



ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗОВ

Среди современных методов лечения онихомикозов системная терапия занимает лидирующее положение. За более чем десятилетний срок, прошедший со времени появления пероральных антимикотиков нового поколения – триазолов и аллиламинов – был накоплен значительный опыт их применения при онихомикозе. Изучены и внедрены различные схемы монотерапии и комбинированной терапии, проведены крупномасштабные сравнительные исследования их эффективности.

Современная характеристика системной терапии онихомикозов в глазах многих дерматологов сводится к тому, что для этого показания существуют два препарата выбора – итраконазол («орунгал») и тербинафин («ламизил») [1, 2, 4]. Распространено убеждение, что данные препараты являются практически равноценными, взаимозаменяемыми и адекватными любой клинико-этиологической форме онихомикоза у любого пациента. Не разделяя это убеждение, мы вынуждены отметить, что в современной медицинской литературе нередко ведутся дискуссии между поклонниками того или иного антимикотика, имеющими опыт его применения при онихомикозе. В числе доводов, приводимых в пользу или против одного из противогрибковых средств, порой выступают не только их клиническая эффективность, спектр действия, или удобство назначения, но и такие факторы, как безопасность терапии, наличие побочных эффектов и возможное взаимодействие с другими препаратами. При этом подчас прощаются намерения для одного средства перечислить многие побочные и токсические эффекты, а для другого – привести лишь часть данных о его побочном действии и, тем самым, выставить его в более выгодном свете.

Настоящая работа представляет обзор современных данных по безопасности системной терапии онихомикозов. Она является продолжением наших публикаций [1, 4, 6], направленных против идеи существования «хороших» и «плохих» антимикотиков, за обоснованный и рациональный подход к терапевтическому выбору при онихомикозе.

СОВРЕМЕННЫЕ СХЕМЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗОВ

Из списка препаратов для лечения онихомикоза в наши дни практически исключены старые противогрибковые средства – кетоконазол и гризеофульвин. Именно они обуславливали значительное число побочных явлений, что было связано с неизбежностью длительного, многомесячного ежедневного лечения. Низкая эффективность и

А. Ю. Сергеев, О. Л. Иванов, Ю. В. Сергеев
Медицинский центр УД Президента РФ, кафедра кожных болезней ММА имени И. М. Сеченова, Москва

неприемлемый профиль безопасности этих антимикотиков в монотерапии освободили место препарата выбора при онихомикозе, ныне занимаемое «орунгалом» и «ламизилом». Третий из новых антимикотиков, флуконазол («дифлюкан»), все еще недостаточно внедрен и изучен как средство системной терапии онихомикозов. Не уточнены оптимальные дозировки и курсы монотерапии данным препаратом [14, 22], несмотря на успех его применения в комбинированной терапии [23].

В системной монотерапии онихомикозов «орунгал» назначают по схеме пульс-терапии (400 мг/сут в течение 1 недели одного или нескольких месяцев), а «ламизил» – по 250 мг/сут ежедневно. Общая продолжительность курса зависит от клинической картины онихомикоза и скорости роста ногтевой пластины, определяемой по индексу КИ-ОТОС [3]. Тем не менее, существуют стандартные рекомендации производителей препаратов для лечения онихомикозов кистей и стоп (табл. 1).

Новые схемы противогрибковой интермиттирующей (прерывистой) и пульс-терапии, нашедшие применение при онихомикозе, отличаются улучшенным профилем безопасности, поскольку в них контакт макроорганизма с препаратом, так называемое общее взаимодействие (total drug exposure), минимально. При сопоставлении общего профиля безопасности при укороченной и пульс-терапии было установлено, что побочные эффекты вынуждали отменить лечение в 2 раза реже при пульс-терапии, чем при укороченной терапии с использованием того же препарата (2,2% против 5%) [15].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И МЕТАБОЛИЗМ «ОРУНГАЛА» И «ЛАМИЗИЛА»

«Орунгал» и «ламизил» имеют много сходных фармакокинетических свойств. Они липофильны, не полностью всасываются в кишечнике, в крови находятся преимущественно в связанной с белками форме, накапливаются в тканях, подвергаются интенсивному метаболизму в печени и выводятся в измененной форме. Общие фармакокинетические свойства объясняют и некоторые общие побочные эффекты. Так, всасывание в пищеварительном тракте может осложняться диспепсическими явлениями: тошнотой, ощущением дискомфорта в животе, иногда болью, рвотой. Интенсивный метаболизм в печени предопределяет возможность гепатотоксических эффектов и взаимодействия с другими препаратами, и т.п.

Значимые в отношении риска побочного действия различия препаратов касаются путей метабо-

лизма в печени и выведения. Эти различия нередко используются в дискуссиях по поводу преимущества того или иного препарата. Так, нередко можно слышать утверждения о том, что, в отличие от азольных препаратов, «ламизил» никак не взаимодействует с цитохромами печени и потому не может вызывать ни гепатотоксичности, ни взаимодействия с другими препаратами при их совместном назначении. В то же время современные данные свидетельствуют не об отсутствии взаимодействия «ламизила» с ферментными системами печени, а о другом характере такого взаимодействия [11].

Окислительный метаболизм многих лекарственных средств в печени обеспечивается системой цитохрома P450. У этого гем-содержащего белка имеется (трехмерная структура белка представлена на рис. 1) множество изоформ, основными из которых и функционально активными являются CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 и CYP2C19. Одни препараты метаболизируются в печени с по-

данный антимикотик может подавлять метаболизм и на уровне изофермента CYP1A2 [16].

