

Пилотное исследование переносимости и безопасности комбинированного препарата, содержащего тербинафина гидрохлорид и эконазола нитрат

Л. С. Круглова¹, А. В. Тамразова¹, М. А. Турбовская², А. А. Хотко³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва

³ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Терапия онихомикозов на сегодняшний день представляет ряд трудностей, а эффект не всегда оправдывает ожидания пациентов.

Цель исследования. Изучить переносимость и безопасность применения препарата Экзилак® (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат) – лак лекарственный для наружного применения

Методы. В пилотном проспективном моноцентровом открытом исследовании переносимости и безопасности приняли участие 18 добровольцев. Исследование длилось 6 недель и состояло из скрининга и пяти визитов, при каждом посещении были произведены визуальный осмотр, лабораторные и инструментальные методы обследования.

Результаты. 18 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 34 лет приняли участие в исследовании. Нежелательные явления, связанные с нанесением исследуемого препарата Экзилак® отмечались у 1 (5,56%) добровольца в виде признаков расслоения ногтевой пластины первого пальца. Данное явление связано с механическим повреждением ногтевой пластины при снятии старого слоя исследуемого препарата и было расценено как несерьезное нежелательное явление легкой степени тяжести. Остальные нежелательные явления не имели связи с применением препарата.

Заключение. Комбинированный препарат Экзилак® при ежедневном двукратном использовании в течение 6 недель продемонстрировал высокий уровень переносимости и безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тербинафина гидрохлорид, эконазола нитрат, эффективность, безопасность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pilot study of tolerability and safety of combination product containing terbinafine hydrochloride and econazole nitrate

L. S. Kruglova¹, A. V. Tamrazova¹, M. A. Turbovskaya², A. A. Hotko³

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

³Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Therapy of onychomycosis today presents a number of difficulties, and the effect does not always meet the expectations of patients.

The purpose of the study. To study the tolerability and safety of the use of the drug Exilac (terbinafine hydrochloride + econazole nitrate), medical nail polish for external use.

Methods. Eighteen volunteers participated in a pilot, prospective, monocentre, open-label tolerability and safety study. The study lasted 6 weeks and consisted of screening and five visits, at each visit a visual examination, laboratory and instrumental examination methods were performed.

Results. Eighteen healthy volunteers aged 18 to 34 participated in the study. Adverse events associated with the application of the study drug Exilac were observed in 1 (5.56%) volunteer, in the form of signs of delamination of the nail plate of the 1st finger. This phenomenon is associated with mechanical damage to the nail plate when removing the old layer of the study drug and was regarded as a minor adverse event of mild severity. The remaining adverse events were not related to the use of the drug.

Conclusion. The combined drug Exilac, when used twice daily for 6 weeks, demonstrated a high level of tolerability and safety.

KEY WORDS: terbinafine hydrochloride, econazole nitrate, efficacy, safety.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Онихомикозы занимают лидирующие позиции среди заболеваний дерматологического профиля, так как имеют частоту распространения от 10 до 24 %, что позволяет рассматривать данную патологию как одну из актуальных проблем всемирного здравоохранения [1].

Риск развития грибковых поражений ногтевых пластин наиболее высок в пожилом и старческом возрасте, так у лиц старше 70 лет онихомикозы стоп наблюдаются в 50 % случаев [2]. К заболеваниям, способствующим возникновению онихомикозов, относятся периферические ангиопатии, ожирение, различные варианты деформации стопы, иммунодефицитные состояния, сахарный диабет. В тоже время онихомикозы провоцируют развитие заболеваний, таких как лимфостаз, диабетическая стопа, рожистое воспаление, элевантiaz, что усугубляет состояние уже имеющихся заболеваний [3, 4].

До настоящего времени лечение онихомикозов считалось трудоемким процессом, применялись препараты, имеющие высокую токсичность и низкую эффективность, к тому же терапия микозов кожи и ее придатков является длительным процессом. В настоящее время большое внимание уделяется разработке средств местной терапии онихомикозов, не попадающих в системный кровоток, но при этом обладающих высокой локальной активностью против грибковой инфекции, хорошей переносимостью, минимальным риском развития неблагоприятных реакций и лекарственных взаимодействий.

