



# Цукровий діабет та грибкові інфекції: етіотропна терапія мікозів стоп

**Цукровий діабет (ЦД) 2 типу – найпоширеніша форма захворювання, що характеризується порушенням чутливості до інсуліну (інсулінорезистентність) і його секреції [1, 2, 7, 8]. ЦД 2 типу може виникнути в будь-якому віці, але частіше спостерігається після 40 років. Розвиток захворювання поступовий, не супроводжується вираженою симптоматикою, що може пояснюватися адаптацією пацієнтів до тривало існуючої гіперглікемії [3, 12, 14, 16]. Часто ЦД 2 типу реєструється у пацієнтів із надмірною масою тіла.**

ЦД є одним із факторів ризику мікотичного ураження стоп. Тривалий перебіг ЦД, особливо в осіб старшої вікової групи, супроводжується розвитком ангіо- та нейропатії, які значно підвищують вірогідність мікотичного ураження стоп.

Грибкові інфекції є важливою проблемою сучасної медицини в цілому та діабетології зокрема. Так, на грибкові захворювання шкіри страждає більш як 35% населення віком понад 40 років та майже 45% хворих на ЦД 2 типу [4, 9-13].

Клінічно значущими для людини є близько 100 видів мікроскопічних грибів, більшість з яких є сапрофітами (рис. 1). Під дією несприятливих факторів, у разі зниження загального та місцевого імунітету вони стають патогенними й зумовлюють появу тих чи інших клінічних порушень. У більшості випадків збудниками мікозів стопи є дерматофіти, дещо рідше – гриби роду *Candida* [5, 6, 26-33].

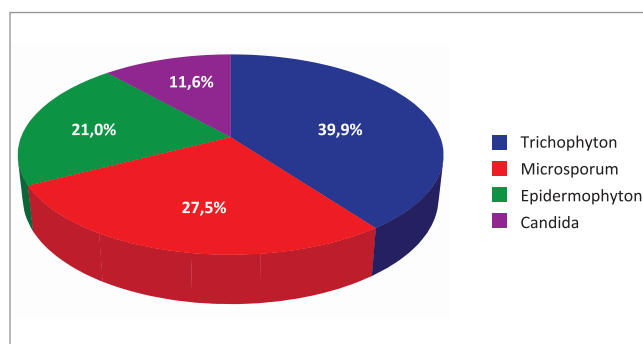


Рис. 1. Питома вага різних збудників в етіології мікозів стоп

Серед усіх грибкових уражень найчастішою їх локалізацією є саме шкіра стопи, особливо міжпальцеві складки та підощви. Розвиток грибів призводить до пошкодження шкіри та нігтів, руйнування кровоносних судин та нервів, появи болю та свербіж. У вогнища ураження здатні проникати патогенні бактерії, що може спровокувати різке запалення з появою гнійників, підвищенням температури тіла, збільшенням і болючістю регіонарних лімфатичних вузлів. На піку розвитку запальних змін на будь-яких ділянках тіла можуть виникати алергічні (амікотичні) висипи. У разі синдрому діабетичної стопи основними формами ураження є дерматомікози: епідермофітія стоп і кандидози.

Наразі в лікарському арсеналі наявні препарати як для місцевої, так і для системної терапії мікозів. Антимікотичні засоби відрізняються за механізмом впливу, однак основною мішенню їх дії є клітинна мембрана: порушення синтезу ергостеролу, що забезпечує бар'єрну функцію мембран і активність мембранних ферментів грибів, значною мірою впливає на метаболізм клітини гриба й призводить до її загибелі [15, 34-39].

Лікування мікозів стоп у пацієнтів із ЦД пов'язане з певними труднощами, особливо у хворих похилого віку, які часто мають коморбідні захворювання. У разі оніхомікозу часто виявляються кілька видів патогенних мікроорганізмів, що дає можливість розцінювати це захворювання як мікст-інфекцію. Тому перед лікарем постає непросте завдання вибору високо-ефективного системного антимікотичного препарату з широким спектром протигрибкового впливу

та мінімальним ризиком розвитку побічних ефектів, ураховуючи значну тривалість лікування. З цих позицій перевагу слід надавати тербінафіну, що має дуже високу активність проти дерматофітів і деяких видів дріжджоподібних та пліснявих грибів, а також характеризується хорошою переносимістю і високим профілем безпеки.

