

УДК 615.282

## ПРОТИГРИБКОВІ ЗАСОБИ: СУЧАСНЕ ТА МАЙБУТНЄ

*В.Г. Коляденко, В.В. Короленко, В.В. Бондур*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

**Ключові слова:** протигрибкові препарати, фармацевтичний ринок, класифікація, оніхомікози, азоли, аліламіни.

### *Актуальність проблеми*

В Україні, як і в усьому світі, останніми роками спостерігається помітне збільшення захворюваності населення на мікози. Цьому значною мірою сприяли соціальні, медичні та фармакологічні чинники. Це і погіршення санітарно-просвітницької роботи, і розширення мережі послуг для населення, що їх надають басейни, сауни, косметологічні кабінети, які за умови недотримання відповідних норм можуть ставати осередками інфекції, і певні проблеми з лікуванням хворих на грибові захворювання із соціально неблагополучних прошарків населення, і використання інвазивних методів діагностики, збільшення патологій, які часто супроводжуються грибковими інфекціями (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ВІЛ-інфекція та ін.). До того ж спостерігається загальне погіршення показників імунітету серед населення. Зазначені причини сприяють зростанню захворюваності на системні мікози (криптококоз, гістоплазмоз, паракоксидіомікоз тощо), які через високу вартість лікування основного захворювання набувають важливого фармако-економічного значення. Серед лікувальних чинників провідна роль належить антибіотикам широкого спектра дії; імуносупресивним препаратам у разі трансплантації органів тощо. Окрім того, існуючі антимікотичні засоби мають недоліки: недостатня клінічна ефективність, токсичність, побічні ефекти.

Протигрибкові засоби є надзвичайно привабливою фармако-терапевтичною групою для фірм-виробників та реалізаторів продукції, оскільки певна частина препаратів або навіть окремі дози дозволено продавати без рецепта лікаря, тобто пацієнт може їх купувати з власної ініціативи під впливом реклами з метою самолікування. Так, наприклад, флуконазол у дозі по 150 мг № 1 безрецептурний, тоді як у дозі 50 мг № 4 його відпускають за приписом лікаря. Тому тенденціями ринку протигрибкових препаратів постійно цікавляться не тільки практикуючі лікарі, а й великі фармацевтичні компанії.

З огляду на це аналіз сучасного арсеналу протигрибкових препаратів, широко використовуваних в Україні, високо актуальний [5, 24] для всіх спеціалістів, зайнятих у цій галузі.

### *Загальний стан вітчизняного ринку протигрибкових препаратів*

Нині в Україні зареєстровано майже 100 торгових назв протигрибкових препаратів, а в 1999 році їх було 60. Однак якщо 4 роки тому приблизно 80% асортименту становив імпорту, то тепер його частка знизилася до 75%, що слід розцінювати як позитивне структурне зрушення на українському фармацевтичному ринку. 1999 року протигрибкові препарати на ньому представляли 12 вітчизняних виробників та 66 закордонних компаній, у 2002-му відповідно було 13 і 45. Серед закордонних фірм, як і в 1999 році, провідними за кількістю торгових назв є «Schering-Plough», «Janssen-Cilag», «Bayer», «Elegant India», «Synmedic». Активно пропонують свої препарати фірми «Зентіва», «Актавіс», «КРКА», «Агіо». Ці виробники за вказаний період посилили свої позиції на ринку, а компанії з країн близького зарубіжжя дещо їх втратили. Вітчизняні ліки поступово витісняють тотожні за ціновими і споживчими характеристиками російські, білоруські і прибалтійські. Так, не імпортують уже препаратів виробництва «Акрихін» (Росія), Таллінського ФЗ (Естонія), «Ферейн» (Росія), «Вилар» (Росія), Борисовського ЗМП (Білорусь).

Якісна розмаїтість асортименту антимікотиків пов'язана з імпортом. Загалом на ринку представлені препарати 25 міжнародних назв активних речовин. Із них в Україні випускають 8 (без урахування комбінацій). Це біфоназол («Здоров'я»), грізеофульвін (БХФЗ), клотримазол (БХФЗ), міконазол (КМП, «Дарниця»), мірамістин («Дарниця»), ністатин (БХФЗ, ДЕЗМП, «Вітаміни», «Технолог», «Галичфарм», «Здоров'я», Львівтехнофарм), флуконазол (КМП, «Юрія-Фарм», «Здоров'я»), еконазол (Лекхім, «Червона Зірка»).

У 1999 році в Україні випускалися лише ністатин та грізеофульвін, через що фармакотерапія мікозів істотно залежала від імпортерів антимікотиків. Тепер на ринку представлені препарати флуконазолу — виробництва КМП, «Здоров'я» та «Юрія-Фарм». З'явилися нові протигрибкові засоби, зареєстровані фірмами «Schering-Plough» під торговельною назвою залаїн (міжнародна — сертаконазолу нітрат), «Biogal» — мікогал (омоконазол), «Recordati» — ломексин (фентиконазол) [22, 23, 25, 26].

### *Фармакологічні особливості протигрибкових препаратів*

Сучасні протигрибкові препарати за хімічним складом можна поділити на такі основні групи:

- похідні азолів:
  - похідні імідазолу (кетоконазол, клотримазол, еконазол, міконазол, біфоназол);
  - похідні триазолу (флуконазол, ітраконазол, терконазол).

- похідні аліламінів (нафтифін, тербінафін);
- протигрибкові антибіотики (ністатин, гризеофульвін, амфотерицин В, натаміцин);
- похідні міристаміну (мірамістин);
- похідні карбамтоіату (толциклат, толнафатат);
- похідні ундециленової кислоти (мікосептин);
- 5-фторцитозин (флуцитозин);
- морфоліни (аморфолін).

На рисунку показано основні механізми їхнього впливу на клітину гриба.

