

ЕТИОТРОПНА ТЕРАПІЯ ГРИБКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Кравчун Н. О., Коган Б. Г.¹

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

admin@iper.com.ua

Терміном «цукровий діабет» (ЦД) позначаються метаболічні порушення різної етіології, що характеризуються розвитком хронічної гіперглікемії, супроводжуються змінами вуглеводного, жирового та білкового обміну, є результатом дефекту секреції та дії інсуліну. Цукровий діабет призводить до поразки, дисфункції і розвитку недостатності різних органів і систем, особливо очей, нирок, нервів, серця і кровоносних судин. Цукровий діабет 2 типу — найбільш широко поширена форма захворювання, що характеризується порушенням дії інсуліну (інсулінорезистентність) і секреції інсуліну. Цукровий діабет 2 типу може розвинути-ся в будь-якому віці, але частіше після 40 років. Початок захворювання поступовий, часто на тлі надлишкової маси тіла. Симптоми діабету відсутні або виражені слабо, що може пояснюватися повільним прогресуванням захворювання і внаслідок цього адаптацією пацієнтів до тривало існуючої гіперглікемії [1–4].

Цукровий діабет є одним із чинників ризику розвитку і мікотичного ураження стоп. Тривалий перебіг ЦД, особливо в осіб старшої вікової групи, внаслідок розвитку ангіо- та нейропатії значно підвищує ризик мікотичного ураження стоп. Взагалі, грибові інфекції є важливою проблемою суча-

сної медицини, а особливо — діабетології. На грибкові захворювання шкіри страждає понад 35 % населення віком понад 40 років та майже 45 % хворих на ЦД 2 типу [2, 5–9].

Клінічно значущими для людини є близько 100 видів мікроскопічних грибків, більшість з яких є сапрофітами. Під впливом несприятливих факторів, при зниженні загального та місцевого імунітету вони стають патогенними й викликають ту чи іншу клінічну картину. У більшості випадків збудниками мікозів стопи є дерматофіти, дещо рідше грибки роду *Candida* [10–14]. При всьому розмаїтті локалізації грибкових уражень найчастіше вони вражають саме шкіру стопи, особливо міжпальцевих складок та підшви. Розвиваючись, грибки вражають шкіру та нігті, руйнують кровоносні судини та нерви, що викликає відчуття болю та свербіж. В уражену шкіру можуть проникати гноєтворні мікроби, що може стати причиною різкого запалення з появою гнійників, підвищенням температури тіла, збільшенням і болючістю регіонарних лімфатичних вузлів. На висоті розвитку запальних змін можуть виникати алергічні (амікотичні) висипи на будь-яких ділянках тіла. При синдромі діабетичної стопи основними формами ураження є дерматомикози:

епідермофітія та руброфітія стоп та кандидози.

На сьогодні у нашому розпорядженні є широкий арсенал лікарських засобів як для місцевого, так і для системного лікування мікозів. Антимікотики відрізняються за механізмом дії, однак основним місцем їх впливу на грибову клітину є клітинна мембрана. Механізм дії антимікотиків пов'язаний з порушенням синтезу ергостерину, який забезпечує бар'єрну функцію мембран та активність мембранних ферментів грибів. Зміна кількості ергостерину значною мірою впливає на метаболізм клітини грибка й призводить до її загибелі [15–20].

Лікування мікозів стоп у пацієнтів з цукровим діабетом пов'язане з певними труднощами, особливо у хворих похилого віку, які нерідко страждають різними захворюваннями.

Натепер при оніхомікозі часто виявляється кілька видів патогенних мікроорганізмів, що дозволяє розцінювати це захворювання як мікс-інфекцію. Тому перед лікарем стоїть непросте завдання вибору високо-ефективного системного антимікотика з широким спектром протигрибової активності і з мінімальним ризиком розвитку побічних ефектів, враховуючи тривале лікування. З цих позицій перевагу слід віддавати тербінафіну, котрий виказує дуже високу активність проти дерматофітів, а також деяких видів дріжджоподібних і пліснявих грибів, хорошу переносимість і безпечність. Тербінафін був синтезований в 1983 році, в США в якості системного антимікотика використовується з 1992 року. Препарат належить до принципово нового класу синтетичних антимікотиків алліламінової групи. Він виказує фунгіцидну дію за рахунок пригнічення ферменту скваленоксидази на самих ранніх стадіях метаболізму цитоплазматичної мембрани грибкових клітин, що призводить до дефіциту ергостеролу і внутрішньоклітинного накопичення сквалену та обумовлює загибель гриба. Ефективність відносно дерматофітів дуже висока і становить 80–96 %, щодо дріжджів — менша ніж у азолов (60–70 %). Ефективність відносно плісень порівняна з азолами. До незаперечних переваг препарату відноситься його висока спе-

