

А. Ю. СЕРГЕЕВ,
О. Л. ИВАНОВ
Московская медицинская
Академия,
г. Москва

УДК 616.596-002

ВОПРОСЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗОВ

Анализ данных литературы показывает, что эффективность системной терапии онихомикозов определяется прежде всего особенностями течения последних. Все современные системные пероральные антимикотики отличаются высокой эффективностью, тем более, если они назначаются строго по клинико-этиологическим показаниям и схемам, адекватным течению каждого конкретного случая онихомикоза. В настоящей работе проведено сравнение фармакокинетических свойств трех современных антимикотиков – тербинафина, итраконазола и флуконазола, применительно к эффективности лечения онихомикозов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *онихомикозы, терапия.*

PHARMACOKINETICS AND EFFECTIVITY OF SYSTEMIC TREATMENT OF ONYCHOMYCOSIS

A.J. SERGEEV, O.L. IVANOV

Moscow Medical Academy, Moscow

The article provides an extensive review on pharmacokinetic properties of 3 oral antifungals commonly used in onychomycosis. The modern antifungal drug pathways in human nail are described with relevance to the treatment design and outcome. Author tends to oppose the current misbeliefs regarding the causes of ineffective therapy.

KEY WORDS: *onychomycosis, treatment.*

Внедрение современных системных антимикотиков в терапию грибковых инфекций ногтей существенно повысило ее эффективность. Впервые за многие годы стало возможным излечение большинства случаев онихомикоза, обусловленное элиминацией возбудителя, а не удалением пораженных частей ногтя [9]. Разработка схем системной терапии онихомикозов позволила обогатить данные о физиологии органа ногтя, в частности – об особенностях его роста и кинетике различных веществ, поступающих в него как снаружи (местные антимикотики), так и из крови (системные антимикотики).

Вместе с тем, наличие разных схем системной терапии препаратами, различающимися по многим характеристикам, в последние годы неоднократно приводило к разногласиям в разработке показаний к их применению и оценке их клинической эффективности. Высказывались мнения, в которых пытались увязать эффективность препарата в целом с его фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами [4, 5]. Более того, сами эти параметры подчас выдвигаются как значительные преимущества или недостатки того или иного системного препарата по сравнению с другими.

Целью настоящей работы является сравнение фармакокинетических свойств трех современных антимикотиков – тербинафина, итраконазола и флуконазола, применительно к проблеме онихомикозов и эффективности их терапии.

Общая фармакокинетика тербинафина, итраконазола и флуконазола

Тербинафин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и в течение 2 ч абсорбируется более 70 % препарата [34]. Прием одной 250 мг дозы препарата приводит к созданию концентрации в плазме крови, 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 состав-

ляет более 200 л [26].

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. [21].

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 [29].

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 [21]. 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 [33, 41].

Итраконазол подвергается значительной (до 85 %) первичной биотрансформации в печени. Основной из более чем 30 его метаболитов, гидрокситраконазол, является активным с выраженным противогрибковым действием. Его концентрации в плазме превосходят концентрации итраконазола [43]. 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.

Флуконазол, в отличие от двух предыдущих препаратов, является гидрофильным, что определяет различия препаратов в распределении, накоплении и выведении. Абсорбция флуконазола почти полная, биодоступность составляет 90 %. Пиковые концентрации со-

здаются 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 [9]. 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 [28]. 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 ониомикозах этого, как правило, не требуется в связи с использованием относительно невысоких доз флуконазола.

Фармакокинетические условия эффективности системной терапии

Эффективность этиотропной терапии каждого случая ониомикоза зависит от того, насколько высока будет концентрация противогрибкового средства в пораженных участках ногтя. Большая часть случаев ониомикоза 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 [6, 9]. Ногтевая пластинка, состоящая из уплощенных слоев ороговевших кератиноцитов, а нередко – и более или менее толстый слой гиперкератоза под ней, служит препятствием для проникновения местных антимикотиков в ногтевое ложе. Поэтому для значительной части случаев ониомикоза единственно приемлемым подходом к этиотропной монотерапии является назначение системных противогрибковых средств [3, 8–9].

