

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МИКОЛОГИИ**

**СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ОНИХОМИКОЗОВ**

**ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

Второе издание

**МОСКВА, 2007**

Автор:

А. Ю. Сергеев, д.м.н., профессор ММА имени И.М. Сеченова

Пособие посвящено одной из наиболее актуальных проблем современной дерматологии – лечению грибковых инфекций ногтей. В настоящей работе дается сравнительный анализ всех применяемых в настоящее время методик системной терапии онихомикозов. Приведены подробные рекомендации по назначению противогрибковых препаратов.

Пособие предназначено для дерматологов, микологов, врачей общей практики, фармацевтов.

Издано в Российской Федерации в рамках программы Национальной Академии Микологии

## **Введение**

Грибковые поражения ногтей (онихомикозы) относятся к наиболее распространенным заболеваниям человека. Они встречаются, по меньшей мере, у 5% взрослого населения, а среди лиц старше 60 лет – и до 30%. Почти каждое четвертое обращение к дерматологу уже вызвано этим заболеванием [5].

Грибковые инфекции ногтей остаются важной проблемой для здравоохранения не только потому, что они снижают «качество жизни» и социальную адаптацию больного. Онихомикозы представляют длительно существующий очаг грибковой инфекции и обильный источник для распространения инфекции на кожу больного. Больные онихомикозами – источник распространения инфекции как среди членов своих семей, так и в местах общего пользования, таких, как бани, общие душевые, бассейны, сауны. Кроме того, имеются данные о том, что грибы, вызывающие онихомикоз, могут вызывать сенсibilизацию организма, способствовать развитию или поддержанию аллергических и других заболеваний кожи, а также вырабатывают ряд токсических субстанций [6].

Поэтому задачей врача является скорейшая и полная элиминация возбудителя – патогенного гриба из ногтей и кожи пациентов.

## **Возбудители онихомикоза**

Онихомикозы могут быть вызваны как дерматофитами, так и другими плесневыми и дрожжевыми грибами. Безусловными лидерами по частоте встречаемости (свыше 80%) считаются дерматофиты, преимущественно *T. rubrum*. Однако поражения ногтей, вызванные грибами *Candida spp.*, встречаются у 5–10% больных и могут составлять до 40% случаев онихомикоза на руках. Недерматофитные плесени, такие как *Aspergillus spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.*, *Scytalidium spp.*, и некоторые другие могут вызывать, согласно нашим исследованиям и результатам общеевропейского проекта «Ахиллес», около 10–15% онихомикозов. Кроме того, плесневые «недерматофитные» грибы могут сопровождать дерматофитную инфекцию, и поражения ногтей имеют смешанную природу. Значение плесневых грибов как возбудителей онихомикоза, совсем недавно оспаривавшееся, в настоящее время доказано и более не вызывает сомнений.

Неоднородность этиологии онихомикозов помогает объяснить случаи неэффективности ряда противогрибковых средств, направленных только или преимущественно против дерматофитов. В практике отечественных дерматологов исследование на патогенные грибы обычно заканчивается микроскопическим исследованием, и истинная этиологическая структура онихомикоза при этом не всегда уточняется. Это может объяснять причину неэффективности многих противогрибковых средств, нередко назначаемых не по показаниям.

## **Виды этиотропной терапии**

В наши дни существует много средств и методов лечения онихомикозов. Но, несмотря на их количество и разнообразие, все они прямо или косвенно направлены на удаление этиологического агента, патогенного гриба, из пораженных ногтей. Этиотропная терапия – единственно эффективный подход к лечению грибковых инфекций ногтей. Этиотропное лечение онихомикозов бывает или местным (наружным), когда противогрибковый препарат наносят на пораженный ноготь, или системным, когда препарат назначают внутрь, и он попадает в ноготь через кровь.

Недостатком местной терапии является то, что при нанесении препарата на поверхность ногтя он не всегда достигает возбудителя, расположенного в ногтевом ложе, основной локализации возбудителя при наиболее распространенной дистальной форме, и тем более – в матриксе. Чтобы провести препарат к зараженному ногтевому ложу при явлениях гиперкератоза прибегают к вспомогательным средствам – кератолитикам, удалению ногтевой пластинки, чисткам ложа. Если затронут матрикс, лечение местными средствами заведомо неэффективно. Кроме того, местная терапия более трудоемка. При поражении многих или всех ногтей использование местных препаратов зачастую обречено на неудачу.

Системная терапия – самый эффективный и надежный подход к лечению онихомикозов. Преимущество системной терапии заключается в том, что с появлением высокоактивных и безопасных при назначении внутрь антимикотиков стало возможным доставлять эффективные противогрибковые концентрации во все пораженные отделы ногтя. Современные препараты для системной терапии онихомикозов позволяют повысить эффективность лечения до 80–90 %, что намного превосходит использовавшиеся ранее методы. Кроме того, современные методики делают лечение более быстрым, безопасным в плане побочных эффектов и приемлемым для пациента.

Новизна данной работы заключается в дифференцированном подходе к назначению системных антимикотиков в зависимости от этиологии, клинической формы, общего состояния пациента, наличия сопутствующих заболеваний. Рациональный, избирательный подход к лечению онихомикозов позволяет значительно повысить его эффективность.

### ***Клинические особенности и терапевтические подходы***

Для определения тактики лечения большую роль играет клиническая характеристика онихомикоза. В настоящее время распространена клиническая классификация онихомикозов, выделяющая три основные клинические формы онихомикоза: дистальный и латеральный подногтевой онихомикоз (1); поверхностный белый онихомикоз (2); проксимальный подногтевой онихомикоз (3). Имеются модификации, включающие эндоникс-онихомикоз, тотальную дистрофическую и другие клинические формы, принципиально не влияющие на выбор терапии.

Кроме того, как показано данными мировой литературы и нашими исследованиями, при выборе и определении длительности лечения необходимо учитывать выраженность подногтевого гиперкератоза при дистальной форме онихомикоза, а также степень вовлеченности ногтя, т. е. длине пораженной дистальной части ногтя от свободного края ( $1/3$ ,  $2/3$  ногтевой пластинки и тотальное поражение). Выраженный гиперкератоз препятствует как проведению местных средств к ногтевому ложу, так и поступлению системных средств через ложе в ногтевую пластинку. Длина поражения указывает на его давность и возможность вовлечения матрикса. Эти параметры – клиническая форма, длина пораженной части и степень гиперкератоза, были использованы при разработке индекса для клинической оценки онихомикозов КИОТОС.

### ***Индекс для клинической оценки онихомикоза (КИОТОС)***

Индекс представляет собой универсальную систему принятия терапевтических решений при онихомикозе. Каждой клинической форме онихомикоза,

длине пораженной части ногтя и степени подногтевого гиперкератоза соответствует балл единой трехбалльной шкалы градации (табл. 1).

**Таблица 1. Шкала для оценки клинических проявлений ониомикоза**

Оцениваемый параметр	Деления шкалы		
	1	2	3
Клиническая форма (f)	поверхностная	дистальная	проксимальная
Глубина поражения (d)	до 1/3	1/3–2/3	более 2/3
Степень гиперкератоза (h)	нет/до 1 мм	умеренный (1–2 мм)	выраженный (> 2 мм)

Глубина поражения и степень гиперкератоза оцениваются только при дистальной подногтевой форме ониомикоза. Расчет клинического индекса при дистальной форме ведется по формуле

$$КИ = \frac{d}{3} \times (f + h),$$

где КИ – клиническая часть индекса; d – число, соответствующее делению шкалы по параметру глубины поражения, а выражение d/3 – пораженной трети ногтевой пластинки, считая от ее свободного края; f – число, соответствующее делению шкалы по параметру клинической формы; h – число, соответствующее делению шкалы по параметру степени гиперкератоза.

При дистальной форме значения индекса находятся в диапазоне 1–5. Для удобства вычислений дробные значения округляются до целых.

При проксимальной подногтевой форме, начинающейся с поражения зоны матрикса и не сопровождающейся гиперкератозом, индекс принимает фиксированное значение, равное 3.

При поверхностной форме ониомикоза, когда поражаются только верхние слои ногтевой пластинки, нет угрозы вовлечения матрикса и подногтевого гиперкератоза, индекс также принимает фиксированное значение, равное 1 (единице).

Терапевтический подход вырабатывается соответственно значениям индекса (табл. 2).

**Таблица 2. Терапевтический подход, определяемый по клиническому индексу.**

Значение индекса	Клинические варианты, обуславливающие значение	Терапевтический подход
1	Поверхностная форма; Дистальная форма: поражение до 1/3 глубины с отсутствующим или умеренным гиперкератозом	Показана местная терапия
2	Дистальная форма: поражение до 1/3 глубины с выраженным или до 2/3 с отсутствующим или умеренным гиперкератозом	Показана местная терапия, однако ее успех может быть ограничен, зависит от скорости роста ногтя. Возможна системная терапия.
3	Проксимальная форма; Дистальная форма: поражение до 2/3 глубины с умеренным или выраженным, или более 2/3 с отсутствующим гиперкератозом	Показана системная терапия
4	Дистальная форма: поражение более 2/3 глубины с умеренным гиперкератозом	Показана системная терапия, однако ее успех может быть ограничен без удаления роговых масс
5	Дистальная форма: поражение более 2/3 глубины с выраженным гиперкератозом	Показана комбинированная терапия с назначением системного препарата и обязательным удалением ногтевой пластинки и чисткой лосжа

### **Показания к назначению системной терапии**

Таким образом, системная терапия онихомикозов возможна при значениях клинического индекса от 2, и необходима (показана) при значениях от 3 и выше. При использовании единого индекса КИОТОС системная монотерапия показана при значениях в диапазоне 3–16. Однако на выбор системной терапии могут оказывать влияние и другие факторы (табл. 3).

Например, согласно нашим наблюдениям и данным зарубежной литературы, сахарный диабет 2 типа и синдром диабетической стопы являются показаниями к назначению системных антимикотиков. Кроме того, наш опыт свидетельствует о том, что при Т клеточных иммунодефицитах, сопровождающихся рецидивирующим лабиальным герпесом, кандидозом полости рта, рецидивирующими гнойными блефаритами, отитами и синуситами, распространенный дерматофитный или кандидный онихомикоз – нередкое явление, как правило, поддающееся только системной или комбинированной терапии.