цифічність і вибірковість дії саме на грибові клітини. Як при прийомі всередину, так і при місцевому застосуванні він переноситься добре. Побічні ефекти зазвичай слабо або помірно виражені і скороминучі. Не діє на систему цитохрому P450 і не впливає на метаболізм лікарських препаратів. Тому препарат може призначатися пацієнтам, що мають супутню соматичну патологію та тим, що приймають інші медикаменти. На ендокринну систему і метаболізм гормонів тербінафін не впливає. Практично відсутні ускладнення з боку печінки (одиночні спостереження — 0,1 %), тому його можна застосовувати у хворих з хронічними дифузними захворюваннями печінки. Не пригнічує імунну систему. Ефективний при лікуванні хворих з імуносупресивними станами, ВІЛ-інфекцією, після трансплантації органів [21–23].

Тербінафін добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, не вимагаючи жодних умов прийому. Вже через 2 години адсорбується більше 70 % препарату. Рівень препарату в крові не залежить від характеру і прийому їжі, від кислотності шлункового соку. Тербінафін надходить у тканини шляхом екскреції сальними залозами і простої дифузії. Виражена ліпофільність препарату забезпечує накопичення в тканинах, багатих кератином та/або ліпідами: в дермі, роговому шарі шкіри, волосяних фолікулах, нігтях і волоссі. Через два тижні від початку лікування концентрація тербінафіну в роговому шарі значно перевищує терапевтичні значення і тривало зберігається на високому рівні після припинення прийому. Найповільніше тербінафін надходить у нігті у зв'язку з їх значною товщиною, меншим вмістом в них ліпідів і можливістю потрапляння в них тільки шляхом пропотівання крізь судини нігтьового ложа і матриці. При цьому досягнута терапевтична концентрація зберігається в нігті стабільною протягом тривалого часу і після відміни препарату. Персистенція в крові зберігається протягом 12–14 тижнів, в нігтьовій платівці — 36–48 тижнів. При місцевому застосуванні фунгіцидна концентрація залишається в роговому шарі епідермісу, як мінімум, ще протягом 7–10 днів, що знижує ймовірність виникнен-

ня рецидивів дерматофітій. Висока терапевтична ефективність антимікотика поєднується з високою безпекою, бо він має найменшу мінімальну переважну концентрацію щодо дерматофітів (0,001 мг/л) порівняно з системними антимікотиками азольної групи (0,01–0,1 мг/л). Численні дослідження, здійснені в нашій країні і за кордоном, показали, що при призначенні тербінафіну в дозі 250 мг на добу протягом двох тижнів у 100 % хворих регресують шкірні прояви мікозу, через 6–8 тижнів у 92,6–94 % хворих виліковується оніхомікоз кистей, а через 9–12 тижнів — оніхомікоз стоп. У нігтях і плазмі крові препарат тривалий час зберігається в терапевтичній концентрації після закінчення його прийому. Мікологічне лікування настає раніше, ніж клінічне, бо тербінафін дифундує в ніготь з нігтьового ложа, викликаючи загибель гриба, для клінічного ефекту при тотальному і проксимальному оніхомікозі необхідна повна зміна нігтьової пластини, що займає 12–18 місяців на ногах і до 6 місяців — на руках. Мікологічне вилікування безпосередньо після закінчення курсу досягається у 80 % випадків, а через 6 місяців ефект, поступово зростаючи, досягає 94 % [15, 24–29]. Високі адсорбційні та фармакодинамічні властивості тербінафіну дозволили розробити методику щадного застосування препарату. У перший місяць препарат призначається в дозі 250 мг на добу, на другий і третій місяці — в тій же дозі через день, а потім у всі наступні місяці до відростання здорових нігтів — по 250 мг 1 раз на тиждень. Протягом усього курсу загальна терапія доповнюється призначенням різноманітних зовнішніх фунгіцидно-кератолитических засобів. Запропонована схема за ефективністю була порівняна з традиційною, проте значно перевершувала її за переносимістю, доступністю та вартістю [30–34].