Тербінафін був синтезований у 1983 р.; у країнах СНД у ролі системного антимікотичного засобу він використовується з 1992 р. Препарат належить до класу синтетичних протигрибкових препаратів аліламінової групи. Він виявляє фунгіцидну дію, пригнічуючи фермент скваленепоксидазу на ранніх стадіях метаболізму цитоплазматичної мембрани грибкових клітин. Це зумовлює дефіцит ергостеролу й внутрішньоклітинне накопичення сквалену, що спричиняє загибель гриба. Ефективність тербінафіну щодо дерматофітів становить 80-96%, щодо дріжджів – менше, ніж у азолів (60-70%); ефективність проти пліснявих грибів зіставна з такою азолів.

Беззаперечними перевагами препарату є його висока специфічність і вибірковість дії саме на клітини грибів. Як у разі перорального прийому, так і при місцевому застосуванні тербінафін добре переноситься. Побічні ефекти зазвичай слабо або помірно виражені та швидко зникають. Препарат не діє на систему цитохрому P450 і не впливає на метаболізм лікарських засобів. У зв'язку з цим тербінафін можна призначати пацієнтам, що мають супутню соматичну патологію та приймають інші лікарські препарати. Крім того, препарат не впливає на ендокринну систему й гормональний профіль. На фоні прийому тербінафіну практично відсутні ускладнення з боку печінки (одиночні спостереження – 0,1%), тому його можна застосовувати у хворих із хронічними дифузними захворюваннями печінки. Препарат ефективний при лікуванні мікозів у пацієнтів із імуносупресивними станами, ВІЛ-інфекцією, після трансплантації органів тощо, оскільки він не пригнічує імунну систему [17, 40, 41].

Тербінафін добре всмоктується в шлунково-кишковому тракту (через 2 год після перорального прийому адсорбується понад 70% препарату). При цьому його концентрація в крові не залежить від характеру й прийому їжі, а також від кислотності шлункового секрету.

Тербінафін надходить у тканини шляхом екскреції сальними залозами й простої дифузії. Виражена ліпофільність препарату забезпечує накопичення в тканинах, що містять багато кератину та/або ліпідів: у дермі, роговому шарі шкіри, волоссяних фолікулах, нігтях і волоссі. Через 2 тижні від початку лікування концентрація тербінафіну в роговому шарі значно перевищує терапевтичні значення і тривало зберігається на високому рівні після припинення терапії. Найбільш повільно тербінафін накопичується у нігтях (надходить через судини нігтьового ложа і матриці), оскільки товщина нігтів значна, а вміст ліпідів у них значно менший. Персистенція в крові зберігається протягом 12-14 тижнів, у нігтьовій пластині – 36-48 тижнів. Під час місцевого застосування фунгіцидна концентрація спостерігається

в роговому шарі епідермісу ще протягом 7-10 днів, що знижує імовірність виникнення рецидивів дерматомікозів. Висока терапевтична ефективність антимікотичного засобу поєднується з високою безпекою: він має найменшу мінімальну пригнічувальну концентрацію (МПК) щодо дерматофітів (0,001 мг/л) порівняно із системними антимікотиками азольної групи (0,01-0,1 мг/л).

Численні дослідження, проведені в нашій країні та за кордоном, показали, що в разі призначення тербінафіну в дозі 250 мг на добу протягом 2 тижнів у 100% учасників регресували шкірні прояви мікозу, через 6-8 тижнів досягнуто одужання 92,6-94% пацієнтів із оніхомікозом кистей, а через 9-12 тижнів – більшості хворих на оніхомікоз стоп. У нігтях і плазмі крові протягом тривалого часу після завершення терапії зберігаються терапевтичні концентрації препарату. Мікологічне покращення спостерігається раніше, ніж клінічне: тербінафін дифундує в ніготь із нігтьового ложа, спричиняючи загибель гриба, тоді як умовою позитивної клінічної динаміки при тотальному оніхомікозі є повна зміна нігтьової пластини (це потребує 12-18 міс у разі локалізації процесу на нижніх кінцівках, близько 6 міс – при ушкодженні нігтів на руках). Мікологічного вилікування безпосередньо після закінчення курсу терапії можна досягти у 80% випадків, а через 6 міс цей показник поступово підвищується до 94% [15, 21, 42-49].

Високі адсорбційні властивості, фармакологічна активність, хороші фармакодинамічні властивості тербінафіну дозволили розробити методику щадного застосування препарату. У 1-й місяць препарат призначається в дозі 250 мг/добу, у 2 і 3-й місяць – у такій самій дозі через день, надалі (до відростання здорових нігтів) – по 250 мг 1 раз на тиждень. Протягом всього курсу системної терапії доповнюється призначенням різноманітних зовнішніх фунгіцидно-кератолітичних засобів. Запропонована схема за ефективністю була зіставна з традиційною, проте продемонструвала переваги за переносимістю, доступністю та вартістю [18, 22, 50, 51, 54].

