и способность пациентов к заполнению необходимых опросников.

Критерии невключения: беременность или период лактации; известная гиперчувствительность к любому компоненту исследуемых препаратов; наличие онихомикоза с клиническими проявлениями, требующими назначения системной или комбинированной терапии (КИОТОС > 6); другие грибковые заболевания, требующие назначения системной или комбинированной терапии; алкоголизм/наркомания; тяжелые аллергические реакции в анамнезе вне зависимости от причины, их вызвавшей; известный иммунодефицит, включая ВИЧ-ассоциированный; атопический дерматит, другие аллергические заболевания кожи; любые повреждения и изменения кожи в месте предполагаемого нанесения препарата; любые повреждения/аномалии ногтя, препятствующие нанесению препарата; псориаз, красный плоский лишай, ониходистрофия, экзема; несогласие отказаться от любых косметических процедур на целевых ногтях или нежелание удалить с ногтей любые средства полировки ногтей или ухода за ними; использование местной терапии для лечения онихомикоза менее чем за 3 месяца до включения в исследование; системная антимикотическая терапия менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; химиотерапия, иммуносупрессорная терапия в течение 12 недель до включения в исследование, прием глюкокортикостероидов, антиметаболитов; неконтролируемый сахарный диабет и его осложнения, облитерирующие заболевания артерий; туберкулез, сифилис;

тяжелые заболевания печени или почек; клинически значимые патологические состояния, которые могут влиять на приверженность или на выживаемость пациента в ближайшее время.

Исследование было открытым, рандомизированным, активно контролируемым в параллельных группах, с вводным периодом, периодами активной терапии и последующего наблюдения. Общая длительность исследования составила 208 дней.

Исследование предполагало 7 визитов, включая визит скрининга.

На исходном визите (визит 1) пациенты получали следующий нераспределенный рандомизационный номер и соответствующий исследуемый препарат. Оценки эффективности и безопасности проводились на всех визитах.

Рандомизация проводилась с использованием валидированной программы, пациенты случайным образом распределялись в одну из двух групп лечения в соотношении 1:1. Набор пациентов в центрах проводился на конкурентной основе.

Группа лечения 1: препарат Экзилак® применялся ежедневно однократно на протяжении 6 месяцев. Способ применения: наружно, на пораженный ноготь, лак наносили на ногтевую пластинку тонким слоем.

Группа лечения 2: препарат циклопирокс 8% лак для ногтей также применялся наружно в следующем режиме: 1 раз через сутки в течение первого месяца, в течение второго — 2 раза в неделю, в течение третьего-шестого месяцев — 1 раз в неделю.

Все субъекты исследования перед второй и последующими аппликациями должны были удалять остатки исследуемого препарата (старого слоя) с поверхности ногтей пальцев ног при помощи щетки, мыла и воды. Первое обучающее нанесение препарата проводилось в исследовательском центре при участии и под контролем исследователя.

Применение других противогрибковых препаратов как для местного, так и для системного применения, глюкокортикостероидов, антиметаболитов, иммуностимулирующих или иммуносупрессорных препаратов было запрещено.

Параметры эффективности

Первичной конечной точкой эффективности в исследовании была доля пациентов, достигших полного излечения целевого ногтя пальца ноги в конце терапии (на момент окончания лечения). Полным излечением считалось отсутствие остаточного поражения целевого ногтя по определению исследователя и отрицательные результаты КОН микроскопии. При поражении обеих стоп целевым считался изначально более пораженный ноготь.

Сравнивалась разница долей между группами с построением 95% ДИ. Тестировалась гипотеза исследования о том, что терапия исследуемым препаратом превосходит по эффективности терапию препаратом сравнения.

Вторичные конечные точки включали: долю пациентов, достигших клинического выздоровления через 6 месяцев терапии (клиническое выздоровление — полное восстановление нормальной морфологии пораженного ногтя); долю пациентов, достигших микологического выздоровления (микроскопия с раствором КОН) через 3 месяца терапии; долю

пациентов, достигших полного излечения целевого ногтя пальца ноги через 4 недели после окончания терапии; шкалу общей оценки исследователем IGA (Investigator's Global Assessment); интегральную шкалу оценки удовлетворенности пациента лечением (IMPSS).

Анализ безопасности осуществлялся на протяжении всего исследования и включал оценку нежелательных явлений на каждом визите, лабораторных данных (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи) на визитах 0, 3 и 5; показателей жизненно важных функций — артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) на каждом визите.