Тербінафін належить до щадних протигрибкових препаратів системної дії. При тривалій терапії у стандартному режимі по 250 мг на добу побічні реакції і ускладнення спостерігаються в 5–10,4 % випадках. Найчастіше (у 4,9 % хворих) вони представлені порушеннями з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді дискомфорту і болю в животі, нудоти, блювоти, диспепсії. Більшість цих

симптомів значно зменшуються при призначенні гіпоалергенної дієти. Транзиторне підвищення рівня печінкових трансаміназ та інші печінкові ускладнення відзначаються рідко (у 3,3 % хворих). У порівнянні з тербінафіном частота печінкових порушень при прийомі ітраконазолу зустрічається в 2 рази, а при прийомі кетоконазолу — в 57 разів частіше. Препарат не має ембріотоксичності, тератогенних і мутагенних ефектів [35–37].

Таким чином, висока терапевтична ефективність, особливо щодо основних збудників мікозів шкіри, волосся, нігтів, високий профіль безпеки, високий рівень адсорбції, сприятливі фармакокінетичні властивості, практична відсутність резистентності грибів до антимікотика, можливість використання разом з іншими ліками, зручний для пацієнта режим прийому роблять тербінафін препаратом вибору для системного лікування дерматомикозів.

Місцеве лікування є невід'ємною частиною терапії будь-якого грибового захворювання. Воно може застосовуватися в якості монотерапії: наприклад, при лікуванні мікозів стоп без ураження нігтів, а також в якості поєднаної терапії із системними антимікотиками при лікуванні оніхомікозів. Антимікотичні препарати для зовнішнього застосування містять дуже високі концентрації діючих речовин проти збудників дерматофіти, які утворюються на поверхні вогнищ ураження, де розташовані найбільш життєздатні гриби. При місцевому лікуванні рідко спостерігається розвиток побічних реакцій навіть при тривалому застосуванні антимікотиків. Призначення зовнішньої терапії не обмежене супутньою соматичною патологією, віком пацієнта, можливим розвитком інтерреакцій при одночасному прийомі інших лікарських препаратів.

Результати досліджень показали, що тербінафін при нашкірному нанесенні має високу фунгіцидну активність по відношенню до всіх збудників мікозів шкіри, які зустрічаються найчастіше. Звдяки своїй високій проникаючій здатності він добре накопичується у всіх шарах епідермісу. Через 4 години після нанесення на шкіру його концентрація в роговому шарі значно перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію для біль-

пості збудників мікозів шкіри, яка для дерматофітів, таких як *T. rubrum*, становить приблизно 0,003 мкг/мл. При цьому через 7 днів після припинення лікування концентрація тербінафіну в роговому шарі становить 0,33 нг/см³, що в 100 разів вище такої, що викликає загибель грибка [24, 38–40]. У плацебо-контрольованому дослідженні лікування дерматофітії стоп було продемонстровано, що відсоток мікологічного лікування (86–89 %) є однаковим після двох- і однотижневого застосування 1 % крему тербінафіну. Отримані результати дозволили рекомендувати скорочений курс лікування 1 % кремом тербінафіну мікозу стоп [41–43].

На базі клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» в амбулаторних умовах проведена порівняльна оцінка клінічної ефективності переносимості тербінафіну (ЛАМІФЕН, таблетки 250 мг виробництва ПАТ «Фітофарм», м. Артемівськ, Україна) і оригінального тербінафіну (ЛАМІЗІЛ, таблетки 250 мг, виробництва Novartis, Швейцарія) в терапії мікозів стоп (оніхомікозів) у пацієнтів з ЦД 2 типу. До основної і контрольної груп було включено по 60 пацієнтів обох статей віком від 45 до 69 років.

Пацієнти основної групи отримували лікування за схемою: ЛАМІФЕН *per os* 250 мг один раз на добу протягом 12 тижнів і тербінафін крем місцево.