Биотрансформация в печени приводит к образованию метаболитов (не менее 15 у «ламизила» и около 30 у «орунгала»), выводящихся с мочой и калом. При этом метаболиты «ламизила» выводятся преимущественно с мочой (80% метаболитов), а «орунгала» – с калом (около 60%). Этим обусловлена необходимость коррекции дозы «ламизила» при почечной недостаточности.

Нежелательные явления, непосредственно связанные с фармакодинамическими характеристиками, т.е. воздействием на мишени в цепи биосинтеза эргостерола – ничтожны в связи с высокой избирательностью противогрибкового действия современных антимикотиков, на порядки превосходящей сродство к ферментам человека [10, 24].

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ «ОРУНГАЛОМ» И «ЛАМИЗИЛОМ»

Основными побочными явлениями при лечении

Таблица 1.
Характеристики схем системной терапии онихомикозов

Показатель	«Орунгал»	«Ламизил»
Схема	Пульс-терапия	Укороченная
Суточная доза	400 мг	250 мг
Доза на один прием	200 мг	250 мг
Режим назначения	1 неделя в месяц	Ежедневный
Интервал между циклами	3 недели	Нет
Стандартный курс при онихомикозе кистей (КИОТОС 6–9)	2 недели (2 цикла)	6 недель
Стандартный курс при онихомикозе стоп (КИОТОС 9–12)	3 недели (3 цикла)	12 недель

мощью какого-либо одного изофермента, другие проходят сразу через несколько из них. Некоторые препараты могут, даже не подвергаясь метаболизму с помощью определенного изофермента, подавлять или индуцировать его (рис. 1).

«Орунгал» и флуконазол являются субстратами для изофермента CYP3A4 и поэтому могут замедлять метаболизм других препаратов, метаболизирующихся по аналогичному пути. Однако, поскольку взаимодействие является конкурентным и зависит от дозы и периода взаимодействия препарата с ферментной системой, а изменения концентраций описаны только при продолжительной терапии, маловероятно, что пульс-терапия «орунгалом» или «дифлюканом» может привести к клинически значимому изменению концентраций других препаратов [16]. Флуконазол, помимо взаимодействия с CYP3A4, может подавлять изоформу CYP2C9.

«Ламизил», в отличие от азолов, не является субстратом для CYP3A4. Однако сравнительно недавно были описаны другие механизмы взаимодействия этого препарата с системой цитохрома P450. В частности, «ламизил» подавляет метаболизм субстратов изофермента CYP2D6, к которым относится не менее 30 лекарственных препаратов из разных групп [7]. Кроме того, лекарственные взаимодействия «ламизила» с кофеином, циметидином и теофиллином свидетельствуют о том, что

как «ламизилом», так и «орунгалом» являются расстройства со стороны пищеварительной системы (тошнота, дискомфорт в области желудка, иногда боли и рвота), головная боль и кожные сыпи (токсидермии). Редкими, но важными побочными явлениями являются гепатотоксичность, расстройства кроветворения и кровообращения, почечная недостаточность. Описаны и необычные побочные явления, ассоциируемые только с определенным препаратом.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ СО СТОРОНЫ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

При лечении «орунгалом» глубоких микозов основными побочными эффектами со стороны пищеварительного тракта являются тошнота (до 10%), рвота (до 5%), диарея (до 3%), дискомфорт и боль в животе (до 2%), снижение аппетита (1%) [10]. Эти данные были получены у больных, проходивших длительную ежедневную терапию высокими дозами препарата. В ряде публикаций приведенные цифры сопоставляются с частотой аналогичных побочных эффектов «ламизила». В то же время «орунгал» используется в лечении онихомикоза в меньших дозах циклами малой продолжительности (см. табл. 1). Соответственно сокращается и частота побочных явлений: тошнота – 3%, диарея – 1,3%, дискомфорт и боль в животе – 2,8%.

Основными гастроинтестинальными побочными эффектами при использовании «ламизила», по

данным всех работ, перечисленных в мета-анализе De Doncker и соавт., являются тошнота (4,5%), дискомфорт и боль в животе (3,6%) и диарея (2,2%). На последнем месте находятся изменения аппетита и диспепсические явления.

КОЖНЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Частота побочного действия в виде кожных реакций – лекарственной токсидермии по отчетам врачей представляется не совсем ясной. Так, в современных базах данных по побочным эффектам препаратов приводятся цифры от 1 до 9%. В базе данных ежегодно обновляемого каталога DERM («Справочное руководство по лекарственной токсидермии») наряду с общим показателем «сыпь» без обозначения ее характера содержатся отдельные нозологические формы (табл. 2).

При лечении «орунгалом» основным побочным эффектом со стороны кожи является зуд, с частотой встречаемости около 2,5%. Наиболее высокие

в одном из исследований составила 15 на 110 тыс. леченных, т.е. около 1:7300, что является довольно высоким показателем и ставит «ламизил» в один ряд с такими препаратами, как фенобарбитал и сульфаметоксазол [10]. Синдром Стивенса-Джонсона встречается с частотой около 1:350 тыс. леченных «ламизилом», а токсический эпидермальный некролиз – 1:700 тыс. (14 и 7 случаев из 5 млн. пролеченных, соответственно).