Говоря о системной терапии ониомикозов, нельзя забывать о том, что все системные антимикотики, в отличие от местных, в клинических условиях дают только фунгистатический эффект [7]. Единовременной и радикальной элиминации возбудителя в ногте не происходит. Если какой-либо системный антимикотик действительно оказывал бы фунгицидное действие, т.е. уничтожал бы гриба в ногте полностью, то продолжительность терапии ониомикозов стоп и кистей была бы одинаковой. Однако на практике этого не случается и схемы лечения ониомикозов стоп всегда продолжительнее схем для ониомикозов кистей. Бо-

лее 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 ониомикозов 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 [7]. Иными словами, равновесие или преимущество гриба в скорости роста в ногте, существовавшее до лечения, сменяется преимуществом в скорости роста самого ногтя на время лечения (рис. 1). 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 продолжи-

РИС 1а. Фунгистатический принцип системной этиотропной терапии дистальной формы ониомикоза. До лечения: разница между ростом гриба в ногте и ростом ногтя положительна, заболевание прогрессирует.

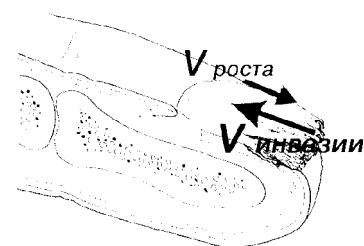
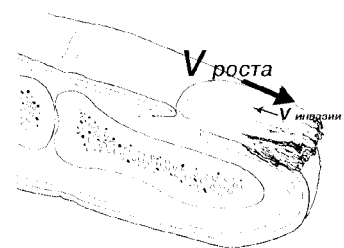


РИС 1б. Фунгистатический принцип системной этиотропной терапии дистальной формы ониомикоза. Во время лечения: разница между ростом гриба в ногте и ростом ногтя отрицательна, заболевание регрессирует.



тельностью, пропорциональной разнице во времени отрастания ногтя [6, 7].

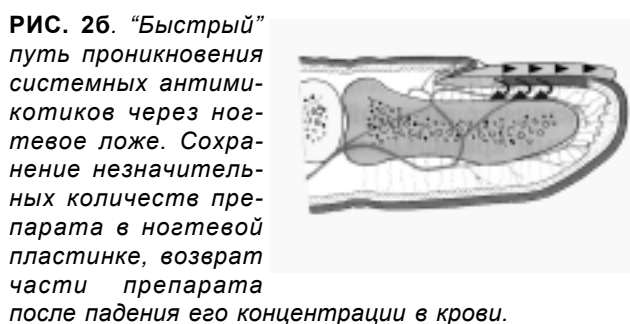
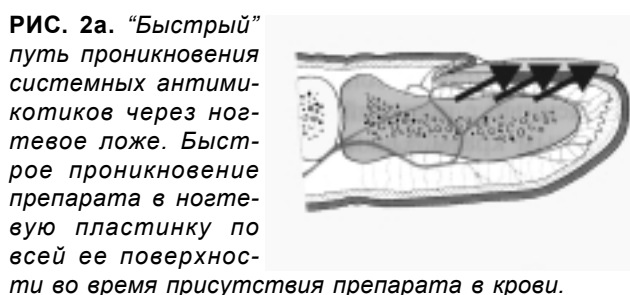
Какие фармакокинетические параметры определяют эффективность фунгистатической по характеру системной терапии ониомикоза? Опираясь на изложенное выше, можно выделить два основных параметра: 1) способность накапливаться в пораженных частях ногтя в достаточной для подавления роста гриба концентрации; 2) 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.