Тербінафін належить до протигрибкових препаратів системної дії. Під час тривалої терапії у стандартному режимі по 250 мг/добу побічні реакції й ускладнення відзначаються в 5-10,4% випадках. Найчастіше (у 4,9% хворих) спостерігаються порушення з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді дискомфорту й болю в животі, нудоти, блювання, диспепсії. Інтенсивність більшості з цих симптомів значно зменшується в разі призначення гіпоалергенної дієти. Т раннаторне підвищення рівня печінкових трансаміназ та інші печінкові ускладнення відзначаються рідко (у 3,3% хворих). Порівняно з тербінафіном порушення з боку печінки на фоні прийому ітраконазолу зустрічаються у 2 рази, а при застосуванні кетоконазолу – у 57 разів частіше. Препарат не має ембріотоксичності, тератогенних і мутагенних ефектів [19, 23, 52, 53].

Таким чином, завдяки високій терапевтичній ефективності, особливо щодо основних збудників мікозів шкіри, волосся, нігтів; хорошому профілю безпеки; значній адсорбції; фармакокінетичним властивостям; мінімальній резистентності грибів до антимікотика; можливості використання разом з іншими препаратами; зручному для пацієнта режиму прийому тербінафіну може вважатися препаратом вибору для системного застосування у хворих на дерматомікози.

Місцева терапія є невід'ємною складовою лікування будь-якого грибкового захворювання. Вона може призначатися як монотерапія (наприклад, під час лікування



мікозів стоп без ураження нігтів), а також у складі комбінованої терапії із системними антимікотиками при лікуванні оніхомікозів. Антимікотичні препарати для зовнішнього застосування містять дуже високі концентрації діючих речовин, активних щодо дерматофітів. Високі рівні препарату створюються на поверхні вогнищ ураження, де розташовані найбільш життєздатні гриби. Під час місцевого лікування рідко спостерігається розвиток побічних реакцій (навіть при тривалому застосуванні антимікотиків). Призначення зовнішньої терапії не обмежене су пільною соматичною патологією, віком пацієнта, можливим розвитком лікарських взаємодій.

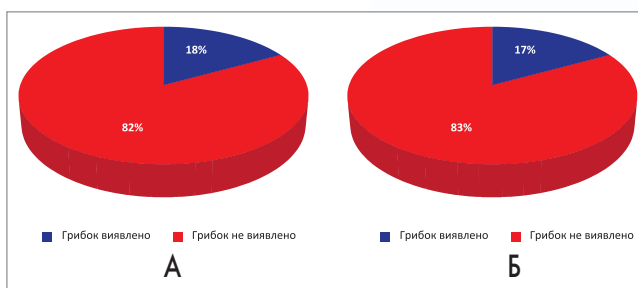
Результати досліджень продемонстрували, що тербінафін при нанесенні на шкіру реалізує високу фунгіцидну активність щодо найчастіших збудників мікозів шкіри. Завдяки високій проникаючій здатності він накопичується у всіх шарах епідермісу. Через 4 год після нанесення на шкіру його концентрація в роговому шарі значно перевищує МПК для більшості збудників мікозів шкіри (для дерматофітів, зокрема *T. rubrum*, вона становить приблизно 0,003 мкг/мл). При цьому через 7 днів після припинення лікування концентрація тербінафіну в роговому шарі становить 0,33 нг/см<sup>2</sup>, що в 100 разів перевищує рівень, необхідний для загибелі грибів [20, 21, 55, 56].

У плацебо-контрольованому дослідженні лікування дерматофії стоп було продемонстровано, що рівень мікологічного одужання (86-89%) був однаковим після 2- і 1-тижневого застосування 1% крему тербінафіну. Отримані результати дозволили рекомендувати скорочений курс лікування мікозу стоп з використанням 1% крему тербінафіну [24, 25, 57].

В амбулаторних умовах проведено порівняльну оцінку клінічної ефективності та переносимості тербінафіну (Ламіфен, таблетки 250 мг, виробництва ПАТ «Фітофарм», м. Артемівськ, Україна) та оригінального тербінафіну (Ламізил, таблетки 250 мг, виробництва Novartis, Швейцарія) у терапії мікозів стоп (оніхомікозів) у пацієнтів із ЦД 2 типу. У групи дослідження і контролю включили по 60 хворих віком від 45 до 69 років. Учасники групи дослідження отримували лікування за схемою: Ламіфен per os 250 мг 1 р/добу протягом 12 тижнів і місцево тербінафін у вигляді крему; пацієнти контрольної групи – Ламізил 250 мг 1 р/добу протягом 12 тижнів і місцево тербінафін у вигляді крему. Загальна тривалість дослідження становила 12 тижнів. Стан пацієнтів оцінювали під час першого клінічного огляду та на контрольних оглядах наприкінці 8-го й 12-го тижня від початку лікування.