Азоли зв'язуються з системою цитохрому P450 грибків, інгібують фермент 14 $\alpha$ -диметилазу та блокують синтез ергостеролу, що входить до складу клітинних мембран грибів. Дія азолів — фунгістатична і фунгіцидна. Спектр протигрибкової активності азолів включає дерматофіти, дріжджоподібні гриби (*Candida albicans*, *Torulopsis glabrata*, *Malassezia* spp. та ін.), диморфні гриби (зокрема й *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis*, *Sporothrix schrenkii*) та плісневі гриби *Aspergillus* spp. [6, 12, 15, 31, 36, 43].

Клотримазол має високу проникну здатність з поверхні шкіри, накопичується в роговому шарі епідермісу, причому концентрація в його глибоких шарах вища, ніж МПК для дерматофітів. У разі нанесення на нігті діюча речовина виявляється в кератині. Препарат погано всмоктується зі слизових та шкіри. Так, при інтравагінальному введенні абсорбується 3—10%

доза. Високі концентрації у вагінальному секреті та низькі у крові зберігаються протягом 48—72 год. Активна речовина швидко біотрансформується в печінці до неактивних метаболітів. Серед побічних ефектів клотримазолу — місцеві реакції у вигляді еритеми, набряку, десквамації, а також алергійні реакції (кропивниця). При інтравагінальному введенні можливі свербіж, печіння, виділення з піхви, головний біль, інтеркурентний цистит, відчуття печіння у статевому члені, біль під час статевого акту [15, 36, 39].

Оксиконазол (міфунгар) має дуже низьку системну абсорбцію (після аплікації 150 г крему оксиконазолу в сироватці крові він не визначається). Концентрація препарату в шарах епідермісу швидко знижується (в 2,8 разу від поверхневого рогового до глибших). Побічні реакції — переважно місцеві (алергійний дерматит, дисгідротична екзема) [15, 36].

Кетоконазол, флуконазол та ітраконазол призначають при кандидозах (зокрема й вагінальних), оніхомікозах. Кетоконазол може спричинити фотофобію, сонливість, гінекомастію, зниження лібідо, олігоспермію, алергійні реакції та випадіння волосся. Серед побічних ефектів флуконазолу — вияви кишкової диспепсії, алопеція, лейкопенія та тромбоцитопенія [2, 4, 8, 9, 15, 27, 28, 36, 38, 47, 53, 54, 56].

Біфоназол за хімічною будовою близький до клотримазолу, еконазолу та міконазолу, але не містить



Рисунок. Механізми дії основних груп протигрибкових препаратів [31, з доповненнями]

галогенів. Він є високоліпофільною речовиною, що легко проникає крізь шкіру. Період напіввиведення з різних шарів шкіри становить 19,09—32,79 год. Це дає змогу застосовувати його один раз на добу. Механізм дії біфоназолу пов'язаний також з пригніченням гідроксиметилглутарилу (HMG) — СоА-редуктази (бере участь у синтезі терпеноїдів), що має вираженішу фунгіцидну активність порівняно з клотримазолом та міконазолом (Р. Сохорова, Д. Швецова, 2002). Важливо знати, що біфоназол, як і інші імідазоли, блокує синтез тестостерону (інгібітор ферментів тестикулярної мікосомальної 17 $\alpha$ -гідроксилази, 17,20-ліази та 3 $\beta$ -гідроксистероїд-оксиредуктази, причому перші два ферменти інгібує тільки біфоназол, а третій — усі імідазоли) [15, 20].

#### **Фармакотерапевтичні особливості протигрибкових препаратів**

Серед показань для застосування протигрибкових препаратів перше місце посідають оніхомікози. Антимікотики, призначені для їхнього лікування, повинні відповідати трьом головним вимогам: добре проникати в нігтьові пластинки, надовго в них затримуватися і не мати побічних ефектів, як загальних (пов'язаних з гепато-, нефротоксичністю), так і місцевих. При виборі препарату важливо врахувати те, що нині в Україні за досить різноманітного спектра збудників оніхомікозів переважають асоціації дерматофітів з плісневими, рідше — дріжджоподібними грибами [10, 32]. А. Руденко та співавтори [32, 33, 34] наводять такі дані з цього приводу: дерматофіти в монокультури викликають 0,8% усіх оніхомікозів, мікроміцети в монокультури — 24,1%, асоціації «дерматофіти + мікроміцети + бактерії» — 45,7%, асоціації «дерматофіти + мікроміцети + дріжджоподібні гриби» — 25,6%, асоціації «дерматофіти + мікроміцети» — 3,8%.

Фармакотерапію оніхомікозів слід планувати з урахуванням цілої низки чинників. За даними Я.Ф. Кутасевич та співавторів [18], вибираючи схему лікування, потрібно врахувати й оцінити за чотирибальною системою такі критерії:

- форма ураження нігтьових пластинок (дистально-латеральна — 1 бал, піднігтьова біла — 2 бали, проксимальна — 3 бали, тотально-дистрофічна — 4 бали);
- кількість уражених нігтів (1—3 — 1 бал, 4—5 — 2 бали, 6—10 — 3 бали, понад 10 — 4 бали);
- тривалість захворювання (до 1 року — 1 бал, 1—3 роки — 2 бали, 4—5 років — 3 бали, більш як п'ять років — 4 бали);
- площа ураженого нігтя (найбільше ураженої нігтьової пластинки) (менше половини нігтя — 1 бал, половина нігтя — 2 бали, більше половини нігтя — 3 бали, тотальне ураження з залученням матриксу — 4 бали);
- наявність супутнього мікозу шкіри (обмежений мікоз — 1 бал, поширений мікоз — 2 бали);
- рецидив захворювання і попередня терапія (вперше виявлене захворювання — 1 бал, рецидив захворювання — 2 бали);
- піднігтьові зміни (гіперкератоз чи оніхолізіс) (за наявності — 4 бали).