Среди топических антимикотиков следует уделить особое внимание оригинальному препарату Экзилак® – лак лекарственный, который представлен уникальной комбинацией тербинафина гидрохлорида и эконазола нитрата. Тербинафин и эконазол специфически подавляют биосинтез эргостерола – основного компонента мембран грибковых клеток. При этом тербинафин, действуя на раннем этапе биосинтеза, ингибирует мембранный фермент сквален-эпоксидазу, обеспечивающий конверсию раннего предшественника эргостерола сквалена в ланостерол [5–7]. Тербинафин и эконазол проникают через ороговевшие ткани, при этом их содержание в ногтевой пластинке существенно превышает уровень препаратов в плазме крови. Терапевтический уровень тербинафина в ногтевой пластинке сохраняется после отмены терапии длительностью месяц [8]. Установлена способность тербинафина гидрохлорид подавлять биосинтез тромбосана A2 и направлять реакции конверсии простагландина H2 в сторону преимущественного образования простагландина E2, таким образом происходит смягчение воспалительную инфильтрации за счет подавления продукции хемокинов [9].

В то же время эконазол ингибирует фермент из семейства цитохрома P450 – ланостерол-14 α -деметилазу, ответственный за образование эргостерола из ланостерола. В конечном итоге происходит снижение продукции эргостерола ассоциированно со снижением его уровня в клеточной мембране клетки гриба, нарушением ее структуры и функциональности (проницаемости) и, как

результат, ингибированием фунгального роста [5, 10, 11]. Дополнительно эконазол обладает антибактериальной активностью в отношении грампозитивных бактерий (MIC: 0,78–25,00 мг/мл) [8].

Тербинафина гидрохлорид активен в отношении дерматофитов, таких как *Trichophyton* (например, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (например, *M. canis*), *Epidermophyton floccosum*, а также дрожжевых грибов рода *Candida* (например, *C. albicans*) и *Pityrosporum*. В низких концентрациях тербинафин оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибов. Активность в отношении дрожжевых грибов, в зависимости от их вида, может быть фунгицидной или фунгистатической [12].

Эконазол активен против дерматофитов, дрожжевых и плесневых грибов: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Candida albicans*, *Torulopsis*, *Rhodotorula*, *Malassezia furfur*, *Epidermophyton floccosum*, *Pityrosporum orbiculare*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Scopulariopsis brevicautus*. Эффективен в отношении грибов, резистентных к другим антимикотикам [13].

В исследовании *in vitro* проводилось изучение потенциальных взаимодействий тербинафина с азолами в отношении пяти клинических изолятов *Scedosporium prolificans*. В результате установлено наличие синергистических взаимодействий тербинафина со всеми тремя азолами в отношении всех тест-штаммов гриба [14]. J. Zhang и соавт. в исследованиях *in vitro* на 18 клинических изолятах *Fonsecaea monophora* показали, что в комбинации с итраконазолом тербинафин оказывает синергическое действие в отношении 67 % (12) тест-штаммов и 22 % (4) – аддитивные эффекты. [15] F. Barchiesi и соавт. провели исследования *in vitro* по выявлению потенциальных взаимодействий тербинафина, амфотерицина В, флуконазола и итраконазола в отношении *Candida albicans*, выделенных из ротовой полости пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Синергия препаратов, определяемая как частичная ингибиторная концентрация, отмечалась между тербинафином и амфотерицином В, тербинафином и флуконазолом и тербинафином и итраконазолом. Явление антагонизма тербинафина не выявлено ни с одним из противогрибковых препаратов [16].

В условиях появления резистентных форм грибковых инфекций назначение препаратов, содержащих в своем составе несколько антимикотиков, является перспективным направлением в топической терапии онихомикозов, а возможность применения комбинированного препарата повышает приверженность к терапии [17–19]. Немаловажным фактом является то, что при лечении грибковых заболеваний ногтей в условиях повышенной кормобидности терапия должна быть не только эффективной, но и безопасной.