**Таблица 3. Факторы, влияющие на выбор системной терапии**

<b>Категория</b>	<b>Факторы</b>
Объективные клинические характеристики онихомикоза	Значения КИОТОС от 3 и выше
Течение заболевания	Поражение многих или всех ногтей Сочетание с распространенным поражением кожи и/или волос Длительное течение (более 3 лет)
Сопутствующие заболевания	Безуспешное лечение местными препаратами Сахарный диабет, включая синдром диабетической стопы
Особенности пациента	Признаки Т клеточного иммунодефицита Возраст старше 50 лет
Субъективные характеристики	Медленно растущие ногти Несогласие пациента на удаление ногтевой пластинки или длительную местную терапию

### **Системные противогрибковые препараты**

Системных антимикотиков всего восемь. Из них при лечении онихомикозов применялись пять: гризеофульвин, тербинафин, кетоконазол, флуконазол и итраконазол, а в настоящее время наиболее широко используются итраконазол и тербинафин. Все эти препараты предназначены для приема внутрь.

## Гризеофульвин

Противогрибковый антибиотик гризеофульвин – первый системный препарат для лечения дерматофитных инфекций – используется в лечении онихомикозов около 30 лет.

### Механизм действия

Гризеофульвин связывается с микротрубочками в ядрах грибковых клеток, возможно, за счет взаимодействия с димерами тубулина. В результате нарушается веретено деления, и митоз клетки останавливается на стадии метафазы. Таким образом, гризеофульвин оказывает фунгистатическое действие, препятствуя делению грибов. Кроме того, связываясь с микротрубочками цитоплазмы, гризеофульвин нарушает внутриклеточный транспорт различных веществ, в том числе и компонентов клеточной стенки.

Действие гризеофульвина на микротрубочки неспецифично. Ограниченность спектра определенными видами грибов объясняется тем, что проникновение гризеофульвина внутрь клетки обеспечивается специальной транспортной системой, имеющейся только у дерматофитов.

### Спектр действия

Спектр действия гризеофульвина включает только дерматофиты. МПК для них находится в пределах 0,1 – 5 мг/л.

### Фармакокинетика

Гризеофульвин не полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Всасывание улучшается при приеме с пищей. Для того чтобы улучшить всасывание, были разработаны микронизированные (мелкодисперсные) и ультрамикронизированные формы. Прием 500 мг гризеофульвина дает максимальные концентрации в 0,5–2,0 мг/л, что не всегда превышает МПК. Поэтому лечение онихомикозов обычно проводят дозами по 1000 мг в сутки.

В крови гризеофульвин частично связывается с белками плазмы. Метаболизм осуществляется в печени, более трети препарата выводится с калом.

Хотя гризеофульвин – липофильное вещество, способное накапливаться в тканях, сродство к кератину у него довольно низкое. Через 48–72 ч. после отмены препарата его уже не обнаруживают в роговом слое. Поэтому лечение онихомикозов гризеофульвином проводят постоянно, до отрастания здоровой ногтевой пластинки. В целом кинетика гризеофульвина в ногте мало исследована.

### Лекарственные формы

Гризеофульвин для приема внутрь выпускается в таблетках и в форме пероральной суспензии. Таблетки содержат 125 или 500 мг гризеофульвина, в упаковку входит 25 или 1000 таблеток по 125 мг, 25 или 250 таблеток по 500 мг. На 1 мл суспензии приходится 0,1 г гризеофульвина.

Формы с улучшенным всасыванием включают микронизированный гризеофульвин (гризеофульвин форте), выпускаемый в таблетках по 125, 250 или 500 мг и ультрамикронизированный гризеофульвин (таблетки по 125 мг). В последние десятилетия наиболее широко применяются микронизированные формы.

### Способ назначения

Доза гризеофульвина подбирается в зависимости от возраста и массы тела пациента. Взрослая суточная доза при лечении микронизированной формой гризеофульвина при онихомикозе составляет от 500 до 1000 мг (в 2–4 приема), назначают не менее 10 мг / кг массы тела. Продолжительность лечения состав-

ляет: при поражении ногтей на руках около 4–6 мес., а на ногах от 9 до 12, иногда до 18 мес.

Для детей с массой тела менее 25 кг суточную дозу назначают из расчета 10 мг / кг (или в два приема по 5 мг/кг), или 125–250 мг в сут.; детям с массой более 25 кг дают 250–500 мг в сут. В целом не рекомендуется назначать гризеофульвин для лечения онихомикозов у детей.

При лечении ультрамикронизированным гризеофульвином дозу снижают на треть и даже вполовину.

#### **Лекарственные взаимодействия**

При назначении гризеофульвина с другими препаратами следует учитывать их возможное взаимодействие. Барбитураты снижают всасывание гризеофульвина. Гризеофульвин ослабляет действие непрямых антикоагулянтов, снижает концентрации циклоспорина. Следует помнить, что гризеофульвин может значительно ослаблять действие гормональных контрацептивов.

#### **Побочные эффекты**

Наиболее распространенные побочные эффекты, наблюдаемые при приеме гризеофульвина, включают тошноту, иногда рвоту, ощущение дискомфорта в эпигастрии, головную боль и головокружение. Кроме того, гризеофульвин обладает фотосенсибилизирующим свойством. К токсическим эффектам относят действие на печень, а также редкие случаи агранулоцитоза. Гризеофульвин не назначают беременным и кормящим матерям.

## Тербинафин

Тербинафин – синтетический препарат из класса аллиламинов – используется в терапии онихомикозов с начала 90х годов.

### Механизм действия

Тербинафин подавляет синтез эргостерина, составляющего мембрану грибов, за счет действия на фермент сквален-эпоксидазу, контролирующей образование одного из ранних предшественников эргостерина. В результате содержание эргостерина снижается, но повышается содержание сквалена. Фунгистатический эффект тербинафина связан именно с угнетением синтеза мембраны из-за нехватки эргостерина. Кроме того, тербинафин проявляет выраженный фунгицидный эффект (по крайней мере, *in vitro*), точный механизм которого не выяснен. Гибель грибов может наступать в результате полного угнетения синтеза эргостерина, но, вероятнее всего, это происходит за счет накопления больших количеств сквалена, разрушающих мембрану грибов. Возможно также, что расстройство синтеза эргостерина приводит к нарушению синтеза хитина, основы клеточной стенки плесневых грибов. Фунгицидный эффект возникает при меньшей концентрации тербинафина, чем требуется для полного угнетения синтеза эргостерина.

### Спектр действия

Спектр действия тербинафина включает дерматофиты, средняя МПК для них не превышает 0,06 мг/л. Кроме того, *in vitro* тербинафин действует на многие другие плесневые грибы. Эффективность тербинафина при недерматофитных плесневых инфекциях неизвестна. Дрожжевые грибы, в частности, *Candida albicans*, устойчивы к тербинафину, с МПК около 128 мг/л.

### Фармакокинетика

Тербинафин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, в течение 2 ч абсорбируется более 70 % препарата. Прием одной 250 мг дозы препарата приводит к созданию плазменной концентрации, достигающей 0,9 мкг/мл. Равновесные концентрации достигаются в течение 10–14 дней от начала лечения.

Более 90 % препарата связываются белками плазмы. Тербинафин распределяется в разных тканях организма, объем распределения у здоровых составляет более 200 л.

Выраженная липофильность тербинафина объясняет его накопление в жировой ткани и медленное высвобождение из нее, обуславливающее медленное выведение. Элиминация препарата трехфазная, после отмены препарата низкие концентрации сохраняются в плазме до 6, а при 12-недельном курсе лечения – и до 12 нед.

Тербинафин подвергается активной биотрансформации в печени, описано 15 его неактивных метаболитов. До 80 % метаболитов выводится с мочой. Общий клиренс снижается при заболеваниях печени и почек. В связи с этим при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин рекомендуется коррекция дозы.

Тербинафин появляется в дистальных частях ногтевой пластинки в течение 3–18 (в среднем 7,8) нед. с начала лечения. Более поздние данные говорят о том, что у свободного края ногтя препарат можно обнаружить уже через 1–2 нед (табл. 1). Согласно одним данным, концентрации тербинафина в ногте не повышаются в ходе лечения. Равновесные концентрации тербинафина в ногте составляют 250–550 нг/г. Согласно другим данным, концентрации препарата возрастают, на 18 неделе с начала 12-недельного курса достигая 1010 нг/г, 6-

недельного – 520 нг/г. Исследования продолжительности пребывания тербинафина в ногте также дают переменные результаты. Ранние работы Finlay и соавт. показали, что максимальные концентрации тербинафина в ногте определяются на 12 неделе с начала лечения, а после его отмены препарат обнаруживается в дистальных отделах ногтя не дольше 4–8 нед. Последние данные, тем не менее, указывают на постепенное повышение концентраций и сохранение препарата в ногте до 9 мес. Концентрации тербинафина (190–280 нг/г), превышающие МПК для дерматофитов, сохраняются в ногте до 6 мес. после отмены. Способность тербинафина накапливаться и сохраняться в ногте позволила разработать схему укороченной терапии, наиболее распространенную в настоящее время.

### **Лекарственные формы**

Тербинафина гидрохлорид («ламизил») для приема внутрь выпускается в таблетках по 125 и 250 мг. Одна упаковка содержит 14 или 28 таблеток.

### **Способ назначения**

При лечении онихомикозов, вызванных дерматофитами, тербинафин применяют в дозе 250 мг в сутки. В последние годы тербинафин назначается короткими курсами: при инфекциях ногтей на руках на срок 6 нед. (полтора месяца), при инфекциях ногтей на ногах на срок 12 нед. (3 мес.).

Детские дозы составляют: при массе тела до 20 кг 62,25 мг (половина 125 мг таблетки), до 40 кг 125 мг, более 40 кг полная доза. Опыт лечения детей тербинафином ограничен.

### **Лекарственные взаимодействия**

При назначении тербинафина следует учитывать его возможное взаимодействие с препаратами, метаболизируемыми печенью. Рифампицин снижает, а циметидин и терфенадин повышают концентрации тербинафина.

### **Побочные эффекты**

Наиболее распространенные побочные эффекты при лечении тербинафином включают тошноту, ощущение переполнения или боль в животе, иногда снижение аппетита. Описаны потеря или изменения вкуса во время лечения. Помимо диспепсических явлений, при лечении тербинафином может развиваться крапивница. Токсические эффекты – гепатотоксичность, агранулоцитоз, повреждения органа зрения и некоторые другие встречаются очень редко. Не следует назначать тербинафин лицам с заболеваниями печени. При почечной недостаточности следует снизить дозу тербинафина в половину, если клиренс креатинина превышает 50 мл / мин.

Тербинафин не назначают беременным и кормящим матерям.

## Кетоконазол

Синтетический препарат из класса азолов, кетоконазол стал применяться в лечении микозов с конца семидесятых годов.