На підставі сумарної балів автори методики пропонують поділяти хворих з оніхомікозами на клінічні групи:

- від 5 до 9 балів — легка форма;
- від 10 до 15 балів — помірної тяжкості;
- від 16 до 20 балів — середньої тяжкості;
- понад 20 балів — тяжка форма.

При легкій формі автори рекомендують застосовувати лише місцеву терапію, при помірно тяжкій — системну (якщо немає протипоказань до неї), але можливе досягнення ремісії і за умови ретельного проведення тільки місцевого лікування. У разі середньої тяжкості слід призначати системні антимікотики. При тяжкій формі автори рекомендують призначати комбіновану терапію, яка включає видалення нігтьової пластинки засобом, що готується *ex tempore* (сечовина — 35%, ланолін — 35%, парафін — 10%, віск — 10%, вода дистильована — 10%), місцеві та системні препарати антимікотики [18]. За даними різних авторів місцева фармакотерапія оніхомікозів ефективна у 29—46,7% хворих, системна — у 76—95% [13, 50]. За ретельного підбору засобів та схеми їхнього застосування ефективність місцевої терапії може сягати 70%.

Для системної терапії оніхомікозів спочатку застосовували похідні триазолу — ітраконазол, флуконазол [53, 56], згодом — також похідні аліламіну. Першим активним аліламіном на фармацевтичному ринку став тербінафін [13, 14]. Уперше його синтезували в 1983 році спеціалісти компанії «Новартис» (Швейцарія). Механізм дії аліламінів полягає в блокуванні синтезу ергостеролу шляхом пригнічення ферменту сквален-2,3-епоксидази. Тербінафін активний щодо всіх патогенних для людини грибів, особливо — *Trichophyton rubrum*, *Malassezia* spp., міцеліальних форм *Candida* [12, 31]. Ця речовина добре проникає крізь гістогематичні бар'єри, розподіляється по тканинах і накопичується у високих концентраціях у шкірі (зокрема й у сальних залозах і волосяних фолікулах) та підшкірній клітковині. Має високу оніхотропність, причому швидкість дифузії тербінафіну перевищує швидкість росту нігтя. На другий день після прийому 250 мг концентрація в роговому шарі зростає в 10 разів, на дванадцятий день — в 70. При одноразовому нанесенні на шкіру 100 мкл крему на поверхню шкіри площею 30 см<sup>2</sup> у сечі виявляється 3,5% дози [1, 15, 21, 30, 42, 44]. Але надовго в тканинах, які містять кератин, препарат не затримується тому, що він має низьку кератинофільність.

Інший представник аліламінів, нафтифін, активний щодо дерматофітів, плісневих грибів *Aspergillus* та збудників споротрихозу, а також, що дуже важливо, має антибактеріальні властивості проти грам-позитивних та грамнегативних бактерій — збудників вторинних та мікст-інфекцій [15]. Порівняно з гризеофульвіном та азольними препаратами аліламіни забезпечують тривалішу ремісію (Б.Ж. Криб'єр, К. Поль, 2002) [13]. Серед місцевих побічних ефектів, які спричинюють аліламіни, можна назвати відчуття печіння і еритему після застосування гелю, крему, розчину; сухість (крем, розчин); запалення (крем, розчин); подразнення (крем); висипання і болючість при натискуванні (гель).

Таблиця 1. Схеми терапії системних мікозів за рекомендаціями IDSA (1999)

Збудник та форма захворювання	Препарати першого ряду	Альтернативні лікарські засоби	Примітки
<b><i>Aspergillus spp.</i></b> Аспергілома	Хірургічне лікування	Ітраконазол per os 400 мг/добу	Периопераційно — амфотерицин В
<b><i>Aspergillus spp.</i></b> Інвазивний легеневий аспергілоз або екстрапульмональний аспергілоз	Амфотерицин В внутрішньовенно 1,0—1,5 мг/кг на добу (доза на курс 30—40 мг/кг)	Ітраконазол per os 400 мг/добу	Ітраконазол менш ефективний при екстрапульмональній формі та імунodefіциті
<b><i>Blastomyces spp.</i></b> Тяжка генералізована інфекція	Амфотерицин В внутрішньовенно 0,5—1,0 мг/кг на добу		За стабілізації процесу можливий перехід на ітраконазол по 400 мг/добу; у разі залучення ЦНС — флуконазол внутрішньовенно 400 мг/добу
<b><i>Blastomyces spp.</i></b> Гострий легеневий бластомікоз	Ітраконазол per os 300—400 мг/добу	Флуконазол per os 400 мг/добу або кетоконазол per os 400—800 мг/добу	Тривалість лікування 6 міс. При тяжкій інфекції лікування починають з амфотерицину В (20—40 мг/кг на курс) з подальшою терапією ітраконазолом
<b><i>Candida spp.</i></b> Орофарингеальний кандидоз	Ністатин per os 500 000 ОД 3—4 рази на добу	Флуконазол per os 100 мг/добу або ітраконазол per os 200 мг/добу	Тривалість терапії 7—10 днів. При ВІЛ/СНІДі ефективніший флуконазол
<b><i>Candida spp.</i></b> Вагінальний кандидоз	Інтравагінально: клотримазол або міконазол, або ністатин (протягом 5—7 днів)	Флуконазол per os 150 мг/добу протягом 3 днів або ітраконазол per os 200 мг/добу протягом 3 днів, або кетоконазол per os 200 мг двічі на добу протягом 5—7 днів	За рецидивуючого перебігу: флуконазол, ітраконазол або кетоконазол per os в стандартній дозі протягом 2 тиж. Потім флуконазол per os 150 мг/тиж або кетоконазол per os 100 мг/добу
<b><i>Candida spp.</i></b> Кандидурія	Флуконазол per os 200 мг/добу протягом 7—14 днів	Амфотерицин В внутрішньовенно 0,5—0,7 мг/кг на добу або флуцитозин per os 100 мг/кг на добу протягом 3—7 днів, або амфотерицин В шляхом інстиляцій в сечовий міхур 50 мг/добу	Якщо є сечовий катетер, його слід видалити або замінити. Антимікотики показані при клінічно маніфестованих інфекціях сечових шляхів та при безсимптомному перебігу в разі нейтропенії, після трансплантації нирки, перед урологічними операціями
<b><i>Candida spp.</i></b> Менінгіт	Флуконазол внутрішньовенно 800 мг/добу	Амфотерицин В внутрішньовенно 1 мг/кг на добу + флуцитозин per os 100 мг/кг на добу	Можливе інтратекальне введення амфотерицину В
<b><i>Candida spp.</i></b> Перитоніт	Амфотерицин В 1 мг/кг на добу протягом 2 тижнів	Флуконазол внутрішньовенно 800 мг/добу протягом 2—3 тиж	Якщо є дренаж, його слід видалити або замінити
<b><i>Candida spp.</i></b> Сепсис	Флуконазол внутрішньовенно 400 мг/добу	Амфотерицин В внутрішньовенно 0,7—1 мг/кг на добу	Якщо є внутрішньовенний катетер, його слід видалити або замінити