Как видно из табл. 2, кожное побочное действие «орунгала» и «ламизила» может проявляться одними и теми же распространенными типами токсидермий. Это обусловлено не какими-то особыми свойствами данных антимикотиков, а общими закономерностями встречаемости токсидермий при лечении любым препаратом. Для нас не представляет сомнения то, что при дальнейшем применении «орунгала» и «ламизила» будут описаны и другие варианты токсидермий, как это произошло с препаратами, дольше всех используемыми в ме-

Таблица 2.
Встречаемость разных токсидермий при лечении «орунгалом» и «ламизилом» (по данным DERM)
* сообщенная частота превышает 1%
** сообщенная частота превышает 2%

Реакция	«Орунгал»	«Ламизил»
Ангioneвротический отек	Известна	Известна
Кожный зуд	Известна**	Известна**
Крапивница	Известна	Известна*
Экзантематозная сыпь	Известна	Известна
Острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP)	Известна	Известна
Фиксированная токсидермия	Известна	Известна
Экзематоидные высыпания	Не известна	Известна
Фотодерматиты	Известна	Известна
Очаговая алопеция	Известна	Известна
Гингивит, стоматит, в т.ч. афтозный	Не известна	Известна
Васкулиты и пурпура	Известна	Не известна
Псориаз, в т.ч. пустулезный	Не известна	Известна
Эритродермия (l'homme rouge)	Не известна	Известна
Многоформная эритема	Известна	Известна
Синдром Стивенса-Джонсона	Известна	Известна
Токсический эпидермальный некролиз	Не известна	Известна

показатели, как по кожному зуду, так и вообще по токсидермии отмечаются у больных с иммунодефицитом, проходящих терапию «орунгалом» по поводу глубоких микозов [10]. Частота кожного зуда при лечении онихомикозов методом пульс-терапии не превышает 0,5% [12].

При лечении «ламизилом» основными побочными реакциями выступают кожный зуд (от 0,5% в ранних исследованиях до 2,8% по данным базы DERM) и крапивница (с частотой от 0,5 до 1%).

Однако большую озабоченность вызывают не эти распространенные явления, но более редкие и потенциально опасные для жизни синдромы из группы многоформной экссудативной эритемы, включая ее крайние и наиболее тяжелые формы. Частота встречаемости многоформной эритемы

дицинской практике. В то же время частота встречаемости отдельных форм токсидермии остается разной.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

Расстройства функции печени, проявляющиеся клинически или в измененных лабораторных показателях (ферменты, билирубин), могут сопровождать лечение и «орунгалом», и «ламизилом». По нашему мнению, утверждения о том, что гепатотоксичность характеризует исключительно азолы (нетокконазол, «орунгал» и флуконазол), не имеют под собой никакой основы. Вместе с тем, озабоченность врачей возможностью развития гепатотоксических реакций по опыту использования кетоконазола весьма велика и в специальном ис-

следовании превысила более 91%.

Средняя частота повышения трансаминаз печени при использовании «орунгала» по разным показаниям составляет около 5% [10]. Как и в случае с «ламизилом», большинство случаев представлено бессимптомным повышением ряда лабораторных показателей (трансаминазы, γ -глутамилтранспептидаза, билирубин, щелочная фосфатаза), проходящим самостоятельно или после окончания курса. Частота встречаемости данных эффектов зависит от дозы и продолжительности терапии. Так, анализируя встречаемость повышения биохимических проб печени при лечении онихомикозов, Del Rosso и соавт. (1999, [13]) выявили наименьшее значение при пульс-терапии «орунгалом» (рис. 2).

Изменения лабораторных показателей состояния печени отмечались уже в первых исследованиях с применением «ламизила» с частотой около 0,2% [18]. Отдельные случаи и группы случаев, описанные разными авторами, представляют в основ-