### Механизм действия

Основным механизмом действия кетоконазола является общий для всех препаратов группы азолов эффект подавления фермента  $14\alpha$  - деметилазы, зависящего от системы цитохрома P - 450.  $14\alpha$  - деметилаза контролирует одну из стадий превращения ланостерина в эргостерин, основной компонент мембраны грибов. Нарушение синтеза мембраны лежит в основе фунгистатического действия кетоконазола. При очень высоких концентрациях препарата, редко достигаемых при лечении, тяжелые повреждения мембраны дают фунгицидный эффект. В значительно меньшей степени кетоконазол угнетает цитохром P450 - зависимый синтез стероидов в организме человека.

Другим механизмом действия кетоконазола считают угнетение тканевого дыхания на уровне цитохром C оксидазы. Кроме того, нарушенная деятельность мембранных ферментов приводит к подавлению синтеза хитина клеточной стенки.

### Спектр действия

Кетоконазол имеет широкий спектр действия. Средняя МПК для дерматофитов составляет около 0,1 – 0,2 мг/л, для *Candida albicans* – около 0,5 мг/л. Многие плесневые грибы – возбудители недерматофитного онихомикоза – устойчивы к кетоконазолу.

### Фармакокинетика

Кетоконазол не полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Всасывание идет хуже при сниженной кислотности, улучшается при приеме с пищей. Прием 200 мг кетоконазола приводит к образованию максимальной концентрации в плазме около 3 мг/л, прием 400 мг – 5–6 мг/л. Эти концентрации превышают МПК для чувствительных возбудителей.

В крови кетоконазол почти полностью связывается с белками плазмы. Кетоконазол интенсивно метаболизируется в печени. Метаболиты неактивны, большая часть их выводится с калом.

Кетоконазол отличается высоким сродством к кератину. В ногти препарат попадает через матрикс и ногтевое ложе, его можно обнаружить на 11-й день с начала лечения. Хотя кетоконазол, по-видимому, задерживается в ногте на некоторое время после прекращения лечения, кинетика препарата в ногте исследована недостаточно.

### Лекарственные формы

Кетоконазол («низорал») для приема внутрь выпускается в таблетках по 200 мг, в упаковку входит 10, 20 или 30 таблеток.

### Способ назначения

При онихомикозах кетоконазол назначают в суточной дозе 200 мг. Препарат лучше принимать во время еды. Продолжительность лечения составляет 4–6 мес. при онихомикозах кистей, и 8–12 мес. при онихомикозах стоп.

Детям с массой тела от 15 до 30 кг кетоконазол назначают по 100 мг (полтаблетки). Детям с большей массой тела дают полную дозу. В целом не следует применять кетоконазол для лечения онихомикозов у детей.

### Лекарственные взаимодействия

При назначении кетоконазола следует учитывать его возможное взаимодействие со многими препаратами. Антациды и средства, снижающие желудоч-

ную секрецию, препятствуют всасыванию кетоконазола. Кетоконазол продлевает период полужизни антигистаминных средств: терфенадина и астемизола, цизаприда; совместное использование этих препаратов может привести к развитию аритмии. Кетоконазол продлевает период полужизни мидазолама и триазолама, циклоспорина и потенцирует эффект непрямых антикоагулянтов. Концентрации самого кетоконазола снижаются при его назначении с рифампицином и изониазидом, изменяются при использовании с фенитоином.

### **Побочные эффекты**

Распространенные побочные эффекты кетоконазола включают тошноту, реже рвоту, снижение аппетита. Принимая препарат во время еды или на ночь, можно избежать этих явлений.

Основным токсическим эффектом кетоконазола является его действие на печень. Повышение печеночных трансаминаз в ходе лечения наблюдают у 5 – 10 % больных, принимающих кетоконазол. Если эти явления становятся постоянными или усиливаются, препарат надо отменить. Тяжелые повреждения печени встречаются редко, но при длительном лечении онихомикоза их вероятность увеличивается. Влияние кетоконазола на метаболизм стероидов в организме человека может проявляться изменениями уровней холестерина и стероидных гормонов в крови, но клинически эти изменения никак не проявляются.

Не следует назначать кетоконазол беременным и кормящим матерям.

## Итраконазол

Итраконазол – синтетический препарат из класса азолов – стал использоваться в лечении онихомикозов с начала девяностых годов.

### Механизм действия

Как и другие препараты из группы азолов, итраконазол угнетает синтез эргостерина за счет действия на зависимый от системы цитохрома P450 фермент 14 $\alpha$ -деметилазу. Нарушение образования эргостерина, формирующего мембрану гриба, проявляется как фунгистатический эффект. Фунгицидный эффект итраконазола, по-видимому, не связан с нехваткой эргостерина. Итраконазол действует на зависимые от цитохрома P450 реакции гораздо специфичнее, чем производные имидазола, например кетоконазол. Поэтому в терапевтических дозах итраконазол не оказывает заметного влияния на метаболизм стероидов человека.

### Спектр действия

Спектр действия итраконазола самый широкий среди всех противогрибковых средств для приема внутрь. В спектр действия входят дерматофиты (со средней МПК около 0,1 мг/л), разные виды *Candida* (с МПК в пределах 0,1–1 мг/л), и многие плесневые грибы, встречающиеся при онихомикозах.

### Фармакокинетика

Итраконазол, при соблюдении рекомендаций по его приему, почти полностью (90–100 %) абсорбируется в кишечнике. После однократного приема 100 мг препарата пиковые концентрации составляют 127 нг/мл, 200 мг – 272 нг/мл. Использование 200 мг два раза в день по схеме пульс-терапии приводит к созданию пиковых концентраций (в среднем) 1,2 мкг/мл.

Почти все количество введенного препарата связывается с белками плазмы. Липофильность итраконазола и тербинафина объясняет сходство параметров распределения этих препаратов в тканях. Концентрации итраконазола в тканях костей, легких и печени в 3 раза превышают плазменную.

Итраконазол подвергается значительной (до 85 %) первичной биотрансформации в печени. Основной из более чем 30 его метаболитов, гидроксиитраконазол, является активным, с выраженным противогрибковым действием. Его концентрации в плазме превосходят концентрации итраконазола.

С мочой выводится не более 40 % метаболитов итраконазола, в связи с этим коррекция дозы при заболеваниях почек не требуется. Период полувыведения при повторном дозировании составляет 30–40 ч.

Итраконазол появляется в дистальных частях ногтевой пластинки в течение недели с начала лечения. Концентрации препарата в ногте повышаются в ходе лечения. При повышении дозы итраконазола наблюдается логарифмический рост концентраций в ногте. Так, при повышении дозы со 100 до 200 мг/сут концентрации итраконазола в ногте вырастают в 10 раз. Попав в ноготь, итраконазол остается в нем и не возвращается в кровоток.

Эти свойства препарата позволили разработать схему пульс-терапии, когда итраконазол назначают не постоянно, а только в одну неделю месяца (табл. 2). Используется доза в 400 мг препарата (200 мг дважды в день), назначаемая в течение 2 недель для лечения онихомикозов кистей и 3 недель – для лечения онихомикозов стоп, с трехнедельным интервалом между каждой неделей лечения.

При продолжительном назначении 200 мг итраконазола в течение 3 мес. его концентрации в ногтях стоп достигают порядка 1000 нг/г на 2 месяц после

отмены препарата и остаются высокими (в среднем, 670 нг/г) в течение 6 мес, а с 10 месяца уже не определяются. В схеме пульс-терапии на 11 месяц с начала лечения концентрации в ногтях стоп составляют 186 нг/г при 3-пульсовом курсе, а при 4-пульсовом курсе на 13 месяц они составляют 165 нг/г. Эти концентрации превышают МПК основных возбудителей и поэтому могут считаться терапевтическими.

Изучение содержания итраконазола в разных отделах ногтя показало, что препарат накапливается в ногтевом ложе и гиперкератотических массах даже лучше, почти в 2 раза интенсивнее, чем в дистальных частях ногтевой пластинки. Накопление итраконазола в основном очаге инфекции, каким является подногтевая зона, считается одной из составляющих эффективного лечения этим препаратом.

Концентрации итраконазола в плазме крови при пульс-терапии начинают падать после отмены препарата и к началу следующего пульса становятся практически незаметными. Феномен сохранения высоких концентраций в ногте при падении их в крови в настоящее время склонны рассматривать как предпосылку безопасности лечения итраконазолом. Время и интенсивность контакта препарата с макроорганизмом сокращаются (в 3 раза по показателю AUC), тогда как интенсивность контакта с микроорганизмами-возбудителями онихомикоза остается неизменной или возрастает.

### **Лекарственные формы**

Итраконазол («орунгал», «итраконазол-ратиофарм») для приема внутрь выпускается в капсулах, содержащих 100 мг препарата. В упаковку входит 4, 14 или 15 капсул.

### **Способ назначения**

В лечении онихомикозов можно использовать короткие курсы, назначая по 200 мг итраконазола каждый день, в течение 3-х мес. Но в последние годы большее признание получила методика пульс-терапии, когда итраконазол назначают по 400 мг в сутки (на два приема) в течение одной недели. При лечении инфекций на руках назначают два курса пульс-терапии по однедельному курсу каждый месяц. При лечении инфекций на ногах назначают 3 и более курсов в зависимости от значений КИОТОС. Принимать итраконазол следует во время еды (наилучшее всасывание после насыщенной липидами еды и при кислом питье), на один прием не должно приходиться больше 200 мг (2 капсулы). Поскольку опыт применения итраконазола в педиатрии ограничен, рекомендации по дозировке препарата у детей не выработаны.

### **Лекарственные взаимодействия**

При назначении итраконазола учитывают риск взаимодействия с другими препаратами. Антациды и средства, снижающие секрецию желудка, препятствуют всасыванию итраконазола. Не следует назначать итраконазол вместе с астемизолом, терфенадином или цизапридом, из-за возможности развития аритмии. Итраконазол также продлевает период полужизни мидазолама и триазолама, дигоксина, циклоспорина, потенцирует действие непрямых антикоагулянтов. Рифампицин и фенитоин снижают концентрации итраконазола.

### **Побочные эффекты**

Наиболее распространенные побочные эффекты – тошнота, дискомфорт в эпигастрии и боли в животе, запоры. У незначительной части больных отмечается преходящее повышение печеночных трансаминаз. В указанных дозах итраконазол не оказывает никакого влияния на метаболизм стероидных гормо-

нов. Беременным и кормящим матерям лечение онихомикозов итраконазолом не проводится.

## Флуконазол

Флуконазол – препарат из класса азолов, был получен в 1982 г. При онихомикозах его стали использовать в последние годы.

### Механизм действия

Как и другие препараты группы азолов, флуконазол угнетает образование эргостерина, основного компонента мембраны грибов, действуя на фермент 14 $\alpha$ -деметилазу, входящий в систему цитохрома P450. Флуконазол обладает высокой специфичностью по отношению к зависимым от цитохрома P450 ферментам грибов. Поэтому при использовании флуконазола не наблюдается побочного действия на синтез стероидов и других метаболических процессов, связанных с этими цитохромами.