Таблиця 1 (продовження)

Збудник та форма захворювання	Препарати першого ряду	Альтернативні лікарські засоби	Примітки
<i>Candida spp.</i> Езофагіт	Флуконазол per os 200—400 мг/добу	Ітраконазол per os 200 мг/добу або кетоконазол per os 200 мг двічі на добу, або амфотерицин В per os 0,3—0,5 мг/кг на добу	Тривалість терапії 2—3 тиж
<i>Candida spp.</i> Ендокардит	Амфотерицин В внутрішньовенно 0,5—1 мг/кг на добу + флуцитозин per os 100 мг/кг на добу	Флуконазол внутрішньовенно 400 мг/добу	Тривалість терапії 6 тиж і більше. Без раннього хірургічного лікування прогноз поганий
<i>Cryptococcus neoformans</i> Криптококоз без ураження ЦНС	Флуконазол внутрішньовенно або per os 200—400 мг/добу	Амфотерицин В внутрішньовенно 0,3—0,5 мг/кг на добу (на курс 2—3 г) + флуцитозин per os 100 мг/кг на добу, або ітраконазол per os 200 мг двічі на добу, або кетоконазол per os 200—800 мг/добу	
<i>Cryptococcus neoformans</i> Менінгіт	Амфотерицин В внутрішньовенно 0,7 мг/кг на добу) + флуцитозин per os 100 мг/кг на добу протягом 2 тиж, потім флуконазол per os 400 мг/добу протягом 8 тиж	Флуконазол внутрішньовенно або per os 400 мг/добу	
<i>Histoplasma capsulatum</i> Легеневий гістоплазмоз або дисемінований гістоплазмоз у хворих без ВІЛ/СНІДу та/або без ураження ЦНС	Ітраконазол per os 400 мг/добу	Кетоконазол per os 200—400 мг/добу або амфотерицин В внутрішньовенно 0,7—1 мг/кг на добу	Тривалість терапії 6—18 міс
<i>Histoplasma capsulatum</i> Дисемінований гістоплазмоз у хворих на ВІЛ/СНІД	Амфотерицин В внутрішньовенно 0,7—1 мг/кг на добу до стабілізації стану, потім ітраконазол per os 400 мг/добу	Ітраконазол per os 400 мг/добу	
<i>Histoplasma capsulatum</i> Дисемінований гістоплазмоз з ураженням ЦНС	Амфотерицин В внутрішньовенно 0,7—1 мг/кг на добу до стабілізації стану, потім флуконазол per os 800 мг/добу протягом 9—12 міс		Можливе інтратекальне введення амфотерицину В

Примітка. Флуцитозин в Україні нині не зареєстрований.

На думку В.Г. Коляденка, В.І. Степаненка (2001), порівняльну ефективність системних протигрибкових препаратів слід оцінювати з точки зору широти їхнього терапевтичного спектра дії, що дає змогу одночасно впливати на різні етіологічні поєднання збудників грибкових уражень [10]. Наприклад, ламі-

зил (тербінафін) ефективний при ураженнях дерматофітами. Окрім того, потрібно мати на увазі системні побічні ефекти тербінафіну, які виявляються у разі тривалого (3—6 міс і довше) застосування при оніхомікозах. До них належать диспептичні явища (дискомфорт і біль у животі, нудота, блювання, ді-

рея), іноді — випадки зміни і навіть втрати смакових відчуттів. Можливі кропивниця, резистентна до фармакотерапії, гранулоцитопенія, токсичний епідермальний некроліз і навіть летальний кінець. Автори не рекомендують призначати препарати тербінафіну при захворюваннях печінки та нирок, оскільки за тривалої терапії є великий ризик виникнення токсичного гепатиту. Інший популярний засіб нізорал (кетоконазол) має притаманні йому побічні ефекти: алопеція, зниження лібідо та імпотенція у чоловіків, аменорея у жінок. У 10% пацієнтів спостерігається підвищення печінкових трансаміназ, що потребує постійного контролю за рівнем печінкових ферментів у разі тривалого прийому цього препарату. Орунгал (ітраконазол), уперше синтезований в 1980 році спеціалістами бельгійської компанії «Янссен-Сілаг» [41], вирізняється однаково високою активністю щодо дерматофітів, дріжджоподібних та пліснявих грибів. Важливою особливістю його є те, що після припинення курсу лікування терапевтична концентрація препарату зберігається у нігтьових пластинках (завдяки високій кератинофільності) понад 9 міс, а в крові — лише кілька днів, що дає можливість проведення пульс-терапії. Вона передбачає призначення орунгалу протягом 7 днів з подальшою тритижневою перервою [37, 40, 45]. При оніхомікозі пальців рук призначають 2 курси пульс-терапії, при ураженні нігтів пальців ніг — 3 курси. За такої схеми лікування немає помітної дії на метаболізм стероїдів в організмі пацієнта, що можливо у разі тривалого (багатомісячного) прийому азольних препаратів. За даними інших авторів (Е.Г. Береговая, І.А. Ланкіна, Ю.А. Кривохацкая, 2002), пульс-терапія орунгалом також забезпечує виживання до 99,8% хворих на урогенітальний мікоз, спричинений грибами роду *Candida* [2].