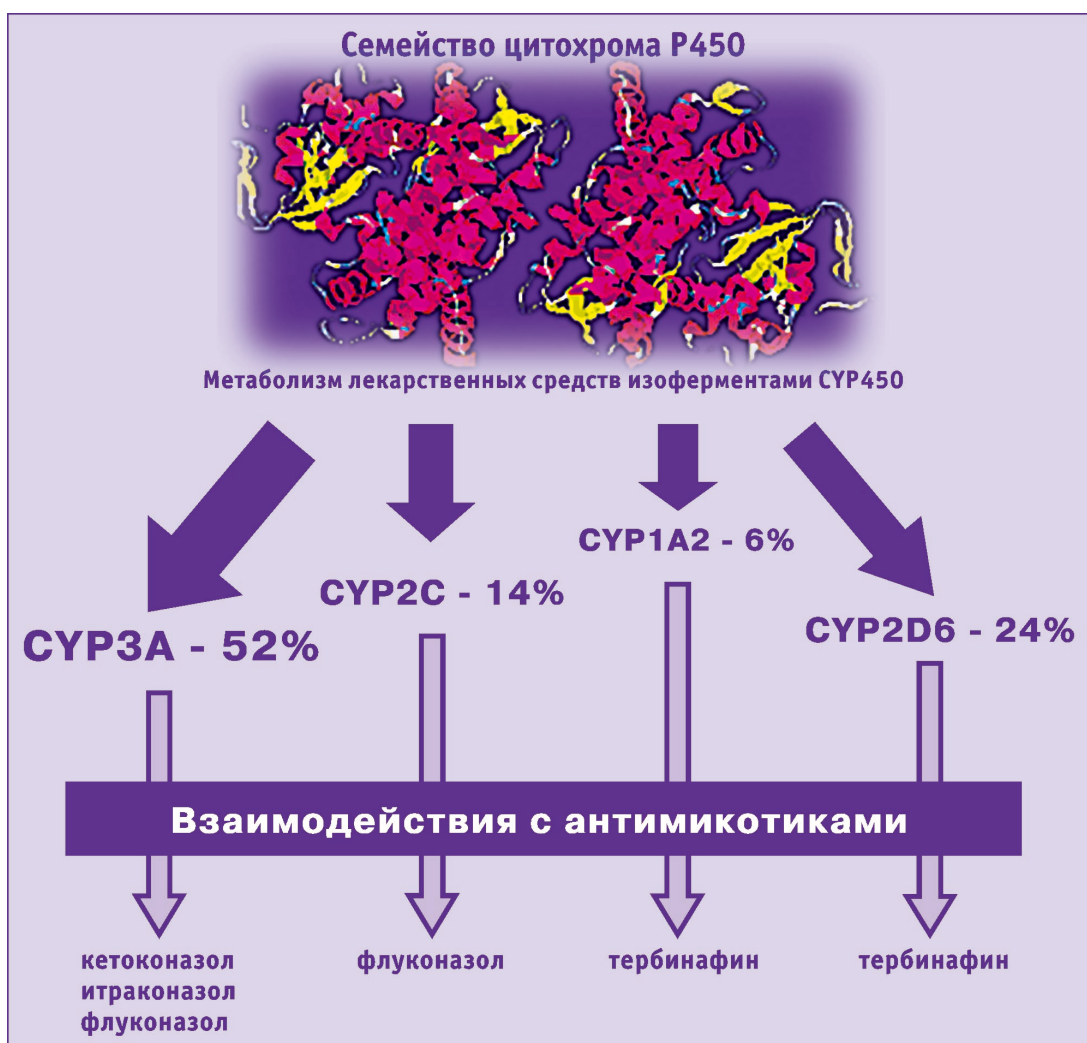
печени при лечении «ламизилом» составляет от 3,3 до 7% [10].

Гепатит, проявляющийся клиническими симптомами, встречается с частотой 1:500 тыс. получающих препарат для «орунгала» и 1:54-120 тыс. – для «ламизила» [13]. Как правило, это случаи идиосинкразии. При развитии манифестного гепатита средний срок появления симптомов для обоих препаратов составляет около 4 нед. Это налагает определенные обязательства на врача, заставляя его назначать дополнительное лабораторное обследование в течение указанного срока (табл. 4). Следует отметить, что под повышением ферментов печени имеется в виду изменения каких-либо биохимических проб более чем в 2 раза от принятых за норму.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

К неврологическому побочному действию «орунгала» и «ламизила» обычно относятся головная

Рисунок 1.
Цитохром P450,
метаболизм
лекарственных
препаратов его
изоферментами и
взаимодействие с
современными
антимикотиками



ном описания холестатического или смешанного холестатического и гепатоцеллюлярного гепатита (внутрипеченочный холестаза с повышением билирубина, иногда с желтухой и кожным зудом) [8]. Случаи печеночной недостаточности с летальным исходом или необходимостью пересадки печени отмечались у лиц с тяжелой сопутствующей патологией или заболеваниями печени (всего 16 таких случаев по данным FDA, в т.ч. 11 с летальным исходом). Общая частота повышения трансаминаз

боль и головокружение. Их частота при использовании «орунгала» составляют соответственно 3,8 и 1,7%. Общая частота неврологических побочных эффектов при лечении «ламизилом» достигает 5% [10], обуславливая половину вынужденных случаев отмены препарата [21]. При исследовании встречаемости головной боли при лечении онихомикозов было установлено, что при пульс-терапии «орунгалом» частота составляла 3,7%, при лечении «ламизилом» – 2,9%, а при назначении плацебо –

10% [12]. Другими отмеченными реакциями со стороны ЦНС являются: для «ламизила» – парестезии, а для «орунгала» – сонливость. Эти явления могут проходить во время лечения.

Помимо парестезий, для «ламизила» характерны редкие и довольно необычные эффекты, связанные с нарушением функции анализаторов. Так, при лечении «ламизилом» описаны выпадение обоняния (аносмия), извращение цветового восприятия (дисхроматопсия), изменение или стойкая потеря вкуса (дисгезия) [10]. Последний эффект отмечается очень многими авторами. Исчезновение или извращение вкуса (металлический или другой неприятный привкус), по последним данным, встречается у 1 – 3% больных, принимающих «ламизил».