Цель исследования

Изучить переносимость и безопасность применения препарата Экзилак® (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат) – лак лекарственный для наружного применения (АО «ВЕРТЕКС», Санкт-Петербург, Россия).

Методы

Дизайн исследования

Исследование было пилотным проспективным многоцентровым открытым для изучения переносимости и безопасности с участием здоровых добровольцев.

Продолжительность участия каждого субъекта в исследовании составляла 50–62 дня от момента начала визита – 0 (скрининг) до окончания визита – 6 (контрольный визит), включая скрининг от 2 до 7 дней, применение исследуемого препарата в течение 42 ± 3 дня и контрольный визит (телефонный контакт с субъектом) для выявления НЯ через 7 ± 3 дня после последнего применения исследуемого препарата. В исследование было включено 18 здоровых добровольцев.

В течение скринингового визита были выполнены опрос добровольца исследования, сбор анамнеза жизни и фармакотерапевтического анамнеза за последние 30 дней, до визита скрининга выполнены осмотр, физикальное исследование, ЭКГ-обследование (в 12 отведениях), предусмотренное лабораторное исследование – клинический анализ крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобин, гематокрит, лейкоцитарная формула, СОЭ), биохимический анализ крови (глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, общий белок) и общий анализ мочи с микроскопией осадка. Для женщин в репродуктивном периоде проводился тест на беременность. В период скрининга для всех субъектов выполнялся анализ крови на ВИЧ, сифилис и гепатиты В и С.

Осмотр и контроль витальных функций были предусмотрены на каждом последующем визите субъекта исследования в исследовательский центр. На визитах В1–В5 была предусмотрена оценка локальных изменений ногтевых пластин и окружающих кожных покровов с помощью оценочных шкал локальных изменений ногтевых пластин и окружающих кожных покровов. Также на визитах В2–В5 субъекту исследования было предложено заполнить опросник субъективной оценки локальных изменений ногтевых пластин и окружающих кожных покровов при использовании исследуемого препарата. В течение визита В1, который включал в себя 24-часовое наблюдение в условиях стационара, было выполнено мониторирование АД, пульса, ЧДД, субъект регулярно осматривался исследователем с целью выявления системных и локальных нежелательных явлений, выполнены повторное лабораторное (анализ крови клинический, биохимический, анализ мочи общий) и ЭКГ-исследование.

На заключительном визите дополнительно были выполнены ЭКГ-исследование, лабораторные исследования крови и мочи. Для выявления и оценки проявлений переносимости исследуемого препарата субъекта просили постоянно заполнять дневник участника.

Для подтверждения соблюдения использования исследуемого препарата проводилось взвешивание флакона с препаратом до начала его использования и после первого нанесения препарата на ногтевые пластины. Вычисленный вес индивидуальной дозы в дальнейшем использовался при подсчете комплаенса. Комплаенс подсчитывался как отношение фактически израсходованного исследуемого препарата к назначенному к применению.

Критерии включения

- Возраст от 18 до 45 лет включительно.
- Наличие подписанного информированного согласия.
- Верифицирован диагноз «здоров», исследователь подтвердил отсутствие патологии со стороны органов и систем, предварительно проведенные стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования не выявили наличия каких-либо заболеваний. Подтверждено отсутствие дерматологической патологии, а также состояний ногтевых пластин и кожи, которые могут повлиять на интерпретацию изменений в зоне нанесения препарата.
- Все добровольцы-мужчины и добровольцы-женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом соблюдают высокоэффективную контрацепцию, подтвердили готовность придерживаться избранного метода контрацепции на протяжении всего исследования, а также в течение 30 дней после его окончания.