Все рандомизированные пациенты, принявшие хотя бы одну дозу препарата, были включены в анализ безопасности. Все пациенты популяции безопасности, предоставившие хотя бы одну оценку показателя эф-

фективности на фоне приема препаратов, были включены в популяцию ИТТ (Intent-to-treat). Все пациенты популяции ИТТ, получившие запланированную терапию и имеющие оценки эффективности, были включены в популяцию по протоколу (PP).

173 пациента подписали информированное согласие и участвовали в скрининге, по результатам скрининга в исследование были включены 172 пациента (1 пациент не прошел скрининг, поскольку не соответствовал требованиям критериев включения/невключения). 172 пациента были рандомизированы и распределены в две группы лечения (группа 1 — Экзилак®, группа 2 — циклопирокс 8%), все они начали получать лечение и предоставили оценки эффективности, войдя в популяцию ИТТ. 172 пациента завершили все процедуры исследования в соответствии с протоколом, войдя в популяцию PP (рис. 1).

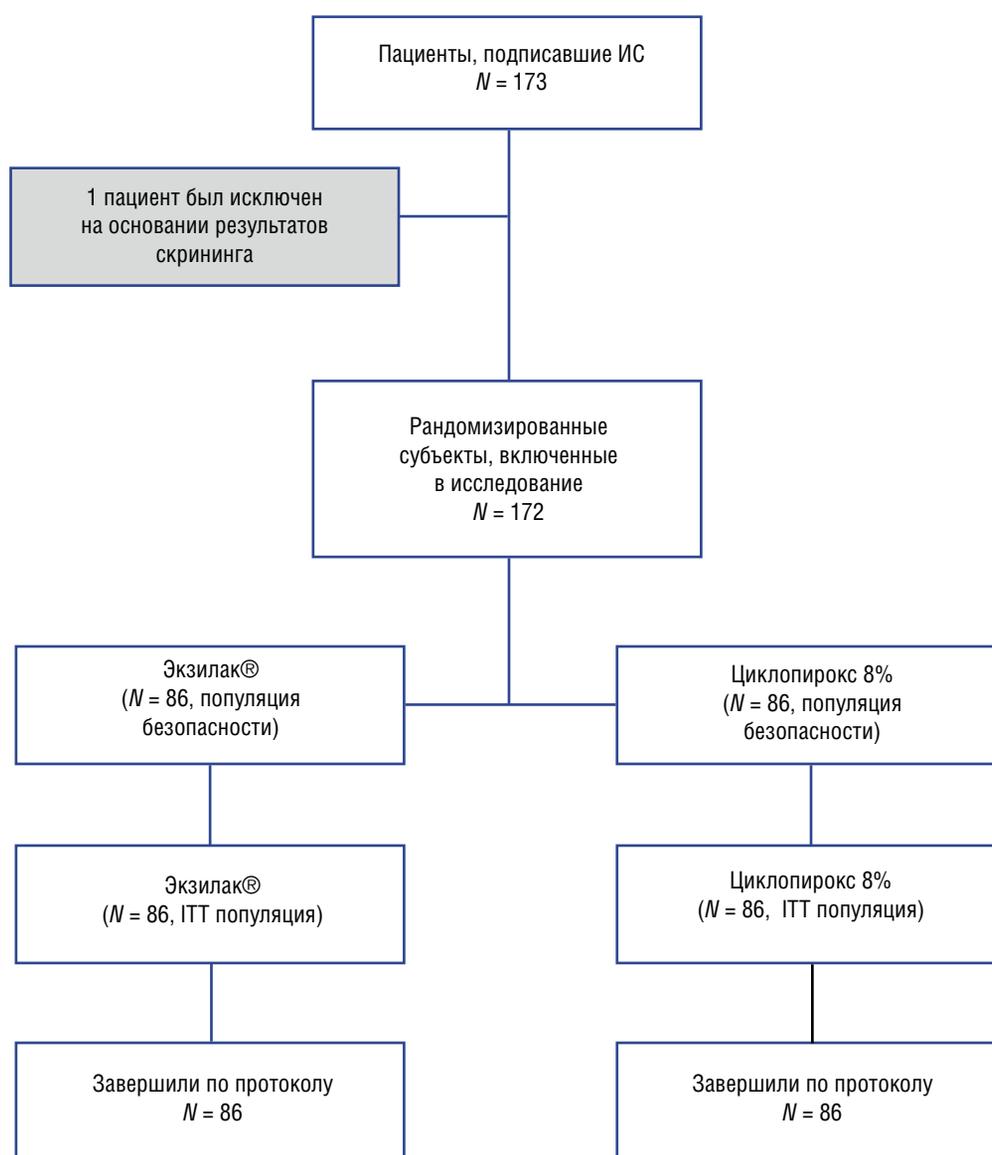


Рис. 1. Диспозиция пациентов в исследовании

Fig. 1. Disposition of patients in the study

Анализ данных проводился при помощи статистического пакета R версии 3.5.

Для количественных переменных описательная статистика включает среднее значение, стандартное отклонение, медиану, минимальное и максимальное значения, число валидных случаев. Для качественных переменных указано число наблюдений (или событий) в каждой терапевтической группе либо общее количество наблюдений.

Расчет объема выборки проводился на основе первичной переменной — доля пациентов с полным излечением целевого ногтя пальца ноги через 6 месяцев терапии (на момент окончания лечения).

Критерий Шапиро — Уилка либо Колмогорова — Смирнова и графические методы применялись для выбора параметрических или непараметрических методов анализа.

Показатели эффективности и безопасности табулированы по визитам и терапевтическим группам, межгрупповое сравнение проводилось на каждом визите с помощью точного критерия Фишера. Оценка приверженности к терапии также анализировалась при помощи точного критерия Фишера.

Полученные результаты

В исследование были включены 54 мужчины и 118 женщин. Статистически группы лечения не различались по демографическим и другим базовым характеристикам (пол, возраст, раса, рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ)) (табл. 1).

Первичный параметр эффективности (PP-популяция)