Несмотря на то, что в медицинской литературе не имеется указаний на возможность аналогичных эффектов при использовании «орунгала», считаем нужным отметить, что мы наблюдали один слу-

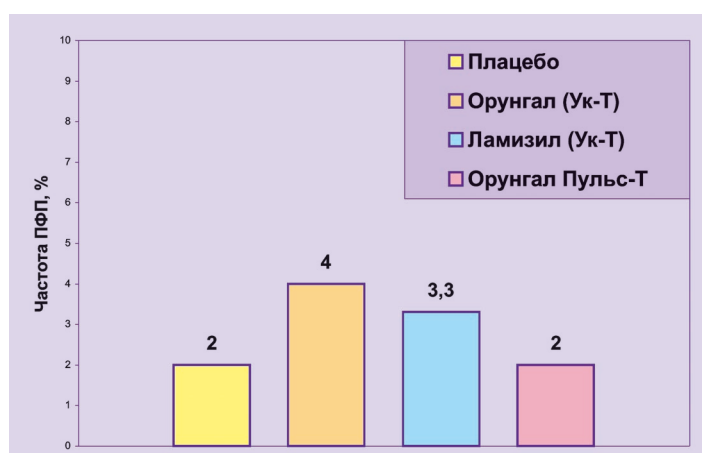


Рисунок 2.
Частота повышения ферментов печени (ПФП) при использовании плацебо, укороченной терапии (УК-Т) «орунгалом» и «ламизилом» и пульс-терапии (Пульс-Т) «орунгалом» (по Del Rosso et al., 1999)

чай изменения вкуса при использовании «орунгала» по поводу вагинального кандидоза.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Изменение состава форменных элементов крови встречаются при лечении и «орунгалом», и «ламизилом». Однако при использовании «ламизила» подобные реакции регистрировались чаще. В плацебо-контролируемых исследованиях однократное или повторное снижение абсолютного количества лимфоцитов крови (менее 1 тыс./мл) отмечалось у 1,7% леченных «ламизилом» пациентов [24]. В большинстве случаев изменения гемограммы не сопровождаются клиническими проявлениями и проходят после отмены препарата.

Изменения гемограммы, расцениваемые как тяжелые побочные реакции, встречаются примерно в 1 случае из 120 тыс. леченных «ламизилом» [13]. Выраженная нейтропения и агранулоцитоз отмечаются с частотой 1:400 тыс. принимающих «ламизилом», а тромбоцитопения – 1:200 тыс.

В связи с достаточно высокой частотой гематологических побочных реакций при использовании

«ламизила» в США рекомендуется проводить мониторинг гемограммы у всех больных с каким-либо иммунодефицитным состоянием, которым планируется назначать препарат на срок не менее 6 нед. Некоторые авторы настаивают на проведении подобного исследования для всех пациентов, получающих «ламизил» [13]

Согласно данным, приведенным в работе Amichai и соавт., (1998, [10]), у отдельных пациентов, получавших «орунгал» по разным показаниям, отмечалась тромбоцитопения. В литературе встречаются также указания на единичные случаи нейтропении.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

В работе Ahmad и соавт. (2001, [9]) приведены общие данные по нежелательным явлениям со стороны сердечно-сосудистой системы, зафиксированным во время лечения «орунгалом» (за рубежом данный препарат называется «споранокс») по разным показаниям. Основным нежелательным эффектом является застойная сердечная недостаточность. С учетом предоставляемых производителем препарата данных общая частота развития сердечной недостаточности при использовании препарата по всем показаниям (включая глубокие микозы) составляет около 1 на 1 млн. (0,001%) получавших препарат: 75 человек из 67 млн. в течение 12 лет, что не превышает частоты данного заболевания у населения в целом. Кроме того, средний возраст больных в работе Ahmad и соавт. превышал 55 лет и в большинстве случаев приходился на периоды наибольшего прироста заболеваемости у населения. Непосредственное действие на сердце (так называемый отрицательный инотропный эффект) было отмечено только у экспериментальных животных и добровольцев, принимавших внутривенную форму препарата, но не при использовании пероральной формы. Таким образом, высказывания о том, что подобные нежелательные эффекты должны сопровождать лечение «орунгалом» онихомикозов, представляются нам необидительными, даже с учетом рекомендаций FDA.

В крупном (25 тыс. пациентов) европейском исследовании эффективности и безопасности лечения поверхностных микозов «ламизилом» было зафиксировано 14 случаев расстройства сердечной деятельности (остановка сердца, трепетание и фибрилляция предсердий и желудочков, тахикардия), которые можно было ассоциировать с приемом препарата [18]. Согласно приведенным данным, частота побочного действия на сердце при лечении «ламизилом» составила 0,05%.

НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ

В базе данных Clinical Pharmacology Online упоминается альбуминурия, отмеченная у некоторых больных, получавших «орунгал». При этом не уточняются ни показания, по которым назначался препарат, ни его форма, ни исходное состояние пациентов.

Известны единичные случаи почечной недостаточности (протеинурия и повышение концентрации креатинина), развившейся во время лечения «ламизилом». В то же время лечение «ламизилом»

должно вестись осторожно при имеющейся недостаточности и сниженном клиренсе креатинина. У таких пациентов доза препарата должна быть снижена в соответствии с клиренсом. Описаны также случаи гематурии при лечении «ламизилом» [10].

Влияние на водно-электролитное равновесие и метаболизм

Повышенное содержание триглицеридов отмечалось при лечении глубоких микозов «орунгалом». Кроме того, при длительном лечении высокими дозами препарата отмечалась гипокалиемия.

Во время лечения «ламизилом» может происходить повышение концентрации триглицеридов и холестерина в крови [24]. В отдельных случаях было зарегистрировано как повышение, так снижение концентрации глюкозы.