В.Г. Коляденко та В.І. Степаненко (2001), узагальнюючи результати досліджень у рамках широкомасштабного проекту з активного виявлення і лікування грибкових захворювань (Ахілес-проект), констатували, що у разі змішаної етіології грибкового ураження нігтів (дерматофітами, дріжджоподібними та пліснявими грибами) або тільки дріжджоподібними, або пліснявими грибами, або їхньою асоціацією доцільно призначати орунгал (ітраконазол), а якщо його немає — нізорал (кетоконазол). Коли неможливо лабораторно точно встановити етіологію оніхомікозу, єдиним препаратом вибору автори вважають орунгал. Поява на фармацевтичному ринку України інших препаратів ітраконазолу (ізол, спорагал, ітрасін та ін.) розширює можливість їхнього використання завдяки меншій вартості, однак поки що не проведено багатоцентрових клінічних досліджень на статистичне підтвердження їхньої фармакотерапевтичної відповідності оригінальному препарату за ефективністю та безпечністю.

Важливий аспект терапії оніхомікозів — вік пацієнтів. Більшість авторів спостерігають переважання серед хворих на оніхомікози групи старших 60 років. В.А. Пирятинская та співавтори [29], П.А. Баткаев та співавтори [1], Я.Ф. Кутасевич, Т.В. Зимина [19] доводять, що в таких пацієнтів ефективна терапія ламізілом (тербінафіном). За їхніми даними, препарат доб-

ре переносять хворі на цукровий діабет, гіпертонічну хворобу та інші супутні з оніхомікозом захворювання. Ці ж автори вказують на додаткову перевагу цього засобу для зазначеної вище групи пацієнтів — прийом один раз на добу незалежно від їди, оскільки рН шлункового соку не впливає на всмоктування препарату. В.П. Федотов, І.В. Терханова [41] вважають, що у зв'язку із взаємодією з системою СYP ліпше призначати тербінафін літнім людям.

Важливими є також дані про взаємодію антимікотиків з системою цитохромів P450 (СYP). За Н.І. Katz [52], до групи субстратів СYP3A4 належать ітраконазол, кетоконазол, міконазол та частково флуконазол. Індуктор цього СYP — гризеофульвін, а інгібітори — ітраконазол, кетоконазол, міконазол та у високих дозах — флуконазол. Тербінафін є субстратом СYP2C9 та інгібітором СYP2D6. Інгібітори СYP2C9 — міконазол та флуконазол. Ці дані слід враховувати у разі застосування антимікотиків одночасно з іншими препаратами, залежними від СYP-системи. Так, наприклад, похідні сульфонілсечовини метаболізуються за допомогою цитохрому P450 2C та 3A. У зв'язку з цим спостерігалася гіпоглікемія у пацієнтів, що отримували азольну протигрибкову та супутню пероральну протидіабетичну терапію (толбутамід, глібенкламід або гліпізид) [48, 49, 51, 55].

Казахські автори Т.С. Кунакбиева, А.І. Бакатова та ін. [16] досліджували безпечність лікування орунгалом оніхомікозів з супутнім імунodefіцитом, зумовленим хронічними захворюваннями (ерозивний гастрит, езофагіт, дуоденіт, холецистит, гепатит, панкреатит, гемангіома печінки, цукровий діабет, бронхоектатична хвороба, ішемічна хвороба серця, варикозна хвороба нижніх кінцівок, вегетативно-судинні дисфункції, артеріальні гіпертензії, захворювання сечостатевої системи, дерматози). Було виявлено поліпшення окремих показників імунітету — відношення кілери/супресори, вмісту В-лімфоцитів, правлячої активності фагоцитів, бактерицидної активності сироватки крові. Н.Н. Свечникова [35] наводить аналогічні дані.

За М.І. Курдиным [17], серед хворих на оніхомікози, яких лікували орунгалом, гепатит реєструють з частотою 1:500 000, причому тільки на тлі постійного прийому препарату. Випадків розвитку токсичного гепатиту у разі пульс-терапії орунгалом у світовій літературі не описано. А.Р.М. Lavrijsen та співавтори, що спостерігали поодинокі випадки гепатиту на тлі постійного прийому орунгалу, зазначають: усі симптоми ураження печінки регресували самостійно за кілька тижнів. Захворювання печінки є абсолютним протипоказанням до призначення гризеофульвіну, ламізилу, нізоралу [10].

Важливе місце серед показань до призначення сучасних протигрибкових препаратів посідають поверхневі мікози. За даними російських авторів Т.М. Будумян, Е.О. Панова [3], при мікроспорії елімінація збудника досягається системним призначенням орунгалу за 2—4 тиж, ламізилу — за 8—9 тиж.

Як уже зазначалося, у зв'язку з пандемією ВІЛ/СНІДу та поширенням імунodefіцитних станів іншого генезу відчутно зростає захворюваність на системні мікози. Нині використовують амфотерицин В та препарати груп імідазолів та триазолів. Згід-

но з рекомендаціями Infectious Disease Society of America (IDSA) (1999) та сучасними даними [31, 36], лікування системних мікозів можна представити у вигляді зведеної таблиці (табл. 1).