Критерии не включения

- Известная гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемого препарата.
- Симптомы любого заболевания и прием каких-либо лекарственных средств в течение 30 дней перед первым нанесением исследуемого препарата.
- Наличие загара, гипер- или гипопигментации, рубцов либо татуировок в зоне предполагаемого нанесения препарата, темный цвет кожи, препятствующий общепринятой оценке локальных нежелательных явлений.
- Беременность или лактация.
- Участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней перед первым нанесением исследуемого препарата или параллельно с настоящим исследованием.
- Наличие наркотической и (или) алкогольной зависимости.
- Планирование пребывания в стационаре в период проведения исследования.
- Невозможность либо неспособность соответствовать требованиям протокола, в том числе по физическим, психическим или социальным причинам, по мнению исследователя.
- Режим работы или учебы, который с высокой вероятностью не позволит добровольцу завершить участие в исследовании и (или) соблюдать график визитов.

Критерии исключения

- Появление причин или возникновение в ходе исследования ситуаций, угрожающих безопасности участника

Таблица 1
Характеристика участников исследования

Показатели		Количество	Процент от популяции безопасности
Пол	Мужской	8	44,4
	Женский	10	55,6
Перенесенные заболевания	Да	9	50,0
	Нет	9	50,0
Травмы, операции	Не было	17	94,4
	Операции – внематочная беременность	1	5,6
Аллергологический анамнез	Не отягощен	18	100,0
Перенесенные заболевания кожных покровов и мягких тканей	Не было	18	100,0
Фармакотерапевтический анамнез	Лекарственные препараты не принимает	18	100,0

исследования, например серьезные нежелательные явления (СНЯ), беременность или НЯ, возникновение которых делает невозможным дальнейшее применение исследуемого препарата у данного добровольца.

- Развитие у субъекта исследования заболеваний, описанных в критериях невключения; необходимость применения препаратов, не разрешенных протоколом исследования.
- Несоблюдение субъектом исследования правил участия в исследовании.
- Некомплаентность субъекта исследования.
- Иные причины, возникшие в ходе исследования и препятствующие проведению исследования согласно протоколу.

Проведение исследования одобрено Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (Выписка из протокола № 66 заседания Совета по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации от 9 июля 2013 г.).

Исследование проводилось в ООО «Медицинский Центр Пробиотек» с 25 апреля по 18 июля 2014 года и состояло из скрининга и пяти визитов (в первые сутки использования исследуемого препарата, через 3, 14, 28 или 42 дня).

В ходе исследования добровольцы наносили исследуемый препарат тонким слоем на ногтевые пластины первого, второго и третьего пальцев обеих стоп два раза в день, утром и вечером, с интервалом 12 часов после завершения гигиенических процедур и высыхания обрабатываемых пальцев. Исследуемый препарат применялся ежедневно два раза в день на протяжении 42 дней.

Основной исход исследования

Основной конечной точкой исследования было определение доли участников с выявленными нежелательными явлениями, связанными с нанесением исследуемого препарата в первые сутки использования, через 3, 14, 28 и 42 дня.

Методы регистрации исходов

Оценка эффективности терапии осуществлялась во время каждого из пяти визитов посредством визуального осмотра пациента, исследованием лабораторных и инструментальных показателей, а также фиксации данных из опросника субъективной оценки локальных изменений ногтевых пластин и окружающих кожных покровов при использовании исследуемого препарата и дневника участника. Ввод данных и статистический анализ проводились с использованием пакета компьютерного программного обеспечения SPSS Statistics 19.0.

Результаты исследования

На этапе скрининга было отобрано 18 здоровых добровольцев (8 мужского и 10 женского пола) в возрасте от 18 до 34 лет. Характеристика участников исследования представлена в *таблице 1*. Все 18 участников, первоначально включенных в исследование, получили исследуемые препараты в соответствии со схемой исследования и завершили исследование полностью в соответствии с утвержденным протоколом.

В ходе проведенного исследования нежелательные явления, связанные с нанесением исследуемого препарата Экзилак, отмечались у 1 (5,56%) добровольца, у которого в углу ногтевой пластины первого пальца обнаружены признаки расслоения, угол ногтя имел белесоватый цвет. Данный участок ногтевой пластинки подвергался ранее механическому повреждению при снятии старого слоя исследуемого препарата, что расценено исследователем как несерьезное нежелательное явление легкой степени тяжести. Показатели физикального осмотра были в пределах нормы у всех субъектов популяции безопасности на скрининге и на заключительном визите. Все остальные НЯ не имели связи с нанесением исследуемого препарата. Смертельных случаев, серьезных или значительных нежелательных явлений при проведении исследования выявлено не было. Таким образом, доля добровольцев с выявленными нежелательными явлениями, связанными с нанесением исследуемого препарата, составила 5,56%. В качестве интервальной оценки для доли использовали точные 95%-ные доверительные интервалы (ДИ), вычисляемые по методу Клоппера – Пирсона. 95%-ные ДИ составили 0,14–27,29%.