### Спектр действия

Флуконазол имеет относительно широкий спектр действия, включающим большинство видов *Candida*, дерматофиты, *Malassezia furfur* и «классических» диморфных возбудителей. Среди грибов рода *Candida* наиболее чувствительными к флуконазолу являются *C. albicans*, а также *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* (их МПК составляет в среднем 1,0 мг/л). Устойчивыми считают штаммы *C. krusei*, в меньшей степени *C. glabrata*, данных пока недостаточно. Обычно под чувствительностью подразумевают МПК до 8 мкг/мл, под промежуточной (зависимую от дозы) чувствительностью – МПК от 16 до 32 мкг/мл, под устойчивостью – МПК выше 64 мкг/мл или упрощенно: чувствительность – это МПК ниже 32 мкг/мл, устойчивость – выше 64 мкг/мл. Активность флуконазола в отношении разных плесневых грибов, по-видимому, меньше, чем в отношении дрожжевых.

### Фармакокинетика

Флуконазол, в отличие от остальных препаратов, является гидрофильным, что определяет различия препаратов в распределении, накоплении и выведении.

Абсорбция флуконазола почти полная, биодоступность составляет 90 %. Пиковые концентрации создаются в течение 1–2 ч. После приема 1 дозы в 50 мг пиковые концентрации составляют 1,0 мкг/мл, 100 мг – 1,9 мкг/мл, 400 мг – 6,7 мкг/мл. Повторные дозы приводят к повышению концентраций в 2–3 раза. Равновесные концентрации устанавливаются через 4–7 дней.

С белками плазмы связывается не более 12 % флуконазола, большая часть его находится в свободном виде. Объем распределения флуконазола почти соответствует общему объему жидкости в организме. В большинстве тканей концентрации флуконазола составляют около половины от одновременно существующих в плазме.

Флуконазол не подвергается активному метаболизму в печени. Препарат выводится с мочой на 70–90 % в неизменном виде. Период полувыведения составляет около 20–35 ч. При заболеваниях почек и падении скорости клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин необходима коррекция дозы. Однако при онихомикозах этого, как правило, не требуется в связи с использованием относительно невысоких доз флуконазола.

Флуконазол очень быстро поступает в ноготь, в дистальных отделах ногтевой пластинки уже в первые сутки лечения можно обнаружить концентрации порядка 1300 нг/г. Это свойство препарата позволило назначать его по схеме пульс-терапии с назначением один раз в неделю (обычно 150 мг). Ранее считалось, что флуконазол не накапливается и почти не задерживается в ногте и по-

этому лечить им необходимо ровно столько, сколько отрастает пораженная ногтевая пластинка (примерное соответствие индексу КИОТОС и его ростовой части).

Однако современные исследования показали, что препарат накапливается в ногте в процессе лечения и сохраняется в нем в концентрациях 8500, 1700 и 1400 нг/г ко времени отмены препарата и на 3 и 6 мес. после него, соответственно. Тем не менее, МПК флуконазола для дерматофитов, как правило, всегда превышает 5000 нг/г и поэтому концентрации на 3 и 6 мес. после отмены препарата не могут считаться терапевтическими, за исключением случаев, вызванных *Candida spp.* В связи с этим, на наш взгляд, при онихомикозе нельзя *a priori* предписывать продолжительность лечения флуконазолом для всех возможных случаев.

### **Лекарственные формы**

Для приема внутрь препарат выпускается в виде покрытых желатиновой оболочкой капсул, содержащих 50, 100 или 150 мг флуконазола («дифлюкан», «флуконорм»).

### **Способ назначения**

В лечении онихомикозов флуконазол применяют по схеме пульс – терапии, назначая 150 мг (однократно) в неделю. Продолжительность монотерапии в месяцах определяется в соответствии со значениями индекса КИОТОС (т.е. 9 мес. при значении, равном 9, 12 – при 12 и т.д.). Стандартные рекомендации сводятся к назначению препарата на срок до 6 мес. при онихомикозах на руках и до 12 мес. – на ногах.

За рубежом используется стандартная схема пульс-терапии онихомикозов стоп, с назначением 300 мг в неделю (две капсулы по 150 мг), в течение 9 мес. Дозы для детей не должны превышать 3–5 мг / кг в неделю.

### **Лекарственные взаимодействия**

Не следует назначать флуконазол одновременно с цизапридом. Флуконазол продлевает период полувыведения гипогликемических средств – глибенкламида, хлорпропамида, толбутамида, потенцирует действие непрямых антикоагулянтов, увеличивает концентрации фенитоина и циклоспорина. Рифампицин снижает концентрации флуконазола.

При назначении флуконазола длительными курсами учитывают состояние функции почек. В целом, при лечении онихомикозов коррекцию дозы проводить не следует.

### **Побочные эффекты**

Побочные эффекты включают тошноту и ощущение дискомфорта в животе. Лечение онихомикоза, проводимое небольшими дозами, принимаемыми раз в неделю, обычно не сопровождается никакими побочными и токсическими явлениями.

### **Фармакокинетические условия эффективности системной терапии**

Эффективность этиотропной терапии каждого случая онихомикоза зависит от того, насколько высока будет концентрация противогрибкового средства в пораженных участках ногтя. Большая часть случаев онихомикоза относится к его подногтевой форме (дистально-латеральной или проксимальной), при которой возбудитель располагается не только в ногтевой пластинке, но и в ложе ногтя, пространстве между ним и пластинкой, иногда в матриксе. Ногтевая пластинка, состоящая из уплощенных слоев ороговевших кератиноцитов, а нередко – и более или менее толстый слой гиперкератоза под ней, служат препятствием для проникновения местных антимикотиков в ногтевое ложе. Поэтому для значительной части случаев онихомикоза единственно приемлемым подходом к этиотропной монотерапии является назначение системных противогрибковых средств.

Говоря о системной терапии онихомикозов, нельзя забывать о том, что все системные антимикотики, в отличие от местных, в клинических условиях дают только фунгистатический эффект [4]. Единовременной и радикальной элиминации возбудителя в ногте не происходит. Если какой-либо системный антимикотик действительно оказывал бы фунгицидное действие, т.е. уничтожал бы грибок в ногте полностью, то продолжительность терапии онихомикозов стоп и кистей была бы одинаковой. Однако на практике этого не случается и схемы лечения онихомикозов стоп всегда продолжительнее схем для онихомикозов кистей. Более того, разница в продолжительности этих схем в целом соответствует разнице в скорости полного отрастания ногтевых пластинок на ногах и руках (2:1).

Чем это обусловлено? Фунгистатический принцип системной терапии онихомикозов заключается в том, что противогрибковый препарат назначается на то время, которое необходимо для отрастания здоровой ногтевой пластинки. В то время, когда антимикотик находится в ногте, рост гриба подавляется и ноготь, по мере роста, вытесняет грибковые клетки к своему свободному краю. Иными словами, равновесие или преимущество гриба в скорости роста в ногте, существовавшее до лечения, сменяется преимуществом в скорости роста самого ногтя на время лечения. Когда в ногте не остается жизнеспособных клеток гриба, лечение можно прекратить. Таким образом, грибковые инфекции ногтей пальцев ног, отрастающих в 2–3 раза медленнее, чем ногти пальцев рук, требуют схем системной терапии с продолжительностью, пропорциональной разнице во времени отрастания ногтя.

Какие фармакокинетические параметры определяют эффективность фунгистатической по характеру системной терапии онихомикоза? Опираясь на изложенное выше, можно выделить два основных параметра: 1) способность накапливаться в пораженных частях ногтя в достаточной для подавления роста гриба концентрации; 2) способность поддерживать эту концентрацию или ее эффект на время, необходимое для отрастания здорового ногтя.

Эти параметры зависят, в основном, от двух фармакокинетических характеристик препарата: его распределения в ткани ногтя и его аффинитету (сродству) к его роговым структурам. Эти характеристики, упрощенно, являются производными гидрофильности/липофильности и кератинофильности любого препарата, соответственно.

### **Ноготь как мишень для системных антимикотиков**

При ониомикозе конечной целью маршрута системных антимикотиков в крови является ногтевая пластинка, при дерматомикозе – эпидермис. В роговой слой системные антимикотики проникают тремя путями – при пассивной диффузии из крови и внедрении в кератиноциты базального слоя, или выведении с секретом потовых и сальных желез. Липофильные средства (из современных – тербинафин, итраконазол) поступают в кожу преимущественно с секретом сальных желез и практически не обнаруживаются в секрете потовых желез. Липофильные средства накапливаются в коже и медленно выводятся из нее. Гидрофильные средства имеют противоположные характеристики. Через базальный слой проникают все препараты, и гидрофильные, и липофильные.

Особенности фармакокинетики в ногте во многом обуславливаются тем, что ногтевая пластинка в 10 раз толще рогового слоя кожи и содержит меньше липидов. Выделяют 2 пути проникновения системных средств в ногтевую пластинку. Первый – «быстрый» – проходит через ногтевое ложе, лежащее между пластинкой и сетью кровеносных сосудов под ложем. Гиперкератотические массы и полости, лежащие между пластинкой и ложем при подногтевом типе ониомикоза, являются основным препятствием антимикотиков на «быстром» пути.

Второй путь, «медленный», проходит через матрикс ногтя. Системные препараты внедряются в кератиноциты матрикса так же, как и в клетки базального слоя кожи, и попадают в ногтевую пластинку по мере ее образования из матрикса. Гипотетическое средство, которое попадало бы в пластинку только по «медленному» пути, оказалось бы у свободного края ногтя только тогда, когда пластинка полностью отрастет (на ногтях стоп это время составляет до 18 мес.). На практике этого не происходит, поскольку все препараты могут проникать в ногтевую пластинку по обоим путям. Кинетика липофильных средств в ногте во многом определяется «медленным» путем.

Преимущество «медленного» пути заключается в том, что антимикотики поступают в ногтевую пластинку равномерно, по всему ее сечению, и остаются в ней на все время ее продвижения к дистальному концу. Иными словами, отрастает новая ногтевая пластинка, изначально пропитанная антимикотиком. Такие факторы, как подногтевой гиперкератоз и расслоение ногтевой пластинки, будут оказывать меньшее сопротивление, поскольку препарат, идущий по «медленному» пути, внедряется сразу во все слои пластинки и ложа.