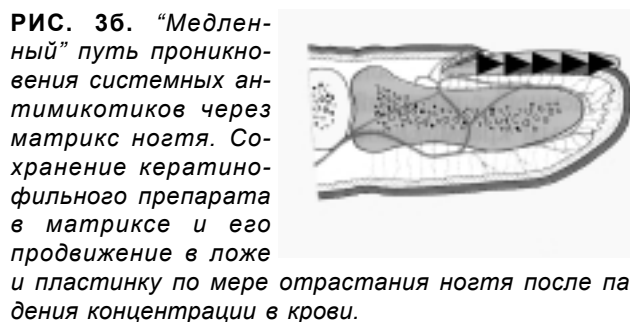
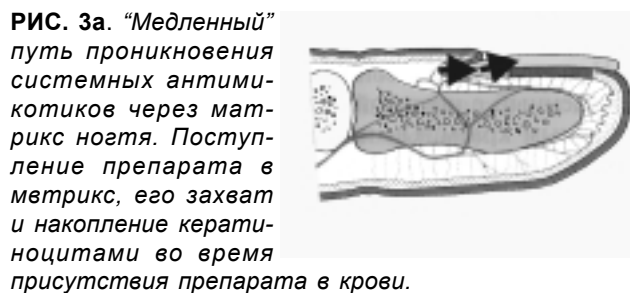
Ноготь как мишень для системных антимикотиков

При онихомикозе 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 [16]. 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 [18, 42]. Выделяют 2 пути проникновения системных средств в ногтевую пластинку (рис. 2). 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 онихомикоза, являются основным препятствием антимикотиков на “быстром” пути [25, 30].



Второй путь – “медленный” – проходит через матрикс ногтя (рис. 3). 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 им антимикотики поступают в ногтевую пластинку равномерно, по всему ее сечению, и остаются в ней на все время ее продвижения к дистальному концу (рис. 3). 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 [16]. После отмены препарата эти концентрации сохраняются в зависимости от степени его кератинофильности. Этим обуславливается долгое сохранение терапевтических концентраций современ-

ных антимикотиков в ногтевой пластинке.

ружить уже через 1–2 нед (табл. 1).

Фармакокинетика тербинафина, итраконазола и флуконазола в ногте

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 обна-

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

Сравнительная фармакокинетика 3 системных антимикотиков

* данные тербинафина и итраконазола приведены для укороченной схемы, флуконазола – для схемы пульс-терапии [26].

Характеристики	Тербинафин	Итраконазол	Флуконазол
Концентрация свободного препарата в плазме, %	< 2	< 2	> 80
Распределение в тканях	Накопление в богатых липидами	Накопление в богатых липидами	Равномерное
Основной путь поступления в кожу	Сальные железы, базальный слой	Сальные железы, базальный слой	Потовые железы, базальный слой
Концентрации в кожном салае, нг/г*	56070	4640	–
Концентрации в секрете потовых желез, нг/г*	–	70	3770
Основной путь поступления в ноготь	Через матрикс и ложе	Через матрикс и ложе	Через ложе
Распределение в ногте, по сравнению с плазмой крови	Значительно выше	Значительно выше	Ненамного выше
Достижимые концентрации в ногте, нг/мл*	390	930	8540
Накопление в ногте	Значительное	Значительное	Слабое
Длительность поддержания терапевтической концентрации, от начала лечения, мес	9 (для 3 месяцев)	11–12 (для 3 пульсов)	Незначительная

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 вари-

бельные результаты. Ранние работы Finlay и соавт. [27] 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 [26]. Концентрации тербинафина (190–280 нг/г), превышающие МПК для дерматофитов, сохраняются в ногте до 6 мес. после отмены [19]. Способность тербинафина накапливаться и сохраняться в ногте позволила разработать схему укороченной терапии, наиболее распространенную в настоящее время.

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 кон-

центрации итраконазола в ногте вырастают в 10 раз [44]. 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.

Таблица 2 Распространенные схемы системной терапии онихомикозов

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 нача-

ла лечения концентрации в ногтях стоп составляют 186 нг/г при 3-пульсовом курсе, а при 4-пульсовом курсе на 13 месяцев они составляют 165 нг/г. Эти концентрации превышают МПК основных возбудителей и поэтому

Характеристики	Тербинафин	Итраконазол	Флуконазол
Тип схемы назначения	Укороченная	Пульс-терапия	Пульс-терапия
Дневная доза препарата, мг	250	400	150
Частота назначения	Ежедневно	1 неделя в месяц	1 день в неделю
Продолжительность стандартной схемы для кистей/стоп, мес	1,5/3	2/3	6/9–12
Значения КИОТОС, адекватные стандартной схеме (стопы)	12–16	12–16	9–12

могут считаться терапевтическими [19–21].

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 [31].