Заключение

Онихомикозы (грибковые поражения ногтей) относятся к распространенным грибковым заболеваниям. По данным эпидемиологических исследований, распространенность данной патологии составляет приблизительно 5% в общемировой популяции [1]. Однако данные по распространенности разнятся в различных популяциях. Так, для западных стран этот показатель варьирует от 2–3 до 13% [2, 3]. Одним из самых крупных эпидемиологических исследований является исследование «Ахиллес», в ходе которого было обследовано более 19 тысяч человек в Бельгии, Чехии, Германии, Венгрии, Англии, Люксембурге, Греции [4]. Согласно результатам данного исследования распространенность онихомикоза

по обращаемости к врачу составила 22 %, а к дерматологу – 30 %. Факторами риска развития онихомикозов являются периферические ангиопатии, ожирение, различные деформации стопы, сахарный диабет [4]. Как правило, поражение ногтей при онихомикозе является вторичным и возникает после инфицирования кожи, окружающей ноготь [5]. Выделяют два основных источника заражения – семейный и общественный. Именно общественный источник является причиной высокой распространенности онихомикозов в организованных и профессиональных коллективах. Таким образом, пациент, страдающий грибковыми поражениями ногтей, является источником распространения инфекции как в семье, так и местах общего пользования.

Наряду с высокой медицинской значимостью грибковые инфекции ногтей обладают выраженным негативным влиянием на качество жизни пациента и социальную адаптацию. Поэтому задачей системы здравоохранения является скорейшая и полная элиминация возбудителя из ногтей и кожи пациентов. Возбудителей онихомикозов принято делить на три группы: дерматофиты, дрожжевые грибы рода *Candida* и плесневые грибы – не дерматофиты. На долю дерматофитов приходится около 80–90 % случаев, по данным российских исследований [6], и около 74 %, по данным европейского исследования «Ахиллес» [4]. Основными представителями дерматофитов при онихомикозах являются *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes* var. *Interdigitale*, встречающиеся в соотношении 4:1 [4]. Необходимо отметить, что именно руброфития кожных покровов характеризуется семейной передачей, отличается длительностью протекания, резистентностью к терапии. Поражения ногтей, вызванные *Candida spp.*, встречаются у 5–10 % больных и могут составлять до 40 % случаев онихомикоза на руках. Грибы-недерматофиты (*Aspergillus spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.*, *Scytalidium spp.*, и некоторые другие), согласно исследованию «Ахиллес», являются причиной 10–15 % случаев онихомикозов [4].

Учитывая этиологическую гетерогенность онихомикозов, методы диагностики приобретают решающее значение с точки зрения определения стратегии терапии. Однако основой диагностики онихомикозов в России остается микроскопическое исследование, выделение культуры возбудителя практически нигде не используется, а если используется, то процент положительных культур не превышает 36 %. Использование современных технологий позволяет увеличить данный показатель до 60 %. Однако и такой показатель означает, что у каждого второго или третьего пациента этиология остается неясной [7, 10].

Таким образом, этиологическая гетерогенность онихомикозов наряду с неэффективными диагностическими подходами может являться причиной неэффективности противогрибковых средств с ограниченным спектром действия. В связи с этим разработка и применение комбинированных противогрибковых препаратов являются первостепенной задачей.