Кератинофильные препараты, прочно и надолго связывающиеся с роговыми структурами, используют преимущества «медленного» пути в полной мере. Они накапливаются в матриксе, где создаются их очень высокие концентрации, возрастающие в ходе продолжительной терапии. После отмены препарата эти концентрации сохраняются в зависимости от степени его кератинофильности. Этим обуславливается долгое сохранение терапевтических концентраций современных антимикотиков в ногтевой пластинке.

### **Выбор препарата**

Немаловажным критерием, определяющим выбор системного препарата, является спектр его действия. В спектр действия должны попадать грибы, выделенные из пораженных ногтей. Поэтому этиология ониомикоза, по данным культурального исследования, должна быть известна врачу. Если этиология неизвестна или выделено несколько грибов, назначают препарат широкого спек-

тра, включающий и дерматофиты, и грибы рода *Candida*, и плесневые недерматофитные грибы (табл. 4).

При известной этиологии выбор препарата определяется видом выделенного в культуре гриба. При онихомикозе, вызванном только дерматофитами, назначают тербинафин или гризеофульвин. При онихомикозе, вызванном грибами *Candida* и при кандидной паронихии назначают флуконазол, итраконазол или кетоконазол. При онихомикозе, вызванном плесневыми грибами недерматофитами, назначают итраконазол.

**Таблица 4. Терапевтический спектр действия средств системной терапии онихомикозов**

Препарат	Грибы возбудители		
	Дерматофиты	<i>Candida spp.</i>	Плесневые грибы
Гризеофульвин	+	–	–
Тербинафин	+	–	?
Кетоконазол	+	+	–
Итраконазол	+	+	+
Флуконазол	+	+	–

Вторым важным критерием считается клиническая форма онихомикоза, тяжесть и локализация поражения, определяемые в индексе КИОТОС. При лечении грибковых инфекций, поражающих ногти на ногах, с выраженным гиперкератозом, вовлечением матрикса, требуется продолжительное лечение. В этих случаях назначение гризеофульвина или кетоконазола часто оказывается неэффективным и небезопасным в плане возникновения побочных и токсических эффектов. Поэтому при онихомикозах пальцев ног препаратами выбора являются итраконазол и тербинафин. По нашим данным, итраконазол и тербинафин в монотерапии отличаются высокой эффективностью при значениях клинического индекса в диапазоне 3–4, а единого индекса КИОТОС – 12–16 [8].

Если все же приходится назначать гризеофульвин и кетоконазол, то системное лечение ими лучше сочетать с местной терапией противогрибковыми средствами, удалением пораженной ногтевой пластинки. Это повысит эффективность лечения и поможет сократить его продолжительность.

Третьим существенным критерием является безопасность лечения, риск возникновения побочных и токсических эффектов (табл. 5). Вопросы безопасности будут рассмотрены ниже.

**Таблица 5. Факторы, обуславливающие выбор системных антимикотиков**

Фактор	Гризеофульвин	Тербинафин	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
Этиология инфекции	ин-Дерматофиты	Дерматофиты	Дерматофиты <i>Candida spp.</i>	Дерматофиты <i>Candida spp.</i> Плесневые грибы	Дерматофиты <i>Candida spp.</i>
Тяжесть поражения (по КИОТОС)	Не более 12	Любая	Не более 12	Любая	Не более 12
Побочные и токсические эффекты	Высокий риск	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск	Низкий риск
Комплаентность	Необходима высокая	Допустима средняя	Необходима высокая	Допустима низкая	Допустима низкая

### **Продолжительность лечения**

Продолжительность лечения ониомикозов зависит от скорости роста ногтя. Скорость роста определяется локализацией (ногти на ногах растут медленнее), возрастом больного и сопутствующими заболеваниями – у пожилых и ослабленных пациентов, лиц с хроническими системными заболеваниями или предшествовавшей патологией ногтей рост идет медленнее.

В среднем здоровые ногти на руках отрастают заново за 4–12 мес., на ногах за 12–18 мес, что учитывается в ростовой составляющей индекса КИОТОС (табл. 6). Эти сроки определяют продолжительность лечения гризеофульвином и кетоконазолом. При ежедневном назначении этих препаратов по стандартной схеме продолжительность лечения в месяцах точно соответствует значениям единого индекса КИОТОС. Его значения не должны превышать 12.

**Таблица 6. Значения ростовой части индекса КИОТОС (выделены) и соответствующее им время отрастания ногтевой пластинки**

Локализация	Возраст больного, лет		
	15–25	25–60	60–80
II–V рук	<b>4</b> (4 мес.)	<b>5</b> (5 мес.)	<b>6</b> (6 мес.)
I рук, II–V ног	<b>8</b> (8 мес.)	<b>10</b> (10 мес.)	<b>12</b> (12 мес.)
I ног	<b>12</b> (12 мес.)	<b>15</b> (15 мес.)	<b>18</b> (18 мес.)

Тербинафин и итраконазол способны накапливаться в ногте и задерживаться в нем на долгое время после отмены лечения. Это позволяет сокращать срок лечения, применяя короткие курсы, схемы интермиттирующей и пульс-терапии. Однако рекомендованная для таких схем продолжительность лечения является лишь ориентировочной и в ряде случаев, при поражении ногтей на ногах, с выраженным гиперкератозом или дистрофическими явлениями, лечение приходится продлевать.

Для расчета продолжительности системной рекомендуется использовать индекс КИОТОС. Наиболее удобно определять значения индекса не с помощью расчетной формулы или таблицы, а по специально разработанной нами линейке (рис. 1).

Рис. 1. Внешний вид линейки для расчета индекса КИОТОС

Вращая круги линейки, врач сопоставляет имеющиеся клиническую форму поражения, длину вовлечения и степень гиперкератоза с локализацией поражения и возрастом больного и в прорези линейки получает значение КИОТОС. Схема и продолжительность лечения подбирается в зависимости от полученного значения (табл. 7).

**Таблица 7. Схемы системной противогрибковой терапии, определяемые по индексу КИОТОС**

<b>Значение КИОТОС</b>	<b>Терапевтический подход</b>
3–6	Возможна системная терапия по схемам для ониомикозов на руках
6–9	Показана системная терапия по схемам для ониомикозов на руках
9–12	Показана системная терапия по схемам для ониомикозов на ногах
12–16	Показана системная терапия по схемам, превышающей продолжительность принятых для ониомикозов на ногах
Более 16	Показана комбинированная терапия

### **Схемы назначения препаратов**

Существующие схемы назначения системных препаратов при ониомикозе включают четыре разновидности:

1. Стандартная (продолжительная, или последовательная) схема, предусматривающая ежедневный прием обычной дозы препарата в течение всего периода лечения. Продолжительность лечения соответствует времени отрастания ногтевой пластинки. По стандартной схеме может назначаться любой из системных препаратов.

2. Укороченная схема, в которой срок лечения короче времени отрастания ногтя. Лечение проводится обычными или увеличенными дозами. По этой схеме могут применяться итраконазол и тербинафин, способные долгое время задерживаться в ногтях после прекращения лечения.

3. Интермиттирующая, или прерывистая, схема предусматривает назначение обычной или увеличенной дозы препарата несколькими короткими курсами. Интервалы между этими курсами равны продолжительности самих курсов, например недельный курс с недельным интервалом. По такой схеме могут применяться итраконазол и тербинафин, накапливающиеся и надолго задерживающиеся в ногтях, а в принципе – все липофильные препараты. Прерывистая схема пока не получила широкого признания.

4. Схема пульс-терапии. По этой схеме увеличенную дозу препарата назначают короткими курсами с интервалами, превышающими длительность самих курсов. По такой схеме обычно применяется итраконазол.

Рисунок 2. Схемы назначения системных противогрибковых препаратов



Наиболее распространенные, используемые во всем мире схемы назначения препаратов приведены в табл. 8.

Таблица 8. Общепринятые схемы назначения системных противогрибковых препаратов

Препарат	Схема Назначения	Суточная доза	Продолжительность курса	
			Ногти рук	Ногти ног
Гризеофульвин	Стандартная (Ежедневно*)	1000 мг	4–12 мес.	12–18 мес.
	Укороченная (Ежедневно)	250 мг	1,5 мес.	От 3 мес.
Тербинафин	Стандартная (Ежедневно)	200 мг	4–6 мес.	12–18 мес.
Кетоконазол	Стандартная (Ежедневно)	200 мг	4–6 мес.	12–18 мес.

Итраконазол	Пульс-терапия (1 неделя в месяц)	400 мг	2 мес.	От 3 мес.
Флуконазол	Пульс-терапия (1 день в неделю)	150 мг	4–6 мес.	6–12 мес.

\* Примечание: в практике отечественных дерматологов принято изменять схему в ходе лечения гризеофульвином: в первый месяц указанную дозу в 1000 мг назначают каждый день, во второй месяц – через день, в третий и остальные – раз в три дня.

Преимуществом схем короткой, прерывистой и пульс-терапии является их безопасность в отношении побочных и токсических эффектов, и удобство для пациента, при сохранении высокой эффективности. Однако стандартная схема лечения любым из препаратов дает статистически лучшие показатели излеченности.

### **Вопросы безопасности лечения**

Применение любого системного препарата всегда должно быть обосновано с учетом соответствия терапевтического эффекта (выгоды) и риска (безопасности) лечения для каждого пациента.

Безопасность, т. е. отсутствие серьезных побочных и токсических эффектов препарата – одно из главных требований к любой системной терапии. Прежде всего, следует сказать, что ни одно из применяемых противогрибковых средств не лишено побочного и токсического действия. Но в целом, при разумном назначении препаратов все эти побочные эффекты преходящи, не представляют угрозы для жизни и здоровья пациента и почти всегда легко переносятся. Тяжелые расстройства, осложняющие лечение системными препаратами, очень редки и по природе являются либо анафилактическими, либо случаями идиосинкразии.

Общие фармакокинетические свойства липофильных средств обуславливают некоторые общие побочные эффекты.

Так, всасывание в пищеварительном тракте у липофильных препаратов может осложняться диспепсическими явлениями: тошнотой, ощущением дискомфорта в животе, иногда болью, рвотой. Интенсивный метаболизм в печени предопределяет возможность гепатотоксических эффектов, проявляющихся повышением печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы. Все эти эффекты могут быть предотвращены назначением разумных, терапевтических доз препаратов строго по показаниям и соблюдая рекомендованную методику применения.

Следует признать, что риск токсических эффектов зависит от эффективности препарата. Чем меньше эффективность препарата, тем большие дозы его приходится назначать. Риск токсических эффектов зависит и от особенностей фармакокинетики. Препараты, обладающие высоким сродством к кератину, накапливающиеся в ногтях, можно назначать более короткими курсами. Чем короче срок лечения, тем меньше вероятность развития нежелательных эффектов (табл. 9).