Результаты анализа и тестирования первичной конечной точки — доли пациентов, достигших полного из-

лечения целевого ногтя пальца ноги в конце терапии, представлены в табл. 2.

Разница долей пациентов, достигших полного излечения, между исследуемым препаратом и препаратом сравнения составила 22,09%, 95% ДИ для разницы долей составил [8,21%; 35,97%], различия между группами статистически значимы ($p = 0,002$). Левая граница данного доверительного интервала находится правее границы превосходства.

Таким образом, можно говорить о том, что исследуемый препарат превосходит по эффективности препарат сравнения.

Вторичные параметры эффективности (PP-популяция)

Для доли пациентов, достигших клинического выздоровления, точный критерий Фишера зарегистрировал статистически значимые отличия между группами на визитах 5 ($p = 0,002$) и 6 ($p = 0,047$). На визите 5 доля пациентов, достигших клинического выздоровления в группе Экзилака®, составила 37,2%, для группы препарата сравнения — 15,1%.

Точный критерий Фишера для доли пациентов, достигших микологического выздоровления, зарегистрировал статистически значимые отличия между группами на визите 5 (72,1 и 54,7% соответственно, $p = 0,026$). На визите 6 показатели микологического излечения составили 79,1 и 72,1% соответственно, однако статистически значимой разницы не являлась.

Результаты оценки вторичной конечной точки — доли пациентов, достигших полного излечения целевого ногтя пальца ноги через 4 недели после окончания терапии, представлены в табл. 3.

Доли пациентов, достигших полного излечения через 4 недели после окончания терапии, различались

Таблица 1. Демографические и другие базовые характеристики
Table 1. Demographic and other baseline characteristics

Характеристика	Экзилак® (N = 86)	Циклопирокс 8% (N = 86)
Пол, мужчины/женщины	28/58	26/60
Раса европеоидная	86	85
Возраст, годы	48,27 ± 12,51	50,53 ± 12,04
Рост, м	1,70 ± 0,070	1,69 ± 0,076
Масса тела, кг	76,17 ± 12,90	75,50 ± 13,01
ИМТ, кг/м ²	26,59 ± 4,95	26,50 ± 4,13

Таблица 2. Распределение долей пациентов, достигших полного излечения целевого ногтя пальца ноги на момент окончания терапии, по терапевтическим группам
Table 2. Distribution of the proportion of patients who have achieved complete recovery of the target toenail at the end of therapy by therapeutic groups

Показатель	Результат	Группа			
		Экзилак®		Циклопирокс 8%	
		N	%	N	%
Пациент достиг полного излечения к визиту 5	Нет	54	62,8	73	84,9
	Да	32	37,2	13	15,1