Препарат Экзилак® (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат) – лак лекарственный для наружного применения (АО «ВЕРТЕКС», Санкт-Петербург, Россия) является комбинированным препаратом с противогрибковыми компонентами с отличающимися механизмами действия, что позволяет преодолеть резистентность, минимизировать вероятность вторичной бактериальной инфекции и уменьшить затраты на лечение. При нанесении лака на поверхность ногтя создается высокая концентрация действующего вещества, оказывающего фунгицидный эффект на возбудителя. В отличие от других противогрибковых лаков, в состав Экзилак входит пропиленгликоль, который обеспечивает глубокое проникновение активных компонентов препарата в ногтевую пластину и ногтевое ложе. [20]

Тербинафин – противогрибковое средство для перорального и местного применения. Тербинафина гидрохлорид – синтетическое производное аллиламина, белый или почти белый мелкокристаллический порошок, легко растворимый в метаноле и метилхлориде, растворимый в этаноле, малорастворимый в воде [21]. Обладает широким спектром действия в отношении грибов, вызывающих заболевания кожи, волос и ногтей. В низких концентрациях тербинафин оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибов. Активность в отношении дрожжевых грибов, в зависимости от их вида, может быть фунгицидной или фунгистатической. Тербинафин специфически подавляет ранний этап биосинтеза стерина в клетке гриба. Это ведет к дефициту эргостерина и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба. Этот фермент не относится к системе цитохрома P450.

Эконазол – противогрибковое средство для местного применения [8], 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 грибов. 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. Обладает широким спектром действия. Эконазола нитрат активен (как *in vitro*, так и по результатам клинических исследований при лечении ряда инфекций) в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов: дерматофиты – *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum gypseum*, *Epidermophyton floccosum*, а также *Candida albicans*, *Malassezia furfur* (*Pityrosporum orbiculare*) и *Corynebacterium minutissimum* и некоторых грамположительных бактерий (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*).

Данное исследование проведено с целью оценки переносимости и безопасности комбинированного препарата Экзилак® у здоровых добровольцев.

Выводы

Комбинированный препарат Экзилак® (тербинафина гидрохлорид и эконазола нитрат) при ежедневном двукратном использовании в течение 6 недель продемонстрировал высокий уровень переносимости и безопасности.

Список литературы / References

- Murray S. C., Dawber R. P. Onychomycosis of toenails: orthopaedic and podiatric considerations. *Australas J Dermatol.* 2002; 43: 105–112.
- Heikkilä H., Stubbs S. The prevalence of onychomycosis in Finland. *Br J Dermatol.* 1995; 133: 699–701.
- Elewski B. E., Charif M. A. Prevalence of onychomycosis in patients attending a dermatology clinic in northeastern Ohio for other conditions. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 1172–1173.
- Roseeuw D. Achilles foot screening project: preliminary results of patients screened by dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 1999; 12: Suppl 1: 6–9.
- Сергеев А. Ю. Современные представления о патогенезе онихомикозов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2000; 1: 101–110. Sergeev A. Yu. Modern ideas about the pathogenesis of onychomycosis. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2000; 1: 101–110.
- Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Этиологический подход к лечению онихомикозов. *Вестн. Дерматол. Венерол.* 1998; 2: 68–71. Sergeev Yu. V., Sergeev A. Yu. Etiological approach to the treatment of onychomycosis. *Vestn. Dermatol. Venerol.* 1998; 2: 68–71.
- Сергеев А. Ю. Руководство по лабораторной диагностике онихомикозов. М.: Гэотар-Медицина. 2000: 71–73. Sergeev A. Yu. *Guidelines for the laboratory diagnosis of onychomycosis.* Moscow: Geotar-Medicine. 2000: 71–73.
- Эконазол (Econazole): инструкция, применение и формула. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_158.htm. Econazole (Econazole): instruction, application and formula. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_158.htm.
- Cohen A. D., Medvesovsky E., Shalev R., Biton A., Chetov T., Naimer S., Shai A., Vardy D. A. An Independent Comparison Of Terbinafine And Itraconazole In The Treatment Of Toenail Onychomycosis. *J Dermatolog Treat.* 2003 Dec; 14 (4): 237–42.
- Achten G., Wanet R. J. Onychomycosis in the laboratory. *Mykosen.* 1978; 21: 125–127.