#### **Таблица 9. Рекомендации по безопасному применению системных антимикотиков**

1. Наименее опасными являются схемы пульс-терапии, прерывистые и укороченные схемы.
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.
3. Срок лечения традиционными средствами можно сократить, применяя комбинированную терапию или прерывистую схему.

- 
4. Следует учитывать взаимодействие с другими препаратами.
  5. Ни один из перечисленных системных препаратов не следует назначать пациентам с активными заболеваниями печени.
  6. Ни один из перечисленных системных препаратов не следует назначать в периоды беременности и лактации.
- 

Две причины – небольшая эффективность и относительно слабая способность накапливаться в ногтях – обуславливают больший риск применения традиционных системных средств гризеофульвина и кетоконазола. Эти препараты назначают по стандартной схеме на срок до года, иногда и дольше. Частота побочных и токсических эффектов наибольшая при использовании именно гризеофульвина и кетоконазола. Поэтому с появлением современных противогрибковых средств ни гризеофульвин, ни кетоконазол больше не рекомендуют применять в монотерапии онихомикозов.

Если в арсенале врача нет других препаратов, кроме гризеофульвина или кетоконазола, ему следует подумать о том, как сделать лечение этими средствами безопасным при сохранении эффективности. Есть два решения задачи. Во-первых, сократить срок лечения, а заодно и повысить его эффективность поможет комбинированная терапия с использованием местных противогрибковых препаратов и вспомогательных средств. Во-вторых, можно применить прерывистую схему, периодически (не дольше недели) давая организму пациента «отдохнуть», и также сочетая системную терапию с активной местной.

Возможность взаимодействия противогрибковых средств с другими системными препаратами следует учитывать всегда. Поэтому при назначении препарата следует внимательно ознакомиться с его аннотацией, или обратиться к этому разделу наших рекомендаций.

Определяя противопоказания к системной терапии онихомикозов, следует выделить два главных – заболевания печени и беременность. Ни один из системных противогрибковых препаратов лучше не назначать больным с активными заболеваниями печени или гепатотоксическими реакциями в анамнезе. Если в ходе лечения появляются стойкие клинические или лабораторные признаки нарушения функции печени, лечение прекращают.

При ежедневном назначении любого препарата на срок более месяца следует регулярно определять показатели функции печени – содержание аминотрансфераз и щелочной фосфатазы (табл. 10), начиная с контрольного исследования до начала терапии.

При нарушенной функции почек, снижении скорости клубочковой фильтрации может потребоваться коррекция дозы тербинафина, поскольку этот препарат выводится преимущественно почками. Лекарственная аллергия, например, к пенициллиновым антибиотикам многими авторами считается противопоказанием к назначению гризеофульвина.

**Таблица 10. Лабораторный контроль функции печени при системной терапии онихомикозов**

Препарат	Схема	Регулярность	Обследуемые
Гризеофульвин	Стандартная	2 раза в течение 1 мес., затем 1 раз в 3 мес.	Все пациенты
	Укороченная	После первого месяца	Все пациенты
Тербинафин	Стандартная	2 мес. дважды в месяц, затем ежемесячно	Все пациенты
Кетоконазол			

Итраконазол		После первой недели	Лица с заболеваниями печени в анамнезе*
Флуконазол	Пульс-терапия	1 раз в 2 мес.	Лица с заболеваниями печени в анамнезе*

\* примечание: при назначении любого из препаратов следует учитывать индивидуальные особенности пациента, в частности, его отношение к алкоголю. У лиц, регулярно употребляющих алкогольные напитки, уровень аминотрансфераз печени рекомендуется определять после первой недели лечения любым препаратом.

Каждый из пяти системных препаратов не рекомендуется назначать беременным. Онихомикоз – не тот случай, когда терапевтическая выгода превышает риск для плода. Поскольку все системные средства выводятся или могут выводиться с грудным молоком, их не следует назначать и в период лактации.

Известно, что препараты из группы азолов могут влиять на метаболизм стероидов в организме человека. Однако клинические проявления такого взаимодействия не наблюдаются при использовании терапевтических доз. Дозы, схемы и сроки лечения, применяемые в терапии онихомикозов, гораздо меньше максимально безопасных доз и сроков, рекомендованных для азольных препаратов. Поэтому лечение онихомикозов азольными препаратами не несет никакого риска расстройства метаболизма стероидных гормонов пациента.

### **Возможные осложнения и их профилактика**

Рассматривая случаи неудачного лечения онихомикозов системными противогрибковыми препаратами, стоит обратить внимание как на недостатки самих препаратов, так и на неправильное назначение их врачом и несоблюдение пациентом предписанной схемы приема.

Наименее эффективным и наиболее часто вызывающим побочные эффекты является лечение гризеофульвином и кетоконазолом. Даже при сроке лечения в 1 год клинико-микологическая эффективность лечения едва достигает 50 %, при этом частота рецидивов составляет 30–40 %. Поэтому неудачное лечение только гризеофульвином или кетоконазолом без использования средств местной терапии можно считать обычным явлением.

К ошибкам врача, неправильно назначающего потенциально высокоэффективные противогрибковые препараты, следует отнести назначение препаратов без учета клиники и этиологии онихомикоза, использование неадекватных доз и сроков лечения, незнание индивидуальных особенностей больного (табл. 11).

**Таблица 11. Причины неудач системной терапии онихомикозов и способы их предотвращения**

	<b>Причины неудачного лечения</b>	<b>Способы их предотвращения</b>
<b>Неправильный подход к терапии</b>	1. Спектр действия препарата не соответствует этиологии онихомикоза или этиология неизвестна	Не начинать лечение, не дождавшись ответа лаборатории Назначить препарат с максимально широким спектром
	2. Доза препарата неадекватна степени поражения ногтя, излечения / улучшения не происходит	Увеличить продолжительность лечения При интермиттирующей или пульс-терапии увеличить количество пульсов, или перейти на стандартные и укороченные схемы лечения тем же препаратом
	3. Монотерапии системными препаратами недостаточно	Применить местные противогрибковые препараты и вспомогательные средства Удалить пораженные части ногтя
<b>Проблемы фармакокинетики</b>	4. Препарат плохо всасывается	Соблюдать схему приема, указанную в описании препарата Если возможно, принимать дозу по частям Принимать препарат во время еды Исключить одновременный прием с другими препаратами
	5. Препарат плохо распределяется в организме или быстро выводится	Не назначать системную терапию онихомикозов пациентам с тяжелыми расстройствами обмена, болезнями печени, опухолями, беременным, старикам Исключить одновременный прием других препаратов (зная возможные взаимодействия)
	6. Препарат не достигает ногтей	Исключить болезни сосудов конечностей Применить препараты, улучшающие кровообращение, или физиотерапию
<b>Побочное действие</b>	7. Диспепсические и другие побочные эффекты затрудняют прием препарата больным	См. пункт 4. Принимать препарат на ночь Применить схемы прерывистой и пульс-терапии
	8. Токсические эффекты, анафилактические реакции	Изучить анамнез пациента (лекарственная аллергия, болезни печени) См. пункт 5. Применить схемы прерывистой и пульс-терапии Регулярно проводить клиничко – лабораторное обследование
<b>Комплаентность</b>	9. Пациент не соблюдает режим приема препарата	Применить схемы прерывистой и пульс – терапии Объяснить пациенту важность соблюдения режима Периодически проверять, как пациент соблюдает предписанную схему

Несоблюдение больным предписанной схемы приема препарата - ошибка отчасти и врача, не разъяснившего ему значение строгого соблюдения этой схемы и не следящего за выполнением ее больным.

Бывают случаи, когда и при всесторонне обоснованном назначении, при соблюдении врачом и пациентом всех правил и рекомендаций, не удается излечить онихомикоз, добиться удаления гриба из пораженных ногтей. В этих случаях продлевают срок лечения, предпринимают замену одного препарата другим (например, тербинафина итраконазолом и наоборот), добавляют к системной терапии лечение местными противогрибковыми средствами. Помимо назначения противогрибковых средств, в терапии онихомикозов обязательно удаление пораженных частей ногтя различными способами (удаление ногтевой пластинки, кератолитики, чистки ногтевого ложа).

### **Фармакоэкономика системной терапии онихомикозов**

Затраты на лечение онихомикозов, которые несут отдельные пациенты, система здравоохранения и все общество в целом, представляются весьма значительными. Онихомикозам в настоящее время принадлежит самая крупная доля в числе форм дерматофитии. В исследовании эпидемиологии дерматофитии, микозов стоп и онихомикозов, проведенном на базе Медицинского центра УДП РФ (Сергеев А. Ю. и соавт., 2002), было показано, что доля дерматофитии ногтей в общем числе зарегистрированных случаев дерматофитии составила 77,75%. Онихомикоз (дерматофития ногтей) являлся преобладающим среди всех диагнозов дерматофитии. Дерматофития ногтей регистрировалась более, чем в 3 раза чаще, чем дерматофитии всех остальных локализаций, взятые вместе. Таким образом, у современного больного с микозом стоп, как правило, имеется и онихомикоз. При этом согласно проведенным в России исследованиям, средняя продолжительность заболевания при онихомикозе составляет от 10 до 20 лет. Как правило, клинические проявления онихомикоза в настоящее время являются распространенными и выраженными и располагаются на медленно растущих ногтях. Они требуют как минимум терапии системными антимикотиками, а нередко и комбинированной терапии. Однако эта проблема, на наш взгляд, не вполне осознается до настоящего времени.

В рамках крупномасштабной массовой лечебно-профилактической кампании «горячая линия», посвященной проблеме онихомикозов, были проведены эпидемиологические и фармакоэпидемиологические исследования. При изучении терапии, ранее назначавшейся пациентам с онихомикозом, было установлено, что какой-либо препарат хотя бы 1 раз получали 54% пациентов. Хотя бы 1 системный препарат получали 5,3% пациентов, 2 препарата – 0,2%. Среди системных препаратов, назначавшихся ранее, итраконазол был назначен 2,4%, тербинафин в таблетках – 2,4%, кетоконазол – 1%. Среди местных противогрибковых средств разные препараты клотримазола назначались 6,4% обратившимся, лак циклопирокс – 3,8%, аморолфин – 1,1%, удаление ногтевых пластин – 0,5%. Только 1 препарат (системный или местный) назначался 47%, 2 любых препарата – 5,9%, 3 – 0,7%. Таким образом, подавляющее число больных онихомикозом получали терапию только наружными антимикотиками. Это указывает на повсеместное использование местных противогрибковых средств при онихомикозе, что совершенно неадекватно его клиническим проявлениям. Отсутствие излечения или рецидивы, как следствие такой необоснованной терапии, с одной стороны, заставляет использовать антимикотики повторно, а с другой – способствует заражению окружающих. Нами было установлено, что более

трети всех больных с онихомикозом, обратившихся в медицинские центры «горячей линии», уже один или несколько раз лечились от онихомикоза и микоза стоп ранее.