Головним критерієм ефективності етіотропної терапії мікозу стоп вважається відсоток хворих з негативним результатом мікологічних досліджень у ділянках, які були уражені грибами. Мікологічні та культуральні дослідження виконувалися до ініціації терапії, через 8 і 12 тижнів після початку курсу лікування. До проведення терапії серед збудників в обох групах домінували *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Malassezia furfur* и *Candida* spp. У всіх пацієнтів клінічно спостерігалось дистальне ураження нігтьових пластинок. У групі дослідження через 12 тижнів після початку лікування у 49 (81,6%) хворих вепідерміси підшав, міжпальцевих проміжків та в товщі нігтьових пластинок не було виявлено збудників, в контрольній групі аналогічний показник становив 50 (83,3%) хворих (рис. 2).

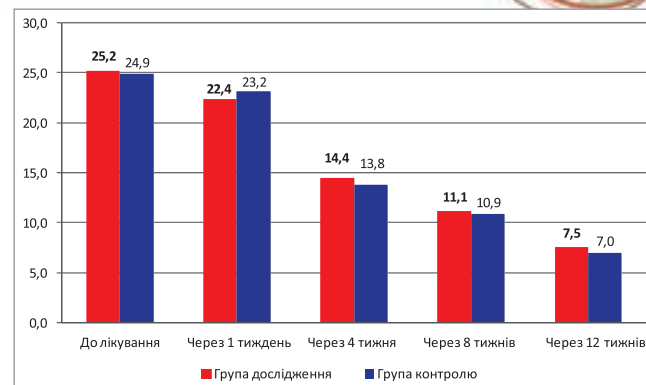
Якість життя пацієнтів оцінювали за дерматологічним індексом якості життя (DIQL), який визначався за анкетною. На кожне запитання хворий давав одну відповідь із чотирьох запропонованих. Відповіді оцінювалися за індексом (відповідно 3, 2, 1, 0), а сума з десяти індексів становила DIQL, який знаходився в межах від 0 до 30 (чим вищий показник, тим суттєвішим є негативний вплив захворювання на якість життя). В обох групах хворих відзначена чітка тенденція до зниження DIQL на кожному етапі оцінки (рис. 3).



**Рис. 2. Питома вага пацієнтів з негативним результатом мікологічного дослідження через 12 тижнів після початку терапії Ламіфеном (А) та оригінальним тербінафіном (Б) ( $p \leq 0,05$ )**

У 2 пацієнтів групи дослідження і в 1 хворого контрольної групи протягом 2-го місяця прийому антимікотика відзначалися помірні диспептичні явища, які вдалося усунути шляхом призначення сорбентів і які не потребували відміни етіотропного лікування оніхомікозу. У решти пацієнтів системних побічних реакцій не зареєстровано. У 100% спостерігалось відростання здорових на вигляд нігтів, всі хворі дали високу суб'єктивну оцінку методу лікування.

Таким чином, препарат Ламіфен утаблетках по 250 мг (виробник ПАТ «Фітофарм») продемонстрував високу ефективність у лікуванні оніхомікозів. Мікологічне одужання на фоні його застосування спостерігалось



**Рис. 3. Динаміка зниження DIQL у пацієнтів досліджуваної групи порівняно з контрольною ( $p \leq 0,05$ )**

у 81,6% випадків, що можна порівняти з ефективністю лікування оригінальним тербінафіном (83,3%). Негативні результати мікологічного дослідження в абсолютній більшості пацієнтів (як у досліджуваних, так і в контрольній групі), а також високий профіль безпеки свідчать на користь вибору тербінафіну як етіотропного препарату для лікування оніхомікозу у пацієнтів із тяжкою супутньою патологією, зокрема з ЦД 2 типу.

Список літератури знаходиться в редакції.



**діє ЛАМІФЕН як слід:**  
**без грибка – здоровий слід!**

- антимікотик широкого спектру дії
- ефективний в лікуванні оніхомікозів\*
- застосовується 1 раз на добу



Рег. № UA/6136/02/01 від 10.07.2014 р.  
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.  
Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.  
Ці матеріали були створені ПАТ «Фітофарм», є об'єктом авторського права та захищаються законодавством України про авторське право.