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 [15–16]. 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 [21].

Флуконазол очень быстро поступает в ноготь, в дистальных отделах ногтевой пластинки уже в первые сутки лечения можно обнаружить концентрацию 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 поэтому 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 [25]. 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.

Ошибки в оценке влияния фармакокинетических характеристик препаратов на эффективность системной терапии

Разными авторами неоднократно предпринимались попытки объяснить зависимость эффективной или неэффективной системной терапии онихомикоза прежде всего свойствами того или иного антимикотика, а не клиническими характеристиками заболевания. Эти свойства, несомненно, отчасти определяют терапевтические показания к применению системных антимикотиков и эффективность лечения, особенно при его несоответствии показаниям. В качестве таких свойств обычно предлагались спектр действия (шире у итраконазола) и предполагаемое фунгицидное действие (наблюдается у тербинафина *in vitro*). Однако в последнее время отмечается тенденция привлекать данные фармакокинетики к объяснению эффективности тех или иных препаратов и схем их назначения [4, 5]. Наиболее ярким примером может служить необоснованная, на наш взгляд, критика схемы пульс-терапии как метода лечения онихомикозов.

Исследователи, придерживающиеся этой концепции, указывают на то, что при пульс-терапии системный препарат присутствует в крови непостоянно, а это, по их мнению, может обуславливать выживание возбудителя в ногтевом ложе, ростковой зоне матрикса и даже околоногтевых глубоких тканях, лимфе и крови, что, в свою очередь, может приводить к неэффективному лечению. Такая концепция представляется нам необоснованной и ошибочной. Во-первых, критики пульс-терапии забывают о том, что содержание свободного (не связанного белками) тербинафина или итраконазола в крови редко превышает 1–2 % от общего. Эффективность лечения этими препаратами обусловлена их хорошим распределением в ткани, а не постоянной циркуляцией в крови [19]. В случае с флуконазолом возможность пульс-терапии с однодневным дозированием объясняется очень быстрым проникновением высоких концентраций свободного препарата в ноготь [26]. Эффективность лечения они-

хомикоза любым препаратом скорее зависит не от его постоянного поступления в ноготь, а от способности сохраняться в нем. Во-вторых, принимая такую концепцию, исследователь должен игнорировать современные представления о физиологии дерматофитов, наиболее частых возбудителей онихомикоза, и связанных с ней особенностях патогенеза. Дело в том, что эти грибы неспособны к существованию в живой ткани, к которой не относятся роговые структуры кожи и ногтя [6, 17, 40]. Факторы естественной резистентности макроорганизма и, в частности, насыщенный трансферрин плазмы, препятствуют проникновению дерматофитов за базальную мембрану [35]. Всего в мире более чем за 100 лет описано не более 20 случаев глубокой дерматофитной инфекции, причем, как правило, у лиц, лишенных тех или иных защитных факторов. Далее, даже если бы можно было предполагать подобное течение недерматофитного онихомикоза, то неизбежно пришлось бы столкнуться с его последствиями, гораздо более тяжелыми, чем неэффективное лечение. Ведь фактически оппоненты пульс-терапии заводят речь о грибковом сепсисе (присутствие гриба в крови) и инвазивных микозах (присутствие гриба в живой ткани, омываемой кровью). Эти состояния почти никогда не развиваются вне тяжелого иммунодефицита или иного критического состояния пациента, а развившись, часто ведут к летальному исходу. При онихомикозе этого, к счастью, не происходит.

Более того, подобная гипотеза предполагает весьма вольную трактовку основных сведений об анатомии и физиологии органа ногтя. Матрикс, ложе и пластинка – это производные эпидермиса, т.е. эпителиальной ткани, которая, как известно, не имеет кровоснабжения. Ни в ногтевом ложе, ни в матриксе кровеносных сосудов нет [18]. Дерма, лежащая под ногтевым ложем, в латеральных валиках, за и под матриксом в проксимальном валике, не относится к органу ногтя, хотя отечественные авторы 40–50 лет назад пользовались такими терминами, как “сосочковый слой ногтевого ложа” [2]. Итраконазол накапливается в матриксе, проходя по “медленному” пути, в ногтевом ложе (идя по обоим путям) и, что особенно важно, в подногтевых массах гиперкератоза [21, 31]. Таким образом, при пульс-терапии итраконазолом наиболее значимые и трудно доступные локализации содержат максимальные концентрации препарата [16].

