

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].

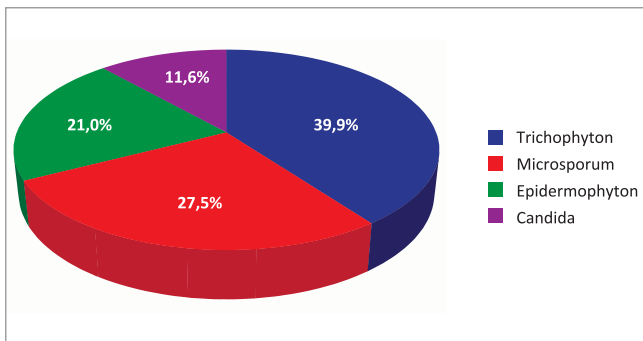


Рис. 1. Питома вага різних збудників в етіології мікозів стоп

Серед усіх грибкових уражень найчастішою їх локалізацією є саме шкіра стопи, особливо міжпальцевої складки та підшви. Розвиток грибів призводить до пошкодження шкіри та нігтів, руйнування кровоносних судин та нервів, появи болю та свербіжжя. 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 дерматомикози: 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

з 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 тракті (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, волосяних фолікулах, нігтях і волоссі. Через 2 тиж 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 тиж, у нігтьовій пластині – 36-48 тиж. Під час місцевого застосування фунгіцидна концентрація спостерігається

в роговому шарі епідермісу ще протягом 7-10 днів, що знижує імовірність виникнення рецидивів дерматофітії. 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 і за кордоном, показали, що в разі призначення тербінафіну в дозі 250 мг на добу протягом 2 тиж у 100% учасників регресували шкірні прояви мікозу, через 6-8 тиж досягнуто одужання 92,6-94% пацієнтів із оніхомікозом кистей, а через 9-12 тиж – 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 системна терапія 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. Транзиторне 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 тербінафін може вважатися препаратом вибору для системного застосування у хворих на дерматомикози.

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