Изменения гормонального профиля и половой функции

В отличие от имидазольных антимикотиков и, в частности, кетоконазола, «ламизил» не оказывает

Таблица 3.
Сравнительная частота побочных явлений при системной терапии онихомикозов
* меньший риск
** достоверно меньший риск ($p < 0,05$)

Показатель, %	«Орунгал»	«Ламизил»	Плацебо
Незначительные и умеренные явления (всего)	31	28*	
Серьезные/тяжелые явления (до 12 нед. лечения)	0,5**	1,8	1,6
Явления, вынудившие отменить препарат	3,4**	7,3	1,6
«Истинные» побочные явления	3,2*	4,4	1,1
Важные отклонения лабораторных показателей	5,0	5,0	
Побочные явления у пожилых пациентов	13**	32,3	
Наиболее частые явления (до 12 нед. лечения):			
тошнота	3,0*	4,5	4,2
диспепсия	1,6	1,6	2,1
боль в области живота	2,8*	3,6	0,5
диарея	1,3	2,2	4,7
головная боль	3,7	2,9*	10,0
Общая частота в прямом сравнении	13**	32	

влияния на содержание тестостерона и функцию надпочечников, даже в дозе 500 мг/сут [20]. Тем не менее, описаны случаи эректильной дисфункции и импотенции при лечении «ламизилом».

Лечение глубоких микозов высокими дозами «орунгала» (600 мг/сут) в ряде случаев приводило к снижению функции надпочечников. При длительном назначении 400 мг «орунгала» у нескольких больных отмечалась гинекомастия. Кроме того, были описаны и случаи снижения либидо и импотенции при нормальном уровне тестостерона [10].

Другие побочные эффекты

В отдельных случаях лечение «ламизилом» может сопровождаться изменениями хрусталика и сетчатки глаза. В одном из исследований эффективности и безопасности «ламизила» частота осложнений со стороны органа зрения достигала 0,05% [21]. При лечении «ламизилом» могут отмечаться артралгии и миалгии, с частотой до 04% и 0,2%, соответственно.

Миалгии были отмечены и в некоторых случаях лечения «орунгалом», в основном при глубоких микозах.

Оценка частоты нежелательных явлений при онихомикозе

«Орунгал» применяется в лечении глубоких микозов и выпускается в разных формах, в том числе и парентеральной. Лечение им глубоких микозов ведется заведомо более высокими дозами и по более продолжительным схемам (от 400 мг/сут ежедневно). Длительность иммунодефицитного состояния подчас заставляет назначать «орунгал» в течение многих месяцев. В лечении онихомикозов применяются меньшие дозы и короткие курсы. Различие в схемах терапии «орунгалом» обуславливает то, что побочные эффекты, описанные при лечении «орунгалом» вообще, включая глубокие микозы, могут не наблюдаться при пульс-терапии онихомикозов. Эффекты, зависящие от дозы препарата, будут встречаться с меньшей частотой, как это видно на примере нежелательных явлений со стороны пищеварительного тракта и изменения биохимических проб печени.

Профиль безопасности «ламизила» при системной терапии онихомикозов в целом такой же, как и при использовании данного препарата по другим показаниям. Подобное соотношение связано с тем, что «ламизил» широко используется только для лечения поверхностных микозов, а среди последних онихомикозы требуют самого продолжительного лечения с применением максимальных доз препарата. Вследствие этого в профиле безопасности «ламизила» при онихомикозе прослеживается иная картина, чем в случае с «орунгалом»: все побочные эффекты, описанные при использовании «ламизила» вообще, могут встречаться при лечении им онихомикозов.

Однако указанное различие, к сожалению, не всегда учитывается в работах, сопоставляющих эффективность и безопасность лечения «орунгалом» и «ламизилом». В некоторых из них сопоставляется даже частота побочных эффектов «ламизила» и «орунгала» в целом, хотя речь идет об их применении только при онихомикозе. Здесь следует отметить, что при оценке побочного действия при лечении «орунгалом» с учетом глубоких микозов нужно принимать во внимание исходное состояние больных. Последние, как правило, уже имеют целый ряд тяжелых фоновых заболеваний

и состояний, предрасполагающих к развитию глубокого микоза (в частности, выраженный иммунодефицит, агранулоцитоз, онкологические заболевания) и получают их терапию.

Анализируя вероятность развития побочного эффекта при лечении каким-либо препаратом, исследователи используют понятие непосредственного риска (attribute risk). Обычно данный показатель рассчитывается как разница между частотой развития данного эффекта при использовании исследуемого препарата и плацебо. Это обусловлено тем, что далеко не все нежелательные эффекты, регистрируемые во время лечения любым препаратом, действительно связаны с его применением: *post hoc non est propter hoc*. Так, одно из наиболее часто регистрируемых явлений при лечении онихомикозов – острая респираторная вирусная инфекция. Интересно, что ее частота при использовании антимикотика может быть как существенно ниже, чем у плацебо, так и выше [12].

Таблица 4.
Лабораторный контроль безопасности системной терапии онихомикозов

Мероприятия	«Орунгал»	«Ламизил»
Лабораторный контроль функции печени (АСТ, АЛТ, билирубин, γ-ГТ, ЩФ)		
контингент	Лица с заболеваниями печени в анамнезе	Все больные
периодичность	Перед началом лечения и после 2 пульса	Перед началом лечения и далее ежемесячно
Лабораторный контроль гемограммы (эритроциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты)		
контингент	Не проводится	Все больные
периодичность	–	Перед началом лечения и далее ежемесячно

Установление истинной частоты побочных явлений при лечении онихомикозов не всегда удается и вызывает расхождение в результатах разных исследователей. Так, в случае «ламизила» Haneke и соавт. ([19]) указывают на общую частоту в 44,4% при «истинной» в 11,4%, а Hall и соавт. ([18]) – соответственно на 10,5% и 5,9%. Несмотря на противоречия в сравнительной оценке побочного действия антимикотиков при онихомикозе, проведены мета-анализы разных исследований в этом направлении (табл. 3).