- Тербинафин (Terbinafine): инструкция, применение и формула. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1475.htm. Terbinafine (Terbinafine): instruction, application and formula. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1475.htm
- US Natl Inst Health; DailyMed. Current Medication Information for Lamisil at Continuous Spray (terbinafine hydrochloride) liquid (July 2011). <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=5fc76055-bafd-4ee7-9d66-fe76f502060f>.
- US Natl Inst Health; DailyMed. Current Medication Information for Econazole nitrate cream [Physicians Total Care, Inc.] (July 2011). <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=050155b7-e8fe-4eee-9516-716399f559f6>.
- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в ред. федеральных законов от 27.07.2010 № 192-ФЗ, от 11.10.2010 № 271-ФЗ, от 29.11.2010 № 313-ФЗ. Federal Law of April 12, 2010 No. 61-FZ "On the Circulation of Medicines", as amended, federal laws dated July 27, 2010 No. 192-FZ, dated October 11, 2010 No. 271-FZ, dated November 29, 2010 No. 313-FZ.
- Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Под ред. А. Н. Миронова. М.: Гриф и К. 2012. Guidelines for conducting clinical trials of drugs. Ed. A. N. Mironov. Moscow: Grif & Co., 2012.
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. М.: Гриф и К. 2013. Guidelines for the examination of medicines. Moscow: Grif & Co., 2013.
- Grigoriu D., Grigoriu A. Double-blind comparison of the efficacy, toleration and safety of tioconazole base 1% and econazole nitrate 1% creams in the treatment of patients with fungal infections of the skin or erythrasma. *Dermatologica.* 1983; 166 Suppl 1: 8–13.
- Elewski B. E., Ghannoum M. A., Mayer P., Gupta A. K., Korting H. C., Shouey R. J. et al. Efficacy, safety and tolerability of topical terbinafine nail solution in patients with mild-to-moderate toenail onychomycosis: results from three randomized studies using double-blind vehicle-controlled and open-label active-controlled design. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2011; Dec 2011 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04373.x.
- Smith E. B., Stein L. F., Fivenson D. P., Atillasoy E. S. Clinical trial: the safety of terbinafine in patients over the age of 60 years: a multicenter trial in onychomycosis of the feet. *Int J Dermatol.* 2000 Nov; 39 (11): 861–4. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2000.00087-2.x. PMID: 11123452.
- Nair A. B., Sammeta S. M., Kim H. D., Chakraborty B., Friden P. M., Murthy S. N. Alteration of the Diffusional Barrier Property Of The Nail Leads To Greater Terbinafine Drug Loading And Permeation. *Int J Pharm.* 2009 Jun 22; 375 (1–2): 22–7.
- Тербинафин (Terbinafine): инструкция, применение и формула. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1475.htm. Terbinafine (Terbinafine): instruction, application and formula. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1475.htm

Статья поступила / Received 23.03.22
Получена после рецензирования / Revised 30.03.22
Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. eLibrary SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Тамразова Анаит Вардановна, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: anaiftamrazova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4672-697X

Турбовская Маргарита Александровна, студентка VI курса (Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского)². E-mail: mturbovskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4349-0727

Хотко Алкес Асланчериевич, к.м.н., доцент, зам. гл. врача по медицинской части³. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва

³ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Автор для переписки: Круглова Лариса Сергеевна. E-mail: kruglovals@mail.ru

Для цитирования: 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. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-41-46>.

About authors

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. E-mail: kruglovals@mail.ru. SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Tamrazova Anahit V., resident of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: anaiftamrazova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4672-697X

Turbovskaya Margarita A., 6th year student of the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine². E-mail: mturbovskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4349-0727

Hotko Alkes A., PhD Med, associate professor, deputy chief physician³. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

³Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Kruglova Larisa S. E-mail: kruglovals@mail.ru

For citation: Kruglova L. S., Tamrazova A. V., Turbovskaya M. A., Hotko A. A. Pilot study of tolerability and safety of combination product containing terbinafine hydrochloride and econazole nitrate. *Medical alphabet.* 2022; (8): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-41-46>.