Особливо поширені нині системні кандидози. Описано понад 100 видів дріжджоподібних грибів роду *Candida*, серед яких клінічне значення мають переважно *Candida albicans* (80—90%), *Candida (Torulopsis) glabrata* (5—10%), *Candida tropicalis* (3—5%), *Candida parapsilosis* (3—5%), *Candida krusei* (1—3%) та інші. Видова належність зумовлює особливості перебігу захворювань, що вони спричинюють, і це обов'язково слід враховувати, призначаючи лікування. Так, зокрема, *Torulopsis glabrata* зумовлює уrogenітальний кандидоз, який супроводжується бактеріальним вагінозом, частіше уражає пацієнтів, котрі застосовують спринцювання, страждають на цукровий діабет. На тлі лікування флуконазолом можливе виникнення стійких штамів цього гриба. *Candida krusei* також стійкі до флуконазолу; препарат посилює колонізацію *Candida krusei* з 17 до 40% і призводить до фунгемії.

Значну проблему для успішного лікування становлять тепер захворювання, спричинені грибоподіб-

ними мікроорганізмами царства хромовиків (*Chromista*), яких раніше відносили до царства грибів. Так, у 1989 році L. Ajello зі співавторами описали ураження, спричинені *Pythium insidiosum* з типу ооміцетів. Цей хромовик зумовлює тяжкі гнійні артрити, артеріїти судин нижніх кінцівок з розвитком гангрен, шкірні й підшкірні ушкодження, кератити й агресивні целюліти орбіти з поширеним глибоким ураженням тканин обличчя. Лікування хворих амфотерицином В, насиченими йодидами, не призвело до відчутних результатів. У деяких випадках ефективну дію дала, вірогідно, комбінація ітраконазолу з тербінафіном. У будь-якому разі, як вважають Д. Саттон, А. Тотергилл, М. Ринальди (2001), цей вид, так само, як інші патогенні хромовики, наприклад, представник типу гіфохітріоміцетів *Rhinosporidium seeberi*, надзвичайно агресивні і смертельно небезпечні збудники, які слід ретельно досліджувати для розроблення способів лікування спричинених ними інфекцій [11].

У табл. 2 наведено зведені дані щодо побічних ефектів найбільш застосовуваних системних антимікотиків.

Таблиця 2. Побічні ефекти системних антимікотиків

Побічний ефект	Амфотерицин В	Грізефульвін	Ністатин	Кетоконазол	Ітраконазол	Флуконазол	Міконазол	Флуцитозин	Тербінафін
Гарячка	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Диспептичні явища	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Гепатотоксичність	+	+	+	+	±	+	-	+	+
Головний біль	+	-	+	+	+	+	-	-	-
Розлади слуху й зору	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Неврологічні порушення	+	+	-	+	-	-	-	-	-
Нефротоксичність	+	-	-	+	-	-	-	+	+
Цистит	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Порушення функцій статевих органів	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Анемія	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Лейкопенія, агранулоцитоз	-	+	-	-	-	+	-	+	+
Тромбоцитопенія	+	-	-	-	-	+	-	+	-
Місцеві алергійні реакції та поява висипки	+	+	+	+	+	+	+	+	+

**Висновок**

Зважаючи на наведені вище дані, найдоцільнішими з точки зору ефективності та мінімальності побічних ефектів є протигрибкові препарати груп азолів та аліламінів. Безперечно, під час вибору препарату, його дозування та схеми прийому слід зважати на біологічний вид збудника (чи, частіше, склад асоціації збудників), клінічну форму захворювання та конкретну локалізацію уражень, ступінь їхньої тяжкості, вік пацієнта, наявність супутніх захворювань та терапію, яку проводять у зв'язку з ними. В нинішніх соціально-економічних умовах дуже важливо враховувати економічну доступність лікарських засобів, яка повинна адекватно корелювати з клінічною та мікробіологічною ефективністю. У зв'язку з цим потрібний як подальший пошук нових протигрибкових засобів з огляду на недоліки й побічні ефекти існуючих препаратів,