В итоге это приводит к дальнейшему росту спроса на противогрибковые средства. Не последнюю роль в подобной необоснованной терапии играет самолечение и стремление обойтись не назначенными врачом средствами.

Нами (Е.В. Мокина, А.Ю. Сергеев и соавт., 2004) было проанализировано также соответствие назначавшегося лечения и поставленного ранее диагноза онихомикоза. При этом оказалось, что 35,8% больных лечились самостоятельно без обращения к врачу.

Среди обратившихся, которым раньше назначалась терапия микоза стоп или онихомикоза, проигнорировали лечение или не соблюдали его 34,4%. Из них только 7,8% имело ранее поставленный диагноз онихомикоза, остальные 92,2% (8072) должны были лечиться от микоза стоп.

Соображения, которыми руководствуются больные при отказе от терапии, ее самостоятельном выборе или изменении, довольно часто являются экономическими по сути. Существенно большие затраты, связанные с приобретением системных антимикотиков, принимающихся в течение нескольких месяцев, нередко останавливают пациента. В рамках проекта «горячая линия» было, в частности, установлено, что около 11% больных ранее избегали лечения только по экономическим соображениям. Все эти факты подтверждают значимость фармакоэкономических особенностей антимикотической терапии.

### **Оценка затрат на лечение онихомикозов**

В связи с наибольшей распространенностью и фармакоэпидемиологической актуальностью поверхностных микозов и прежде всего – онихомикозов, мы рассмотрели прямые и косвенные затраты на их лечение. В отличие от онихомикозов, лечение микозов стоп наружными препаратами связано с незначительными, кратковременными расходами и проводится амбулаторно.

Мы составили общий взгляд на то, из чего складываются затраты на лечение онихомикозов [Сергеев Ю.В. и соавт., 2004]. Помимо стоимости самих лекарственных препаратов (или медицинских процедур при удалении ногтя, наложении пластыря, чистках и пр.), к затратам относятся стоимость первичной и повторной консультаций врача, микроскопии и посева для подтверждения диагноза и контроля излеченности, а при системной терапии – лабораторных анализов для контроля безопасности лечения (табл. 12).

**Таблица 12**  
**Составляющие общих затрат на лечение онихомикозов**

Компоненты стоимости лечения	Обуславливающие их факторы	Местная терапия	Системная терапия	Комбинированная терапия
Первичная консультация	Визит к дерматологу	+	+	+
	Микроскопия	+	+	+
	Посев и выделение возбудителя	±	+	±
Непосредственная	Стоимость системного препарата	–	+	+

стоимость схемы лечения	Стоимость местного препарата	+	–	±
	Стоимость медицинских процедур	±	–	±
Стоимость контроля безопасности лечения	Повторные консультации в течение курса лечения	–	+	+
	Исследование функции печени: АСТ, АЛТ, др.	–	+	+
	Общий анализ крови	–	±	±
Стоимость контроля излеченности	Повторная консультация по окончании курса	+	+	+
	Клинический контроль через 12 мес.	±	±	±
	Микологический контроль (микроскопия) через 12 мес.	+	+	+

+ затраты необходимы; – терапия не сопряжена с подобными затратами; ± данные затраты зависят от конкретной схемы терапии или не признаются необходимыми однозначно.

Как видно из табл. 12, использование системной монотерапии или системных препаратов в схеме комбинированной терапии сопряжено с дополнительными расходами, в частности на контроль безопасности лечения. Целесообразность некоторых мероприятий, сопровождающих лечение онихомикозов, и соответственно – обусловленных ими затрат до конца не согласована. Так, в частности, не установлено однозначно, всем ли пациентам нужно проводить контроль функции печени и гемограммы; когда и сколько раз должен проводиться клинико-лабораторный контроль излеченности, и др. Более подробно эти вопросы мы рассматривали ранее. В отношении комбинированной терапии затраты не всегда являются простым суммированием расходов на системный и местный компоненты данного метода. Кроме того, эти затраты существенно различаются в зависимости от того, что понимают под комбинированной терапией. Так, удаление нескольких ногтей и сопряженная с этим временная нетрудоспособность может существенно повысить результирующую стоимость комбинированной терапии.

Однако, несмотря на множество сопутствующих факторов, увеличивающих общую стоимость лечения, именно затраты на приобретение системного препарата обуславливают основные расходы. Данная ситуация актуальна не только для России, но и для большинства зарубежных стран, где проводились исследования фармакоэкономики. Так, по данным из европейских стран [Gurta и соавт., 1999], доля затрат на анализы и консультацию врача, по произведенным нами подсчетам, составляет, в среднем, около 27% для 3–4-х месячной схемы лечения итраконазолом или тербинафином. Остальные 73% расходов – стоимость самих препаратов. В США доля затрат на приобретение тех же препаратов составляет также около 72%. В России уже трехмесячная схема лечения любым из указанных препаратов почти на порядок превышает стоимость консультаций и анализов в любых медицинских центрах.

Таким образом, решающее значение в определении расходов на лечение имеет подсчет общей стоимости препаратов. Поэтому при анализе экономической целесообразности применения препаратов, основной акцент делается не на сопутствующие расходы, а на соотношение стоимости препарата и эффективности терапии этим препаратом (показатель стоимость-эффективность). Если стоимость препаратов оказывается равной или сопоставимой, то эффективности терапии придается еще большее значение.

Нами предложен подход к фармакоэкономической оценке терапии онихомикозов на основе КИОТОС, который позволяет упростить расчеты затрат на лечение и избежать ошибок при сравнении эффективности. В основу данного подхода положен принцип клинической оценки заболевания и пересчета общих

затрат на единицу тяжести поражения. С помощью нового подхода показана экономическая эффективность системной терапии онихомикозов, в частности – пульс-терапии в сравнении с другими схемами. Таким образом, анализ затрат на лечение такого заболевания, как онихомикоз, показывает, что большая стоимость системной противогрибковой терапии является оправданной с клинической точки зрения. Широко практикуемое лечение и самолечение онихомикоза только средствами наружной терапии, предпринимаемое из экономических соображений, представляется нам ошибкой, приводящей и к клиническому (отсутствие излечения), и к экономическому (напрасное расходование препарата) проигрышам в большинстве случаев заболевания. Особенности современной клинической картины онихомикоза в России – многолетнее течение с выраженной тяжестью – фактически исключают его эффективное самолечение и обесценивают концепцию «ответственного самолечения», предлагаемую некоторыми авторами без учета этих особенностей и реалий терапии данного заболевания.

Таким образом, необходимость оптимизации затрат на лечение онихомикозов, в том числе внедрение в терапию менее дорогостоящих аналогов современных системных антимикотиков, осознается и остро воспринимается и дерматологами, и их пациентами.

### ***Генерики противогрибковых препаратов в России***

К так называемым генерикам (от англ. generic) – относят воспроизведенные препараты-аналоги лекарственных средств, первично разработанных фирмой-производителем и обладателем патента на их производство. Патент выдается на 20 лет и только по истечении этого срока возможно производство препаратов-генериков. До 1990-х гг. времени генерики известных зарубежных противогрибковых средств включали только местные препараты, например, «канестен» и препараты клотримазола. Современные антимикотики третьего поколения [Сергеев А.Ю., 2003]: итраконазол, флуконазол и тербинафин, были синтезированы в середине 1980-х гг., и спустя более 20 лет их использования срок патентов, полученных компаниями-производителями, истек. В конце 1990-х гг., вслед за появлением на отечественном рынке новых пероральных антимикотиков, появились и их аналоги-генерики. В настоящее время список генериков системных антимикотиков в России насчитывает десятки наименований разных лекарственных форм и содержит аналоги каждого системного препарата. Перечень наименований наружных и местных форм антимикотиков с одним и тем же действующим веществом не менее широк.

Сложившаяся ситуация с генериками противогрибковых средств характерна не только для России и генерики современных антимикотиков широко применяются во всем мире.

В начале появления генериков системных противогрибковых средств на фармацевтическом рынке России спорным вопросом, зачастую поднимаемым в отношении любых генериков, являлось соответствие их качества качеству оригинальных препаратов. Первоначальные исследования фармакокинетики и чувствительности возбудителей *in vitro* (Васильева Н.В. и соавт., 2003), Скрипкин Ю.К. и соавт., 2003, Кубанова А.А. и соавт., 2005) выявили незначительные различия между оригинальными и воспроизведенными препаратами итраконазола и флуконазола. Эти данные породили сомнения ряда отечественных авторов в

соответствии клинической эффективности оригиналов и генериков, в частности – в лечении онихомикоза.

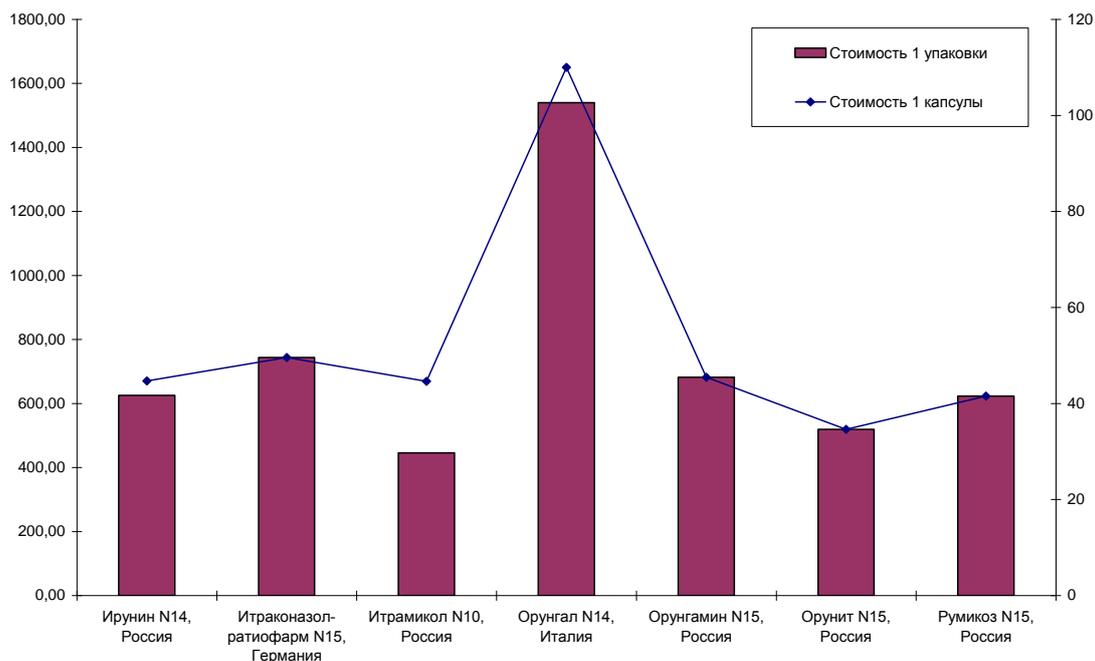
В настоящее время основным критерием клинической эффективности и безопасности генерика является определение его биодоступности и соответствия ее биодоступности оригинального препарата. Важное значение имеют также контроль качества препаратов-генериков при производстве, степень очистки сырья и компонентов препаратов и, в известной мере, репутация компании – производителя генериков. В то же время, реальная эффективность или неэффективность клинического применения препарата не всегда может быть объяснена однозначно и зависит от многих факторов, которые трудно оценить без проведения сравнительных клинических испытаний.