Таблица 3. Распределение долей пациентов, достигших полного излечения целевого ногтя пальца ноги через 4 недели после окончания терапии, по терапевтическим группам
Table 3. Distribution of the proportion of patients who have achieved complete recovery of the target toenail at the moment 4 weeks after the end of therapy by therapeutic groups

Показатель	Результат	Группа			
		Экзилак®		Циклопирокс 8%	
		N	%	N	%
Пациент достиг полного излечения к визиту 6	Нет	37	43,0	51	59,3
	Да	49	57,0	35	40,7

статистически значимо между группами ($p = 0,047$, точный критерий Фишера): в группе исследуемого препарата доля полностью излечившихся пациентов составила 57,0%, что на 16,3% выше, чем в группе препарата сравнения (40,7%).

Результаты по шкале IGA (Глобальная оценка исследователем) статистически различались начиная с визита 3 ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). На протяжении исследования доли пациентов с оценками «Полное выздоровление» и «Выраженное улучшение» были выше в группе исследуемого препарата.

Результаты по шкале IMPSS (Интегральная шкала оценки удовлетворенности пациента лечением) статистически различались начиная с визита 3 ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). На протяжении исследования доли пациентов с оценкой «Очень удовлетворен» были выше в группе исследуемого препарата (рис. 2).

Кроме того, после завершения исследования пациентов просили ответить на вопрос: насколько легко или трудно Вам было применять исследуемый лекарственный препарат на протяжении всего периода лечения?

Для оценок приверженности к терапии точный критерий Фишера зарегистрировал статистически значимые отличия между группами на визите 3 ($p = 0,011$),

на визитах 2, 4 и 5 различия были статистически не значимы ($p > 0,05$). Во всех случаях частота ответов «Легко» была выше в группе исследуемого препарата. Таким образом, анализ оценки приверженности к терапии продемонстрировал, что использование исследуемого препарата было более удобным для пациентов, чем препарата сравнения.

По окончании исследования была проведена оценка роста дрожжевых и плесневых грибов с типичными морфологическими свойствами на кисточках флакона из-под лака Экзилак®, которым пользовались пациенты при лечении. Заключение о проведенном микробиологическом исследовании было выдано микологической лабораторией Краевого КВД г. Барнаула (№60 от 02.03.2020). В ходе исследования произведен посев патологического материала с двадцати кисточек с применением метода микробиологического контроля парфюмерно-косметической продукции (МУК 4.2.801-99). Количество лака во флаконе не превышало 10%. Номера лаков, используемых пациентами, выбирали случайным образом. Посев осуществляли на готовую питательную среду Сабуро с декстрозой и хлорамфениколом производства ООО «ГЕМ». Образцы помещали в термостат при температуре 27 °C на 21-й день. Учет результатов проводился визуально через каждые 48 часов. Рост