так і дослідження останніх з метою вироблення досконаліших схем їхнього застосування для зменшення небажаного впливу на організм пацієнта та максимально швидкого досягнення терапевтичного результату. Варто зазначити, що сучасні досягнення в цій галузі стосуються появи нових азолів. На 12 конгресі Європейської академії дерматології та венерології в Барселоні (15—18 жовтня 2003 року) Б. Піраціні (Італія) сповістив про появу незабаром таких препаратів для лікування мікозів, як воріконазол, равуконазол, посаконазол. Але складно прогнозувати їхню широку економічну доступність найближчим часом, тож треба продовжувати вивчати наявні системні антимікотики, зокрема ті, які можуть бути застосовані як при поверхневих мікозах, так і при системних оніхомікозах, ефективні щодо широкого спектра збудників та мають задовільне співвідношення ціна/якість.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Баткаев П.А., Корсунская И.М., Шапаренко М.В., Урлин М.В. Микозы стоп и онихомикозы — опыт лечения ламизолом (тербинафином) // Вестник дерматологии и венерологии.— 2000.— № 3.— С. 71—72.
2. Береговая Е.Г., Ланкина И.А., Кривохацкая Ю.А. Использование препарата орунгал в лечении урогенитального микоза // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии.— 2002.— № 3.— С. 54—56.
3. Бугумян Т.М., Панова Е.О. Этиология и лечение зооантропонозной микроспории // Российский журнал кожных и венерических болезней.— 2003.— № 6.— С. 33—35.
4. Бурова С.А., Бірюкова Н.Н. Застосування дифлюкану в мікології // Ліки.— 1998.— № 3.— С. 115—117.
5. Волянський Ю.Л., Васильев Н.В., Москаленко В.Ф. Некоторые особенности ВИЧ-инфекции в Украине и причины, их обуславливающие // Провизор.— 1998.— № 23.— С. 49—50.
6. Голота В., Макаренко Г. Диагностика и лечение вагинального кандидоза // Ліки України.— 2000.— № 6 (35).— С. 25.
7. Зимина Т.В. К вопросу о безопасности применения системных противогрибковых препаратов // Дерматовенерология, косметология, сексопатология.— 2000.— № 2 (3).— С. 12—15.
8. Ивлева А.А., Поплавко Р.М., Лешкова В.М., Гришкова Е.А. Медофлюкон (флуконазол) — последнее достижение в лечении микозов // Вестник дерматологии и венерологии.— 1997.— № 3.— С. 63—66.
9. Кисина В.И., Степанова Ж.В., Мирзабекова М.А., Курчавов В.А. Клинические особенности первичного и рецидивирующего урогенитального кандидоза у женщин и эффективность форкана в зависимости от видового состава Candida // Вестник дерматологии и венерологии.— 2002.— № 2.— С. 61—63.
10. Коляченко В.Г., Степаненко В.І. Плісеневі гриби — етіопатогенетичне значення у виникненні та розвитку мікозів. Міф чи реальність? Еволюція наукових досліджень // Український журнал дерматології, венерології, косметології.— 2001.— № 1.— С. 41—48.
11. Коляченко В.Г., Короленко В.В. Сучасні погляди на класифікацію мікроорганізмів — збудників шкірних та венеричних хвороб // Український журнал дерматології, венерології, косметології.— 2003.— № 3.— С. 7—11.
12. Кочемасова З.Н., Ефремова С.А., Набокова Ю.С. Микробиология.— М.: Медицина, 1984.— С. 338—342.
13. Крибьер Б.Ж. (Cribier В.Ј.), Поль К. (Paul С.) Долговременная эффективность противогрибковых препаратов при

- лечении онихомикоза стоп: критический обзор // Дерматология та венерология.— 2002.— № 3 (17).— С. 11—18.
14. Крижан Л. Флуконазол — FDA показания к применению и сравнение его эффективности с другими противогрибковыми антибиотиками // Slovacoforma-tevue.— 1998.— Vol. VIII, N 1.— P. 7—11.
15. Крылов Ю.Ф. (гл. ред.). РАС-Энциклопедия лекарств. М.: 2001, 1504 с.
16. Кунакбиева Т.С., Бакатова А.И., Фищук Е.В., Умарова С.К. Микозы стоп, онихомикозы. Эффективность и безопасность лечения итраконазолом больных с вторичными иммунодефицитами, обусловленными сопутствующей патологией // Российский журнал кожных и венерических болезней.— 2002.— № 2.— С. 52—54.
17. Курдина М.И. Лечение орунгалом онихомикозов у лиц с патологией гепатобилиарной системы // Росс. журн. кожных и венерических болезней.— 2003.— № 4.— С. 57—59.
18. Кутасевич Я.Ф., Зимина Т.В. Дифференцированная терапия как современный метод лечения больных онихомикозом // Дерматология та венерология.— 2002.— № 1.— С. 28—29.
19. Кутасевич Я.Ф., Зимина Т.В. Микозы стоп и онихомикозы у лиц пожилого и старческого возраста // Дерматология і венерология.— 2003.— № 3.— С. 29—31.
20. Лебедюк М.Н., Фучжи И.С., Запольский М.Э., Бойко В.И. Клинико-эпидемиологические особенности микроспории волосистой части головы у детей. Экзифин как препарат выбора при лечении этой патологии // Украинский журнал дерматології, венерології, косметології.— 2004.— № 1.— С. 43—45.
21. Лещенко В.М., Лещенко Г.М. Лечение онихомикозов ламизолом // Вестник дерматологии и венерологии.— 1998.— № 2.— С. 61—64.
22. Листопад А. Украинский рынок противогрибковых препаратов // Провизор.— 1999.— № 10.— С. 23—27.
23. Маргулич В. Паспорта мирового фармацевтического рынка // Еженедельник "Аптека".— 2002.— № 12.— С. 4—5.
24. Моцаренко Ю.Н., Верба Е.А., Глоба А.И. и др. Микозы стоп: профилактика и лечение. В поисках эффективной парадигмы // Украинский журнал дерматології, венерології, косметології.— 2004.— № 1.— С. 46—48.
25. Немченко А.С. Фармацевтическое ценообразование.— Харьков: фирма "Радар", 1999.— 290 с.
26. Нижераджэ Т.И., Чубенко А.В. Анализ состояния внедрения новых лекарственных средств в развитых странах в 1997 году // Провизор.— 1998.— № 23.— С. 12—14.
27. Новик Ф.К. Опыт применения орунгала для лечения онихомикоза стоп в пожилом и старческом возрасте // Вестник дерматологии и венерологии.— 2001.— № 6.— С. 50—51.