Пацієнти контрольної групи отримували ЛАМІЗІЛ 250 мг один раз на добу протягом 12 тижнів і тербінафін крем місцево.

Загальна тривалість дослідження становила 12 тижнів і включала первинний клінічний огляд з контрольними оглядами після закінчення восьмого і двадцятого тижня від початку лікування.

Головним критерієм ефективності етіотропної хіміотерапії мікозу стоп обґрунтовано вважається відсоток хворих з повною мікологічною негативацією у зонах, які були уражені фунгопатогенами. Ми здійснювали мікологічні та культуральні дослідження до початку терапії, через 8 тижнів після початку лікування та через 12 тижнів — вже після закінчення курсу лікування. До початку терапії в обох групах пацієнтів серед збудників домінували *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale*, *Malassezia furfur* и *Candida spp.* У всіх пацієнтів клінічно спостерігалось дистальне ураження нігтьових пластинок. В основній групі через 12 тижнів після початку лікування у 49 (81,6 %) пацієнтів не було виявлено грибок в епідермісі підшопов, міжпальцевих проміжків та в товщі нігтьових пластинок. В контрольній групі не було виявлено грибок у 50 (83,3 %) хворих.

Якість життя пацієнтів оцінювалася за дерматологічним індексом якості життя (DIQL), який розраховувався за анкетною. На кожне питання сам хворий давав одну відповідь з чотирьох запропонованих. Відповіді оцінювалися за індексом (відповідно 3, 2, 1, 0), а сума з десяти індексів становила DIQL, який знаходився в межах від 0 до 30. В обох групах хворих відзначена чітка тенденція

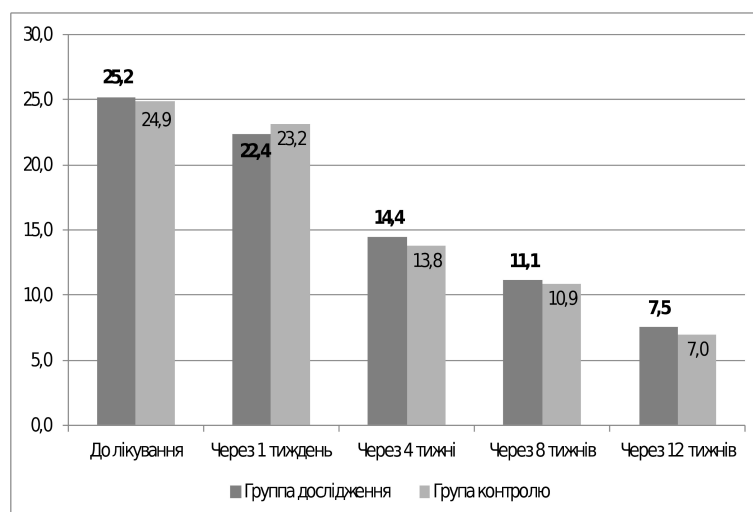


Рис. Динаміка дерматологічного індексу якості життя пацієнтів основної та контрольної груп.

DIQL до зниження в контрольних точках (див. рис.).

У двох пацієнтів основної групи і у одного хворого контрольної групи протягом другого місяця прийому антимікотика спостерігались помірні диспептичні явища, які після призначення сорбентів зникли і не вимагали скасування етіотропного лікування оніхомікозу. У решти пацієнтів загальних побічних реакцій не було. У всіх хворих спостерігалося відростання здорових на вигляд нігтів, всі хворі дали високу суб'єктивну оцінку методу лікування.