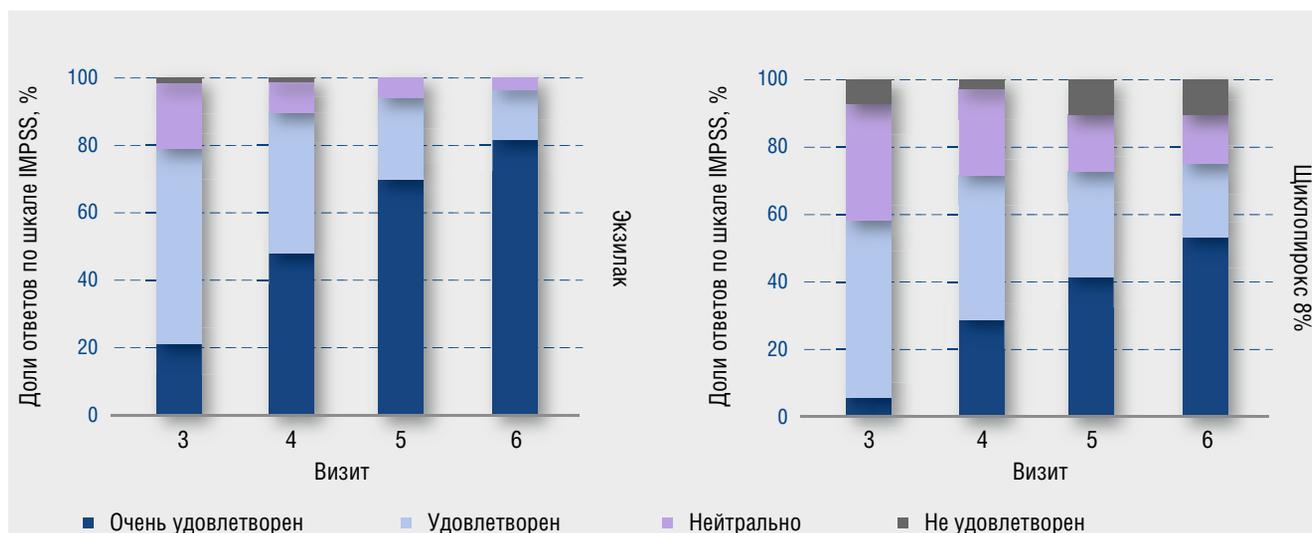


Рис. 2. Распределение долей ответов по Интегральной шкале оценки удовлетворенности пациента лечением (IMPSS) по визитам и терапевтическим группам

Fig. 2. Distribution of response rates on the Integral Patient Satisfaction Scale (IMPSS) by visit and treatment group

Таблица 4. Зарегистрированные в исследовании нежелательные явления по терапевтическим группам
Table 4. Reported adverse events by therapeutic groups

Нежелательное явление	Группа			
	Экзилак		Циклопирокс 8%	
	N	%	N	%
Боль в горле	0	0	2	2,3
Боль в правом подреберье	1	1,2	0	0
Боль в спине	0	0	1	1,2
Вегетососудистая дистония	0	0	1	1,2
Головная боль	3	3,5	1	1,2
Контактный дерматит	1	1,2	3	3,5
Конъюнктивит	0	0	1	1,2
ОРВИ	6	7,0	3	3,5
Простой герпес	0	0	1	1,2
Ринит	0	0	3	3,5

дрожжевых и плесневых грибов с типичными морфологическими свойствами на кисточках исследуемых лаков не выявлен.

Безопасность

Всего в исследовании было отмечено 11 нежелательных явлений (НЯ) у 10 (11,6%) пациентов группы исследуемого препарата и 16 НЯ у 15 (17,4%) пациентов группы контроля. Статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p = 0,387$). Все возникшие нежелательные явления представлены в табл. 4. Ни одно из возникших нежелательных явлений не было серьезным и не повлекло преждевременного исключения пациентов из исследования. Не было обнаружено отрицательной динамики лабораторных и жизненных показателей.

Обсуждение

Онихомикоз является одной из наиболее частых причин обращений к дерматологу, более того, на грибковые инфекции приходится примерно 50% всех консультаций по поводу заболеваний ногтей [1, 2].

Заболевание проявляется выраженными косметическими дефектами ногтевой пластины и болевыми ощущениями, что резко снижает качество жизни больных. Более того, немаловажным является и то, что при заболевании онихомикозом пациенты часто испытывают различные психологические и социальные ограничения, которые могут потенциально влиять на работоспособность и социальную жизнь. По различным данным показано, что психологическое и психосоциальное воздействие достигает 92% [8].

Лечение онихомикозов на сегодняшний день остается непростой задачей в силу целого ряда причин, среди которых чаще всего отмечаются длительность и высокая стоимость терапии, нарушение комплаенса, нерегулярное применение местного лечения, сопутствующие заболевания.

В связи со всем вышесказанным существует потребность в эффективном препарате, который сможет бороться с онихомикозом в короткие сроки.

Новая комбинация тербинафина и эконазола для наружного применения, разработанная компанией АО «ВЕРТЕКС», Россия, продемонстрировала в данном исследовании превосходящую эффективность в сравнении с циклопироксом 8% лаком в качестве наружной монотерапии онихомикоза. Это исследование — завершающее в программе клинической разработки препарата Экзилак® [14].

По результатам исследования было показано, что через 6 месяцев терапии полное излечение грибка ногтей наступало в 37,2% случаев. Однако стоит отметить, что на 6-м визите, через 4 недели после окончания лечения, полное излечение наблюдалось уже у 57% пациентов.

Немаловажным является также и тот факт, что микологическое излечение наступало в 72,1% случаев по окончании лечения, через 6 месяцев терапии, а через 4 недели после окончания лечения уже в 79,1%. Достоверно известно, что ногти растут в среднем на 0,25–1 мм в неделю [15], а значит, микологическое излечение будет наступать раньше клинического.