28. Перламутров Ю.Н., Ляпон А.О. Форкан в лечении кандидоза слизистой полости рта // Российский журнал кожных и венерических болезней.— 2003.— № 1.— С. 57—61.
29. Пирятинская В.А., Данилов С.И., Лалаева А.М. Ламизил (тербинафина гидрохлорид) — препарат выбора в лечении онихомикозов // Вестник дерматологии и венерологии.— 2000.— № 2.— С. 46—48.
30. Подани Б. Исследование надежности, эффективности и переносимости тербинафина при онихомикозе // Дерматология, венерология, косметология.— 2003.— № 3.— С. 28—30.
31. Покровский В.И., Поздеев О.К. (ред.) Медицинская микробиология.— М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999.— 1200 с.
32. Руденко А., Коваль Э., Полищук В., Заплавская Е. Онихомикозы в Украине // Ліки України.— 2000.— № 6 (35).— С. 22—24.
33. Руденко А., Коваль Э., Заплавская Е., Полищук В. Этиология онихомикозов у жителей Украины // Ліки України.— 2000.— № 10 (39).— С. 52—54.
34. Руденко А.В., Коваль Е.З., Заплавська О.О. Діагностика онихомікозів на сучасному етапі // Лабораторна діагностика.— 2001.— № 3.— С. 22—27.
35. Свечникова Н.Н. Особенности терапии онихомикозов у больных аллергодерматозами // Российский журнал кожных и венерических болезней.— 2002.— № 6.— С. 46—48.
36. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции.— М.: Бинном, 2004.— 252 с.
37. Сергеев Ю.В. Орунгал: рациональная терапия онихомикозов // Вестник дерматологии и венерологии.— 1997.— № 1.— С. 56—59.
38. Скрипкин Ю.К., Степанова Ж.В., Воробьева И.А. Результаты клинического изучения дифлюкана у больных онихомикозом // Вестник дерматологии и венерологии.— 2001.— № 2.— С. 63—65.
39. Справочник Видаль: лекарственные препараты в России.— М., АстраФармСервис: 2001.— 1536 с.
40. Федотов В.П., Привалов В.С. Пульс-терапия онихомикозов орунгалом // Дерматовенерология, косметология, сексопатология.— 1999.— № 2.— С. 149—151.
41. Федотов В.П., Терханова И.В. Эффективность и отдаленные результаты применения системных антимикотиков у больных онихомикозом // Дерматология та венерология.— 2002.— № 2.— С. 32—34.
42. Холл М. (Hall M.), Монка К. (Monka C.), Крапп П. (Krupp P.) Безопасность перорального тербинафина. Результаты постмаркетингового исследования 25 884 пациентов // Дерматология та венерология.— 2002.— № 4 (18).— С. 4—11.
43. Como Jackson A., Rharm. D., Dismukes William E. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy // The New England Journal of Medicine.— 1994.— N 4 (330).— P. 263—272.
44. Darkes M.J.M., Scott L.J., Goa K.L. Terbinafine (Lamisil®). Treatment of an onychomycosis for adult. The review // Am. J. Clin. Dermatol.— 2003.— N 4(1).— P. 693—719.
45. Del Rosso J.Q., Gupta A.K. Применение прерывистой терапии итраконазолом при поверхностных грибковых инфекциях: обзор и последние данные об "однонедельной" концепции // Грибкові захворювання нігтів — проблема загальномедична та соціальна.— 2001.— Т. 1.— С. 48—54.
46. Evans E.G., Sigurgeirsson B. Double blind, randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The L.I.O.N. Study Group // BMJ.— 1999.— N 318 (7190).— P. 1031—1035.
47. Finlay P.M., Richardson M.D., Robertson A.G. A comparative study of the efficacy of fluconazole and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumors // Br. J Oral Maxillofac Surg.— 1996.— Vol. 34.— P. 23—25.
48. Fournier J.P., Schneider S., Martinez P. et al. Hypoglycaemic coma in a patient treated with glipizide and fluconazole; a potential interaction // Therapie.— 1992.— N 47.— P. 446—447.
49. Gupta A.K., Katz H.I., Shear N.H. Drug interactions with itraconazole, fluconazole and terbinafine and their management // J. Am. Acad. Dermatol.— N 41.— P. 237—249.
50. Gupta A.K., Fleckman P., Baran R. Ciclopirox nail lacque topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis // J. Am. Acad. Dermatol.— 2000.— N 43.— P. 570—580.
51. Katz H.I. Systemic antifungal agents used to treat onychomycosis // J. Am. Acad. Dermatol.— 1998.— N 38.— P. 548—552.
52. Katz H.I. Риск лекарственных взаимодействий при применении современных системных противогрибковых препаратов // Дерматология та венерология.— 2003.— № 2.— С. 12—18.
53. Kotogyan A., Harmanyeri Gunes A.T. et al. Efficacy and safety of oral fluconazole in the treatment of patients with tinea corporis, cruris or pedis or cutaneous candidosis // Clin Drug Invest.— 1996.— V. 12.— P. 59—66.
54. Martin E., Parras P., Lozano M.C. In vitro susceptibility of 245 yeast isolates to amphotericin B, 5-fluorocytosine, ketokonazole, fluconazole and itraconazole // Chemotherapy.— 1992.— N 38 (5).— P. 335—339.
55. Petranyi G., Ryder N.S., Stuitz A. Allylamine derivatives: new class of synthetic antifungal agents inhibiting squalene epoxidase // Science.— 1984.— N 224.— P. 1239—1241.
56. Wingard J.R., Merz W.G., Rinaldi M.G. et al. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients // Antimicrob Agents Chemother.— 1993.— Vol. 37.— P. 1847—1849.

## ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ: СОВРЕМЕННОЕ И БУДУЩЕЕ

В.Г. Коляденко, В.В. Короленко, В.В. Бондур

Статья посвящена проблеме лечения грибковых инфекций с применением современных антимикотических препаратов. Обсуждаются возможные побочные эффекты наиболее используемых препаратов украинского фармацевтического рынка, приведены данные относительно их сравнительных характеристик. Рассмотрены существующие схемы медикаментозного лечения онихомикозов. Необходимо дальнейшее изучение результатов применения препаратов.

## ANTIFUNGAL MEDICINES: MODERN AND FUTURE

V.G. Kolyadenko, V.V. Korolenko, V.V. Bondur

The article is devoted to the problem of fungal infections treatment with applying modern antimycotic medicines. The possible side effects of the most used in the Ukrainian pharmaceutical market medicines are considered, data of their comparative characteristics is presented. The existent schemes of the onychomycoses treatment are considered. Further study of results of this perspective medicines using is necessary.