Как видно из табл. 3, оценка действительной частоты побочных явлений осложняется тем, что и эффекты, расцениваемые как серьезные, представляющие угрозу для здоровья, и явления, приводящие к отмене препарата, могут встречаться при использовании плацебо.

Те показатели, для которых у плацебо по табл. 3 частота выше, приведены в случаях, когда плацебо сравнивали с другим препаратом (например, частоты 4,5% у «ламизила» и 4,2% у плацебо в одном исследовании, тогда как у «орунгала» частота составила 3,0% в другом). Это свидетельствует и о расхождении результатов в исследованиях. Нам представляется очевидным, что истинную картину безопасности можно установить только в сравнительном исследовании с плацебо, в котором будет четко указано исходное состояние пациента.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗОВ

В монографии онихомикозы (1998) и позднее в пособии по системной терапии онихомикозов

(2000) нами были даны принципы безопасности лечения [3, 5]. Приводим их здесь в том же порядке с краткими комментариями.

1. Наименее опасными являются схемы пульс-терапии, прерывистые и укороченные

Преимущество в безопасности укороченных и пульсовых схем была доказана как для «орунгала», так и для «ламизила». Применение прерывистой или пульсовой схемы возможно с любым антимикотикам [3], однако наибольшей эффективностью отличается только схема пульс-терапии «орунгалом», ставшая общепринятой.

2. Назначение препарата должно быть обосновано с этиологических позиций. Если спектр действия препарата не включает выделенный возбудитель, не следует назначать его хотя бы и в больших дозах.

Нам представляется нецелесообразным назначение удвоенных доз «ламизила» для лечения дрожжевой и плесневой инфекции ногтей. Если

недоступен препарат широкого спектра действия – «орунгал», то возможно добавление местного антимикотика с заведомо широким спектром.

3. Срок лечения традиционными средствами можно сократить, применяя комбинированную терапию или прерывистую схему

Тем не менее, приемлемой эффективностью отличаются только новые препараты – «орунгал» и «ламизил».

4. Следует учитывать взаимодействие с другими препаратами

Механизмы взаимодействия отображены на рис. 1. Данные по взаимодействию постоянно обновляются и отражены в рекомендациях, прилагаемых к препаратам. Во внимание нужно принимать и исходное состояние больного, заставившее принимать сопутствующую терапию

5. Ни один из перечисленных системных препаратов не следует назначать пациентам с активными заболеваниями печени

Кроме того, следует собрать анамнез о состоянии печени: перенесенные ранее гепатиты, скрытый алкоголизм и др.

6. Ни один из перечисленных системных препаратов не следует назначать в периоды беременности и лактации

В данной работе мы намеренно не оставили раздела, посвященного безопасности лечения беременных или кормящих женщин. Онихомикоз – не тот случай, когда терапевтическая выгода может превысить риск для плода. Это же касается и применения «ламизила» вообще. Достоверных

данных (из исследований) по лечению указанными схемами беременных не имеется, вследствие чего системная терапия онихомикоза при беременности противопоказана. Поскольку все системные средства выводятся или могут выводиться с грудным молоком, их не следует назначать и в период лактации.

Обеспечение безопасности системной терапии онихомикоза во многом складывается из клинической оценки состояния больного до лечения. Желательно знать аллергологический анамнез пациента и, в частности, имевшие место ранее побочные эффекты при лечении какими-либо препаратами. В последнее время к списку состояний, которые следует учитывать при лечении антимикотиками, добавились сердечная недостаточность и заболевания сердца (и их терапия), что нашло отражение в рекомендациях по использованию препаратов [25].

Лабораторный мониторинг, т.е. регулярный контроль тех или иных показателей гемограммы или биохимических проб, на практике проводится редко. Тем не менее, существуют рекомендации по проведению лабораторного контроля безопасности при лечении системными антимикотиками (табл. 4).

Четких рекомендаций по контролю функции печени при пульс-терапии «орунгалом» и онихомикозов не имеется. Более того, во многих работах сообщается о том, что пульс-терапия «орунгалом» вообще не требует какого-либо лабораторного контроля [13]. Мы считаем, что исследование основных показателей состояния печени (АСТ, АЛТ и билирубин) следует выполнять перед началом лече-

ния, в идеале – у всех пациентов, подлежащих терапии «орунгалом». В повседневной практике такая возможность имеется не всегда. Однако исследование функции печени необходимо провести у больных с отягощенным анамнезом. При лечении «ламинилом» следует выполнять контроль функции печени и гемограммы у всех пациентов.