В-третьих, даже если бы в незначительной части случаев и наблюдалось залегание возбудителя в более глубоких тканях, то параметры распределения современных антимикотиков не препятствовали бы элими-

нации грибов и в этих локализациях [18–19]. Флуконазол вообще одинаково хорошо распределяется во все ткани. Липофильные препараты итраконазол и тербинафин распределяются и накапливаются как раз в тканях, аналогичных тем, что окружают ноготь: дерме, жировой ткани, костях. Многими, в том числе отечественными [5], исследователями отмечена высокая эффективность лечения висцеральных микозов итраконазолом и флуконазолом, и потому нет смысла связывать глубокое залегание возбудителя с недостаточной эффективностью лечения онихомикоза. Итраконазол – единственный пероральный антимикотик, признанный средством выбора при висцеральном аспергиллезе и эндемических глубоких микозах. Он с успехом применяется в лечении и грибковых остеомиелитов [38–39] и подкожных микозов: мицетомы и хромомикоза, в том числе по схеме пульс-терапии [23, 36–37, 45–46].

Наконец, критики пульс-терапии упустили тот простой факт, что рекомендуемые схемы пульс-терапии любыми препаратами стали внедряться после того, как была установлена сопоставимая эффективность лечения по ним и схемам продолжительной терапии теми же препаратами [20, 22, 32].

Заключение

Фармакокинетические характеристики пероральных антимикотиков объясняют многие аспекты системной противогрибковой терапии. В частности, кератинофильность и длительное сохранение препарата в ногте обуславливают возможность укороченных и пульсовых схем терапии. Преимущества последних заключаются прежде всего в безопасности, удобстве и экономической выгоде лечения [9, 11, 15].

Современные схемы укороченной, интермиттирующей и пульсовой терапии любым препаратом рекомендуются только тогда, когда известна равная или сопоставимая эффективность лечения ими и традиционными продолжительными схемами теми же препаратами. Эффективность лечения тем или иным препаратом зависит прежде всего от характеристик онихомикоза, соответственно которым выбирается препарат и схема его назначения [7]. Если схема системной терапии адекватна тяжести и течению онихомикоза, лечение будет эффективным. Если такого соответствия нет, и лечение неэффективно, то говорить следует не о кажущихся общих недостатках конкретного препарата, а скорее о необоснованном выборе терапевтической схемы. Апелляции к фармакокинетике для оправдания разницы в эффективности лечения мы считаем излишними.

Для определения схемы и продолжительности сис-

темной терапии разработан индекс КИОТОС [7]. В целом, современные схемы интермиттирующей и особенно пульс-терапии наиболее применимы при значениях КИОТОС выше 10, т.е. распространенном поражении или локализации процесса на медленно растущих ногтях. Стандартные схемы лечения тербинафином (укороченная) и итраконазолом (пульс-терапия), по нашим данным, эффективны при значениях КИОТОС в диапазоне 12–16 [10]. При КИОТОС от 16 и выше необходимы увеличение продолжительности лечения или комбинированная терапия. Продолжительность пульс-терапии флуконазолом вообще может рассчитываться в соответствии с индексом КИОТОС. Например, значение КИОТОС, равное 8, предполагает продолжительность курса лечения флуконазолом, равного 8 мес.

Нет такого препарата и такой схемы его назначения, которая оказалась бы равно эффективной при всех клинико-этиологических формах онихомикоза лю-