Таким чином, препарат Ламіфен в табле-

тках по 250 мг (виробник ПАТ «Фітофарм») показав високу ефективність у лікуванні оніхомікозів. Етіологічне одужання спостерігалося у 81,6% випадків. Цей показник можна порівняти з ефективністю лікування оригінальним тербінафіном (83,3%). Мікологічна негативація в абсолютній більшості пацієнтів як в основній, так і контрольній групах, а також високий профіль безпеки свідчить на користь вибору тербінафіну, як етіотропного препарату для лікування оніхомікозу у пацієнтів зі складною супутньою патологією, в тому числі з ЦД 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Standarty diagnostyky ta likuvannja endokrynologichnyh zahvorjuvan', *Kyiv*, 2007:352 p.
- Samaras K. *Minerva Endocrinol* 2013; 38(1):47-58.
- Cheon HG. *Arch Pharm Res* 2013; 36(2):145-53.
- Schwartz S, Fabricatore AN, Diamond A. *Adv Exp Med Biol* 2012; 771:438-58.
- Chernobrov AD. Chelovek y lekarstvo — Ukraina: Tezy dopovidej I nac. kongres, *Kyiv*, 2008:108–109.
- Al Qahtani M, Alshahrani A, Alskaini A, et al. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013; 24(2):281-5.
- Van der Heijden MM, van Dooren FE, Pop VJ, Pouwer F. *Diabetologia* 2013; 56(6):1210-25.
- Wittmeier KD, Wicklow BA, Sellers EA, et al. *Paediatr Child Health* 2012; 17(3):129-32.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. *AMA Dermatol* 2013; 149(1):84-91.
- Sergeev AJu, Sergeev JuV. Gribkovye infekcii, *Moskva*, 2008:480 p.
- Sergeev JuV, Shpigel' BI, Sergeev AJu. Farmakoterapija mikozov, *Moskva*, 2003:200 p.
- Heikkilä H, Stubb S, Reitamo S. *Br J Dermatol* 1996; 134:678–80.
- Matricciani L, Talbot K, Jones S. *J Foot Ankle Res* 2011; 4:26.
- Elewski B, Pollak R, Ashton S, et al. *Br J Dermatol* 2012; 166:389–98.
- Potekaev NS. *RMZh* 2005; 13(5):249–250.
- Gupta AK, Uro M, Cooper EA. *J Drugs Dermatol* 2010; 9:1109–13.
- Baran R, Hay RJ, Garduno JI. *J Dermatolog Treat* 2008; 19:168–75.
- Gupta AK, Cooper EA. *Mycopathologia* 2008; 166:353–67.
- Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JT, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:910–5.
- Watanabe S, Harada T, Hiruma M, et al. *J Dermatol* 2010; 37:397–406.
- Roberts DT. *Rev Contemporasy Pharmacoth* 1997; 787(8): 299–312.
- Finch JJ, Warshaw EM. *Prescrire Int* 2009; 18:26–30.
- Gupta AK, Drummond-Main C, Cooper EA, et al. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:494–502.
- Kikuchi I, Tanuma H, Morimoto K, Kawana S. *Mycoses* 2008; 51(6):523-31.
- Ko JY, Lee HE, Jae H, et al. *Mycoses* 2011; 54:384–8.
- Sipponen A, Kuokkanen O, Tiihonen R, et al. *Int J Dermatol* 2012; 51:726–32.
- Baran R, Hay RJ, Tosti A, Haneke E. *Br J Dermatol* 1998; 139:567–71.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. *J Clin Epidemiol* 2008; 61:344–9.
- Malay DS, Yi S, Borowsky P, et al. *J Foot Ankle Surg* 2009; 48:294–308.
- Ryder NS. *Mycoses* 1999; 42(2):115-9.
- Korting HC, Kiencke P, Nelles S, Rychlik R. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8(6):357-64.
- Suhonen R. Onychomycosis. *Duodecim* 1997; 113:433–6.
- Baudraz-Rosselet F, Ruffieux C, Lurati M, et al. *Dermatology* 2010; 220:164–8.
- Amichai B, Davidovici B, Trau H, et al. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36:724–7.

35. Ozcan D, Seçkin D, Demirbilek M. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(12):1442-6.
36. Shemer A, Davidovici B, Grunwald MH, et al. *Br J Dermatol* 2009; 160:37-9.
37. Bontems O, Hauser PM, Monod M. *Br J Dermatol* 2009; 161:791-6.
38. Schmid-Wendtner MH, Korting H. *Hautarzt* 2008; 59(12):986-91.
39. Robert R, Pihet M. *Mycopathologia* 2008;1 66:295-306.
40. Farwa U, Abbasi SA, Mirza IA, et al. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; 21:597-600.
41. Hay R. *JEDV* 2003; 19(1):1-7.
42. Kienzler J.L., Queille-Roussel C., Mugglstone C. et al. *JEADV* 2005; 19(2):FC 02.7.
43. Sigurgeirsson B. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:679-84.