За весь период исследования было выявлено 11 нежелательных явлений у 10 пациентов, использовавших Экзилак®, однако ни одно из них не являлось серьезным.

Результаты исследования позволяют говорить, что новый препарат Экзилак® (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат) обладает высоким профилем эффективности и безопасности у пациентов с онихомикозом и может быть рекомендован не только в качестве монотерапии, но и в комбинации с системными антифунгальными препаратами. Продemonстрированное в ходе исследования удобство применения нового препарата Экзилак® может стать важным фактором в лечении онихомикозов и увеличить приверженность терапии местными противогрибковыми препаратами.

Заключение

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование с активным контролем в параллельных группах было проведено с целью подтверждения

эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат лак для наружного применения в сравнении с препаратом циклопирокс 8% лак для ногтей лекарственный.

В исследовании было показано, что тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат лак для наружного применения превосходит по показателям эффективности зарегистрированный препарат циклопирокс 8% лак для ногтей в качестве средства для локальной монотерапии онихомикоза; доля пациентов, достигших полного излечения на момент окончания терапии исследуемым препаратом, составила 35,97% по сравнению с 8,21% препаратом сравнения; через 4 недели после окончания те-

рапии в группе исследуемого препарата доля полностью излечившихся пациентов составила 57,0%, что на 16,3% выше, чем в группе препарата сравнения 40,7%.

При этом анализ данных безопасности, включая оценку нежелательных явлений, лабораторные исследования и влияние на жизненные показатели, не выявил статистически и клинически значимых различий между группами лечения; использование исследуемого препарата было более удобным для пациентов, чем использование препарата сравнения.

Полученные результаты могут определять выбор препарата тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат лак для наружного применения для проведения лечения онихомикозов. ■

Литература/References

1. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В., и др. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2002;3:31–35. [Sergeev AYU, Ivanov OL, Sergeev YuV, et al. A study of the modern epidemiology of onychomycosis. Vestnik dermatologii i venerologii. 2002;3:31–35 (In Russ.)]
2. Roseeuw D. Achilles foot screening project: preliminary results of patients screened by dermatologists. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1999;12(Suppl 1):S6-9; doi:10.1111/j.1468-3083.1999.tb00909.x
3. Scher RK, Rich P, Pariser D, Elewski B. The epidemiology, etiology, and pathophysiology of onychomycosis. Semin. Cutan. Med. Surg. 2013;32:S2–S4. Semin Cutan Med Surg. 2013;32(2 Suppl 1):S2-4. doi: 10.12788/j.sder.0014
4. Юнусова Е.И., Юсупова Л.А., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И. Особенности современного течения и терапии онихомикоза. Лечащий врач. 2017;11:7–10. [Yunusova EI, Yusupova LA, Garaeva ZSh, Mavlyutova GI. Features of the current course and therapy of onychomycosis. Lechaschi Vrach Journal. 2017;11:7–10 (In Russ.)]
5. Otasevic S, Barac A, Pekmezovic M, Tasic S, Ignjatovic A, Momcilovic S, Stojanovic P, Arsic Arsenijevic V, Hay R. The prevalence of Candida onychomycosis in Southeastern Serbia from 2011 to 2015. Mycoses. 2016;59(3):167–172.
6. Степанова Ж.В. Современное лечение онихомикоза. Русский медицинский журнал. 1998; 6(20):1324–1326. [Stepanova ZhV. Modern treatment of onychomycosis. Russian Medical Journal. 1998;6(20):1324–1326 (In Russ.)]
7. Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Современные возможности терапии онихомикозов стоп (обзор литературы). Кубанский научный медицинский вестник. 2019;26(2):202–213. [Tlish MM, Shavilova ME. Modern treatment options of toenail onychomycosis (a literature review). Kuban Scientific Medical Bulletin. 2019;26(2):202–213 (In Russ.)]. doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-202-213
8. Lateur N. Onychomycosis: beyond cosmetic distress. J Cosmet Dermatol. 2006;5:171–177. doi: 10.1111/j.1473-2165.2006.00246.x
9. Warshaw EM, Foster JK, Cham PMH, Grill JP, Chen SC. NailQoL: a quality-of-life instrument for onychomycosis. Int J Dermatol. 2007;46(12):1279–1286. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03362.x
10. Gupta AK, Mays RR. The Impact of Onychomycosis on Quality of Life: A Systematic Review of the Available Literature. Skin Appendage Disord. 2018;4(4):208–216. doi: 10.1159/000485632
11. Грибковые поражения ногтевого комплекса. Принципы терапии. Под ред. М.М. Тлиш. Краснодар; 2016. [Gribkovye porazheniya nogteвого kompleksa. Principy terapii. (Fungal lesions of the nail complex. Principles of therapy.) Ed. by MM Tlish. Krasnodar; 2016 (In Russ.)]
12. Сергеев Ю.В., Мокина Е.В., Сергеев А.Ю., и др. Местная и комбинированная терапия онихомикозов. М.; 2013. [Sergeev YuV, Mokina EV, Sergeev AYU, et al. Local and combined therapy of onychomycosis (Mestnaya i kombinirovannaya terapiya onihomikozov). Moscow; 2013 (In Russ.)]
13. Del Rosso JQ. The Role of Topical Antifungal Therapy for Onychomycosis and the Emergence of Newer Agents. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(7):10–18.
14. Круглова Л.С., Тамразова А.В., Турбовская М.А., Хотко А.А. Пилотное исследование переносимости и безопасности комбинированного препарата, содержащего тербинафина гидрохлорид и эконазола нитрат. Медицинский алфавит. 2022;(8):41–46. [Kruglova LS, Tamrazova AV, Turbovsckaja MA, Hotko AA. Pilotnoe issledovanie perenosimosti i bezopasnosti kombinirovannogo preparata, soderzhashhego terbinafina gidrochlorid i jekonazola nitrat. Medicinskij alfavit. 2022;(8):41–46. (In Russ.)] https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-41-46
15. Baswan S, Kasting GB, Li SK, et al. Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. Mycoses. 2017;60(5):284–295. doi:10.1111/myc.12592