бой локализации. С другой стороны, фармакокинетические и фармакодинамические особенности современных противогрибковых средств позволяют найти каждому из них достойное место в терапии онихомикозов [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриасян Г.К. Грибковые заболевания ногтей. М.: Медгиз.– 1951.– С. 14–51.
2. Ариевич А.М., Шецирули Л.Т. Патология ногтей. Тбилиси: Мецниереба.– 1976.– С. 83–89.
3. Иванов О. Л., Сергеев Ю. В. Орунгал и ламизил: союзники или соперники? // Росс. журнал. кож. вен. болезней – 1998.– № 3.
4. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н., Курдина М.И., Семёнова В.Б., Саввин П.Ф. Дерматофитии в геронтологии: критерии распознавания и принципы лечения. // Вестн. дерматол. 1999.– № 5.
5. Рукавишников В. М. Сравнительная характеристика современных системных антимикотиков орунгала и ламизила. // Вестн. дерматол. 1997.– № 6.– С. 49–53.
6. Сергеев А. Ю. Современные представления о патогенезе онихомикозов. // Иммунопатология, аллергология, инфектология.– 2000.– № 1.– С. 101–110.
7. Сергеев А. Ю. Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М.: Внешторгиздат.– 1999.– С. 4–40.
8. Сергеев Ю. В. Орунгал: Рациональная терапия онихомикозов. Вестн. дерматол. 1997; 1: 56–59.
9. Сергеев Ю. В., Потекаев Н. С., Лещенко В. М., Ларионова В. Н. Ламизил: совершенствование терапии онихомикозов, вызванных дерматофитами. Вестн. дерматол. 1995; 1: 54 – 56.
10. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы: грибковые инфекции ногтей. М.: Гэотар.– 1998.– С. 40–41.
11. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю., Ларионова В. Н., Каменных П. В. Сравнительное исследование эффективности системной терапии онихомикозов на основе индекса КИОТОС. В кн: Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М.: Внешторгиздат.– 1999.– С. 24–40.
12. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы и безопасность применения современных противогрибковых средств. // Росс. журнал кожных и вен. болезней – 1998.– № 2. – С. 20-25
13. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы: современные подходы к лечению. Новый медицинский журнал, 1997, 2, С. 25 – 28.
14. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Этиологический подход к лечению онихомикозов. //Вестн. дерматол. венерол.– 1998.– № 2.– С. 68–71.
15. Arrese J. E., Pierard-Franchimont C., Pierard G. E. Facing up to the diagnostic uncertainty and management of onychomycoses. // Int J Dermatol.– 1999.– P. 1-6.
16. Baran R., Hay R., Hanecke E., Tosti A., Pirracini B. Onychomycosis. The current approach to diagnosis and therapy. – Martin Dunitz: 1999.– P. 52–60.
17. Dahl M.V. Dermatophytosis and the immune response. //J. Am. Acad. Dermatol. – 1994.– № 31 (3 Pt 2).– P. 34–41.
18. Dawber R. P. R., De Berker D., Baran R. Science of nail apparatus. In: Diseases of nails and their management. Second edition. Eds. Baran R., Dawber R. P. R. Blackwell Science, 1994. P. 280
19. De Doncker P. Pharmacokinetics in Onychomycosis. In: Fungal Disease, Jacobs P., Nall L. (eds.).– M. Dekker, London: 1997.– P. 530–537.
20. De Doncker P., Decroix J., Pierard G. E., et al. Antifungal pulse therapy for onychomycosis. A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse therapy with itraconazole. // Arch Dermatol.– 1996.– № 1.– P. 34-41.
21. De Doncker P. Pharmacokinetics of orally administered antifungals in onychomycosis. // Int J Dermatol.– 1999.– № 2.– P. 20–27.
22. Debruyne D. Clinical pharmacokinetics of fluconazole in superficial and systemic mycoses. // Clin Pharmacokinet.– 1997.– № 1.– P. 52-77.
23. Degavre B., Joujoux J. M., Dandurand M., Guillot B.: First report of mycetoma caused by Arthrographis