Поэтому одним из главных доводов, приводимых против генериков, является отсутствие данных клинических испытаний, аналогичных проведенным с оригинальными препаратами. В то время как последние были назначены и изучены у миллионов пациентов, опыт использования генериков и проведения соответствующих исследований до настоящего времени был ограничен. Однако, начиная с 2003 г., число проведенных в России исследований, посвященных использованию генериков при онихомикозе, накапливается. Об этом можно судить по нарастающему количеству публикаций в периодическом сборнике «Успехи медицинской микологии». Хотя почти все представленные работы не являются сравнительными и контролируемыми исследованиями, в совокупности они позволяют охарактеризовать опыт использования генериков противогрибковых средств как положительный, в частности – для итраконазола.

### ***Генерики итраконазола в терапии онихомикозов***

Рассмотрим фармакоэкономические особенности системной терапии онихомикозов на примере итраконазола. Оригинальный препарат «Орунгал» долгие годы лидировал в числе системных антимикотиков для терапии онихомикоза. В настоящее время в Реестре лекарственных средств России зарегистрировано 9 генериков итраконазола, из которых 8 производятся в России и один – немецкой компанией «Ратиофарм» («Итраконазол-ратиофарм» капсулы 100 мг N 15).

Для сравнительного анализа стоимости препаратов итраконазола мы использовали базу данных Medlux, предоставляющую сведения о реальной стоимости лекарств в аптеках г. Москва. Брали среднюю стоимость аналогичных лекарственных форм итраконазола (капсулы 100 мг N 15 или N 14) в аптечной сети в августе 2007 г. (рис. 3).



**Рисунок 3. Средняя стоимость различных препаратов итраконазола (капсулы 100 мг N 14 или №15) в 2007 г.** Гистограмма (деления левой шкалы) отображает стоимость 1 упаковки препарата, а график (деления правой шкалы) – стоимость в пересчете на 1 капсулу препарата, т.е. стоимость одной упаковки, поделенную на количество капсул в ней.

Как видно из рис. 3, стоимость современных генериков итраконазола оказывается в 2 раза ниже, чем у оригинального препарата. Результирующая расчетная стоимость препаратов для стандартной схемы терапии онихомикоза наиболее известными в России препаратами итраконазола представлена в табл. 13.

**Таблица 13.**

**Расчетная стоимость терапии онихомикозов капсулами итраконазола по 100 мг**

Препарат	Производитель	Капсул, N	Стоимость, руб.	На курс*	Итого, руб.	1 КИОТОС, руб. **
Ирунин	Верофарм	14	636,90	6	3821,40	424,60
Итраконазол-ратиофарм	Ратиофарм	15	720,60	6	4323,57	480,40
Орунгал	Янссен-Силаг	15	1537,36	6	9224,17	1024,91
Румикоз	Отечественные лекарства	14	622,20	6	3733,21	414,80

\* упаковки на 1 стандартный курс пульс-терапии, 3 цикла (соответствие КИОТОС 9-12);

\*\* стоимость-тяжесть, т.е. стоимость, поделенная на 9, в пересчете на 1 балл КИОТОС.

Как видно из табл. 13, в общей закупочной стоимости препарата 1-е место занимает оригинальный препарат «орунгал» (9224 руб. на курс лечения), 2-е место – российские препараты «румикоз» (3733 руб. на курс) и «ирунин» (3821 руб.), 3-е – немецкий препарат «итраконазол-ратиофарм» (4323 руб.). Произведенный нами пересчет на баллы КИОТОС, т.е. вычисление критерия стоимость-тяжесть, ставшего стандартным в фармакоэкономической оценке терапии онихомикозов, в случае генериков останется затруднительным до тех пор, пока не появятся данные сравнительных исследований. При полном соответствии генериков оригиналу в клинических условиях излечение 1 балла КИОТОС обходится в 1025 руб. для «Орунгала» и в 415-480 руб. для его генериков. Без данных

сравнительных исследований пока невозможно рассчитать показатели стоимость-эффективность (опираясь на проценты излеченных) и «дни, свободные от болезни» (используя данные долгосрочной эффективности). На общем фоне нам видится перспективным использование нового препарата «итраконазол-ратиофарм», учитывая качество препаратов компании «Ратиофарм» и доступную цену препарата, сопоставимую с российскими аналогами.

Мы полагаем, что появление генериков системных противогрибковых средств – это, прежде всего, расширение врачебного выбора и поэтому – шаг вперед на пути к совершенствованию противогрибковой терапии и, вместе с тем, закономерное следствие актуализации проблемы микозов. Вместе с тем, снижение общей стоимости лечения онихомикозов, делающее его более доступным для пациента, не должно стать поводом для бесконтрольного самолечения.

### **Заключение**

В последние годы появились действительно эффективные средства для системной терапии онихомикозов, в большинстве случаев гарантирующие излечение при правильном подборе дозировки и продолжительности назначения. Подбирая системный антимикотик, нужно помнить, что каждый из существующих препаратов может обеспечить излечение при обоснованном и разумном назначении с учетом этиологии инфекции, клинической картины и особенностей пациента. Эти особенности могут иметь региональную специфику, в частности в России, где преобладают более распространенные и тяжелые формы заболевания с длительным анамнезом в силу поздней обращаемости населения.

Нет такого препарата и такой схемы его назначения, которые оказались бы равно эффективной при всех клинико-этиологических формах онихомикоза любой локализации. Для их учета созданы новые диагностические методики и алгоритмы. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности современных противогрибковых средств позволяют найти каждому из них достойное место в терапии онихомикозов. Рациональный подбор терапии и контроль ее выполнения в контакте с пациентом являются залогом успешного и безопасного излечения онихомикоза с низкой вероятностью рецидива.

### Список литературы

1. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы: современные подходы к лечению. // Новый медицинский журнал.– 1997.– № 2.– С. 25 – 28
2. Сергеев А. Ю. Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М., 1999.
3. Сергеев А. Ю. Современные представления о патогенезе онихомикозов. // Иммунопатол., аллергол., инфектол.– 2000.– № 1.– С. 101–110.
4. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л. Вопросы фармакокинетики и эффективность системной терапии онихомикозов. // Иммунопатол., аллергол., инфектол.– 2000.– № 2. С. 62–68.
5. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы. М.: Гэотар–Медицина, 1998.
6. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Этиологический подход к лечению онихомикозов. // Вестн Дерматол Венерол.– 1998.– № 2.– С. 68–71.
7. Сергеев А. Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В., Ларионова В.Н., Каменных П.В. Эффективность системной терапии онихомикозов: отдаленные результаты и рецидивы. Иммунопатология, аллергология, инфектология.– 2001.– № 1.– С.102–106.
8. Сергеев А. Ю. Грибковые заболевания ногтей. М.: Медицина для всех – Национальная академия микологии. 2001, 164 с.
9. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: БИ-НОМ-Пресс, 2003. - 440 с.
10. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. М.: Триада-Х. 2000, 472 с.
11. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л., Сергеев Ю. В., Вахлаков А. Н., Седова Т. Н., Дудник В. С. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2002, 3: 31-5.
12. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: «Медицина для всех», 2004. - 200 с.
13. Руководство по лабораторной диагностике онихомикозов. Под редакцией Сергеева А. Ю. М.: Гэотар медицина. 2000, 154 с.
14. Сергеев А.Ю., Богуш П.Г., Земляная Н. Ю., Щербо С.Н, Лещенко В.М., Жарикова Н.Е., Мокина Е.В. Первый опыт прямой ПЦР диагностики дерматофитии ногтей. Успехи медицинской микологии. 2004, 3: С. 339-342
15. Сергеев А. Ю., Мокина Е. В., Бучинский О. И., Жарикова Н. Е. Проект «Ахиллес»: онихомикозы на рубеже тысячелетий. Военно-медицинский журнал.– 2002.– Т.323.№ 1.– С.40–44.
16. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю., Мокина Е. В. Бучинский О. И. Горячая линия: Первая массовая кампания по выявлению и лечению больных с онихомикозом. В кн.: успехи клинической иммунологии и аллергологии. (под ред. Караулова А. В.). М.: 2002.: 355–63.
17. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю., Лещенко В.М. Современная программа борьбы с дерматомикозами в России. Успехи медицинской микологии. М.: 2003, 2: 160–2
18. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л., Сергеев Ю. В., Маликов В. Е., Жарикова Н. Е., Крючков М. И. Исследование современной этиологии онихомикозов в России. Российский Журнал Кожных и Венерических Болезней. 2002; 5: 42–6.
19. Сергеев А.Ю., Мокина Е.В., Сергеев Ю.В., Бучинский О.И. Проект «горячая линия»: итоги и результаты. Успехи медицинской микологии. 2003, 2: 153–4
20. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Чему учат клинициста исследования эпидемиологии дерматомикозов? Успехи медицинской микологии. М.: 2002. Т. 2: 154–5.
21. Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей. (под редакцией Сергеева Ю.В.) М. 2003: 32 с.
22. Sergeev, AY, Gupta, AK, Sergeev, YV. The Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO Index). Skin Therapy Lett 2002; 7 Suppl 1:6-7.
23. Gupta, AK, Lambert, J. Pharmacoeconomic analysis of the new oral antifungal agents used to treat toenail onychomycosis in the USA. Int J Dermatol 1999; 38 Suppl 2:53-64.
24. Gupta A.K., Shear N.H. A risk-benefit assessment of the newer oral antifungal agents used to treat onychomycosis. Drug Saf 2000; 22:33-52.
25. Einarson, TR, Arikian, SR, Shear, NH. Cost-effectiveness analysis for onychomycosis therapy in Canada from a government perspective. Br J Dermatol 1994; 130 Suppl 43:32-4.
26. Elewski, BE. Onychomycosis. Treatment, quality of life, and economic issues. Am J Clin Dermatol 2000; 1:19-26.