Участие авторов: написание и подбор материала — Ю.С. Ковалёва; набор и наблюдение пациентов — О.А. Кокина, В.В. Кархова, А.А. Ведлер, Е.С. Макаренко; статистическая обработка и подбор литературы — В.В. Писарев, М.Е. Меркулов.

Authors' participation: writing the article and selection of material — Julia S. Kovalyova; recruiting and observation of patients — Oksana A. Kokina, Veronika V. Karkhova, Elena S. Makarenko; statistical processing and selection of literature — Vladimir V. Pisarev, Mikhail E. Merkulov.

Информация об авторах

***Ковалёва Юлия Сергеевна** — д.м.н., доцент; адрес: Россия, 656038, г. Барнаул, просп. Ленина, д. 40; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>; eLibrary SPIN: 4557-2065; e-mail: julia_jsk@mail.ru

Кокина Оксана Александровна — к.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5264-3230>; eLibrary SPIN: 2328-9842; e-mail: oksana3121@bk.ru

Ведлер Анна Андреевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4093-9170>; eLibrary SPIN:4537-7927; e-mail: vedler013@mail.ru

Кархова Вероника Валерьевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6071-5911>; e-mail: vkarkhova@mail.ru

Макаренко Елена Сергеевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7049-6150>, e-mail: elena_m121@mail.ru

Писарев Владимир Викторович — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3212-4369>; e-mail: vladimir.pisarev@probiotech.ru

Меркулов Михаил Евгеньевич — ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1987-992X>; e-mail: mikhail.merkulov@probiotech.ru

Information about the authors

Julia S. Kovalyova — MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor; address: 40, prospect Lenina, 656038, Barnaul, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>; eLibrary SPIN: 4557-2065; e-mail: julia_jsk@mail.ru

Oksana A. Kokina — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5264-3230>; eLibrary SPIN: 2328-9842; e-mail: oksana3121@bk.ru

Anna A. Vedler — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4093-9170>; eLibrary SPIN:4537-7927; e-mail: vedler013@mail.ru

Veronika V. Karkhova — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6071-5911>; e-mail: vkarkhova@mail.ru

Elena S. Makarenko — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7049-6150>, e-mail: elena_m121@mail.ru

Vladimir V. Pisarev — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3212-4369>; e-mail: vladimir.pisarev@probiotech.ru

Mikhail E. Merkulov — ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1987-992X>; e-mail: mikhail.merkulov@probiotech.ru

Статья поступила в редакцию: 11.01.2022

Принята к публикации: 21.05.2022

Дата публикации: 15.06.2022

Submitted: 11.01.2022

Accepted: 21.05.2022

Published: 15.06.2022