При использовании кетоконазола нами было отмечено, что назначение гепатопротекторов («эссенциале-форте», «легалон») предотвращает повышение биохимических маркеров функции печени [5]. Гепатопротекторы быстро возвращают повышенные показатели трансаминаз к их нормальным значениям уже в течение терапии. На этом основании мы можем рекомендовать аналогичную корригирующую терапию и при временном повышении функциональных проб печени на фоне лечения «ламинилом» или «орунгалом».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общность механизма действия и фармакокинетики обуславливает схожие побочные эффекты, наблюдающиеся при лечении современными системными антимикотиками «орунгалом» и «ламинилом». Несмотря на то, что истинная частота побочных явлений до настоящего времени не ясна, представляется очевидным, что оба препарата обладают приемлемым профилем безопасности. Серьезные побочные и токсические эффекты исключительно редки и носят случайный характер. Те нежелательные явления, которые встречаются чаще, можно предотвратить, соблюдая рекомендации по назначению препарата и правильно оценивая состояние больного до лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. Орунгал и ламизил: союзники или соперники? // Росс. Ж. Кожн. Вен. Бол. – 1998. – № 3. – С.44–47.
2. Рукавишников В.М. Сравнительная характеристика современных системных антимикотиков орунгала и ламизила. // Вестн. Дерматол. 1997. – № 6. – С.49–53.
3. Сергеев А.Ю. Системная терапия онихомикозов. (Пособие для врачей). – М.: 2000.
4. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л. Вопросы фармакокинетики и эффективности системной терапии онихомикозов. // Иммунопатол., аллергол., инфектол. – 2000. – № 2. С.62–68.
5. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы: грибковые инфекции ногтей. М.: Гэотар. – 1998.
6. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы и безопасность применения современных противогрибковых средств. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – № 2. – С. 20–25.
7. Abdel Rahman S., Gotschall R., Kauffman R., Leeder J., Kearns G. Investigation of terbinafine as a CYP2D6 inhibitor in vivo. // Clin. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol.65. – (№ 5). – P.465–472.
8. Agarwal K., Manas D., Hudson M. Terbinafine and fulminant hepatic failure. // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol.22. – P.1292–1293.
9. Ahmad S., Singer S., Leissa B. Congestive heart failure associated with itraconazole. // Lancet. – 2001. – Vol.357 (№ 9270). – P.1766–1767.
10. Amichai B., Grunwald M. Adverse drug reactions of the new oral antifungal agents – terbinafine, fluconazole, and itraconazole. // Int. J. Dermatol. – 1998. – Vol.37 (№ 6). – P.410–415.
11. Back T., Tija J. Azoles and allylamines: the clinical implication of interaction with cytochrome P450 enzymes. // J. Dermatol. Treatment. – 1990. – Vol.1 (Suppl.). – P.11–13.
12. De Doncker P., Gupta A., Del Rosso J., Daniel C., Rosen T. Safety of itraconazole pulse therapy for onychomycosis. An update. // Postgrad. Med. – 1999. – № 7 (Jul). – (Spec No.) – P.17–25.
13. Del Rosso J., Gupta A. K., Conte E. How to recognize and manage adverse reactions to oral antifungals. // Skin and ageing. – 1999. – № 5 (May). – P.48–56.
14. Drake L., Babel D., Stewart D., Rich P., Ling M. Once-weekly fluconazole (150, 300, or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the fingernail. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1998. – Vol.38 (№ 6). – Pt.2. – P.87–94.
15. Gupta A. K., Lambert J., Revuz J., Shear N. Update on the safety of itraconazole pulse therapy in onychomycosis and dermatomycoses. // Eur. J. Dermatol. – 2001. Vol.11. – P.6–10.
16. Gupta A., Katz I., Shear N. Drug interactions with itraconazole, fluconazole and terbinafine and their management. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – Vol.41. – P.237–49.
17. Gupta A., Lambert J., Revuz J., Shear N. Update on the safety of itraconazole pulse therapy in onychomycosis and dermatomycoses. // Eur. J. Dermatol. – 2001. – Vol.11. (№ 1). P.6–10.
18. Hall M., Monka C., Krupp P., O Sullivan D. Safety of oral terbinafine: results of a postmarketing surveillance study in 25,884 patients. // Arch. Dermatol. – 1997. – Vol.133 (№ 10). – P.1213–1219.
19. Haneke E., Tausch I., Brautigam M., Weidinger G., Welzel D. Short-duration treatment of fingernail dermatophytosis: a randomized, double-blind study with terbinafine and griseofulvin. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1995. – Vol.32 (№ 1). – P.72–77.
20. Nashan D., Knuth U., Weidinger G., Nieschlag E. The antimycotic drug terbinafine in contrast to ketoconazole lacks acute effects on the pituitary-testicular function of healthy men: a placebo-controlled double-blind trial. // Acta. Endocrinol. (Copenh.). – 1989. – Vol.120 (№ 5). – P.677–681.
21. O'Sullivan D., Needham C., Bangs A., Atkin K., Kendall F. Postmarketing surveillance of oral terbinafine in the UK: report of a large cohort study. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1996. Vol.42 (№ 5). – P. 559–565.
22. Rich P., Scher R., Breneman D., Savin R., Feingold D., et al. Pharmacokinetics of three doses of once-weekly fluconazole (150, 300, and 450 mg) in distal subungual onychomycosis of the toenail. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1998. – Vol.38 (№ 6). – Pt.2. – P.103–109.
23. Sergeev A. Pulsed combination therapy: the new option for onychomycosis. // Mycoses. – 2001. – Vol.6 (Suppl.). – P.100.
24. Suhonen R., Neuvonen P. The tolerability profile of terbinafine. // Rev. Contemp. Pharmacother. – 1997. – Vol.8. – P.373–386.
25. The safety of Sporanox capsules and Lamisil tablets for the treatment of onychomycosis. // FDA public health advisory. – 2001. – T01–22.