- kalrae: successful treatment with itraconazole. // *J Am Acad Dermatol.*– 1997.– № 2.– С. 318-20.
24. D’Hoore K., Hoogmartens M. Vertebral aspergillosis. A case report and review of the literature. // *Acta Orthop Belg.*– 1993.– № 3.– P. 306–314.
 25. Faergemann J, Laufen H: Levels of fluconazole in normal and diseased nails during and after treatment of onychomycoses in toe-nails with fluconazole 150 mg once weekly. // *Acta Derm Venereol.*– 1996.– № 3.– P. 219-221.
 26. Faergemann J. Pharmacokinetics of terbinafine. // *Rev Contemp. Pharmacother.*– 1997.– № 8.– P. 289–297.
 27. Finlay AY: Pharmacokinetics of terbinafine in the nail. // *Br J Dermatol.*– 1992.– № 4.– P. 28–32.
 28. Grant SM, Clissold SP. Fluconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. // *Drugs.*– 1990.– № 39.– P. 877 – 916.
 29. Gupta A, Sauder D, Shear M. Antifungal agents: An overview. // *JAAD.* –1994.– 2.– P. 677–698.
 30. Haneke E: Fluconazole levels in human epidermis and blister fluid [letter]. // *Br J Dermatol.*– 1990.– № 2.– P. 273–274.
 31. Haria M, Bryson HM, Goa KL: Itraconazole. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of superficial fungal infections. // *Drugs.*– 1996.– № 4.– P. 585-620.
 32. Havu V., Brandt H., Heikkila H., et al.: Continuous and intermittent itraconazole dosing schedules for the treatment of onychomycosis: a pharmacokinetic comparison. // *Br J Dermatol.*– 1999.– 1.– P. 96–101.
 33. Heykants J, Van Peer A, Van de Velde V, et al.: The clinical pharmacokinetics of itraconazole: an overview. // *Mycoses.*– 1989.– Suppl 1.– P. 67-87.
 34. Jenssen JC. Pharmacokinetics of terbinafine in humans. // *J Dermatol Treatment.*– 1990.– № 1.– P. 15–18.
 35. King R.D., Khan H.A., Foye J.C., Greenberg J.H., Jones H.E. Transferrin, iron, and dermatophytes. I. Serum dematophyte inhibitory component definitively identified as unsaturated transferrin. // *J. Lab. Clin. Med.* – 1975.– № 86 (2).– P. 204–212.
 36. Kumarasinghe S. P., Kumarasinghe M. P. Itraconazole pulse therapy in chromoblastomycosis. // *Eur J Dermatol.*– 2000.– № 3.– P. 220-2.
 37. Lee M. W., Kim J. C., Choi J. S., Kim K. H., Greer D. L. Mycetoma caused by *Acremonium falciforme*: successful treatment with itraconazole. // *J Am Acad Dermatol.*– 1995.– 5 Pt 2.– P. 897–900.
 38. McGregor A., McNicol D., Collignon P.: Aspergillus-induced discitis. A role for itraconazole in therapy? // *Spine.*– 1992.– № 12.– С. 1512–1514.
 39. Meier J. L.: Mycobacterial and fungal infections of bone and joints. // *Curr Opin Rheumatol.*– 1994.– № 4.– P. 408–414.
 40. Ogawa H., Summerbell R.C., Clemons K.V., Koga T., Ran Y.P., Rashid A., Sohnle P.G., Stevens D.A., Tsuboi R. Dermatophytes and host defence in cutaneous mycoses. // *Med. Mycol.*– 1998.– № 36 (Suppl. 1).– P. 166–173.
 41. Richardson M, Warnock D. *Fungal Infection.*– Blackwell: 1999.– P. 40–42.
 42. Runne U., Orfanos C. E.: The human nail: structure, growth and pathological changes. // *Curr Probl Dermatol.*– 1981.– № 6.– P. 102–149.
 43. Van Cutsem J, Van Gerven F, Janssen PA: Activity of orally, topically, and parenterally administered itraconazole in the treatment of superficial and deep mycoses: animal models. // *Rev Infect Dis.*– 1987.– № 4.– P. 15–32.
 44. Willemsen M., De Doncker P., Willems J., et al.: Posttreatment itraconazole levels in the nail. New implications for treatment in onychomycosis. // *J Am Acad Dermatol.*– 1992.– 5 Pt 1.– P. 731-735.
 45. Witzig R. S., Greer D. L., Hyslop N. E., Jr.: *Aspergillus flavus* mycetoma and epidural abscess successfully treated with itraconazole. // *J Med Vet Mycol.*– 1996.– № 2.– С. 133–137.
 46. Yu R.: Successful treatment of chromoblastomycosis with itraconazole. // *Mycoses.*– 1995.– № 1-2.– P. 79–83.

Поступила 15 июня 2000 г.