

Терапевтическая значимость фармакокинетики противогрибковых средств

С.К. Зырянов, М.В. Леонова

Кафедра клинической фармакологии с курсом фармакокинетики, Российский государственный медицинский университет, Москва

По мере углубления знаний о потенциальных возбудителях грибковых инфекций будет возрастать зависимость успеха терапии от правильного выбора противогрибкового средства. Исследование чувствительности различных грибов к противогрибковым средствам *in vitro* по таким параметрам, как минимальные ингибирующие концентрации (МИК) и минимальные фунгицидные концентрации (МФК), характеризуются значительным разбросом межлабораторных результатов. Спектры активности пероральных противогрибковых средств существенно отличаются как *in vitro*, так и в клинических ситуациях. Это относится не только к различным классам грибов, таким как дерматофиты и дрожжевые грибы, но и к отдельным видам грибов и даже к отдельным штаммам одного и того же вида. Более того, фунгицидный эффект *in vitro* далеко не всегда коррелирует с фунгицидным эффектом *in vivo* [1]. К сожалению, пока еще не существуют надежные и простые методы определения чувствительности *in vitro*, которые позволяли бы уверенно прогнозировать эффективность того или иного противогрибкового средства *in vivo*. Учитывая явно увеличивающееся разнообразие видов грибов, вызывающих поверхностные микозы, наиболее рациональным подходом представляется применение противогрибкового средства широкого спектра действия до того момента, пока не будет точно установлена этиология грибковой инфекции у конкретного больного.

Помимо спектра действия, большую роль в эффективности противогрибкового средства *in vivo* играет его фармакокинетика. Для успешного лечения кожных грибковых инфекций способность проникновения противогрибкового средства в роговой слой кожи и/или в ногтевую пластинку является ключевым фактором, создающим необходимые условия воздействия на возбудителя — длительность воздействия и концентрацию, необходимые для подавления возбудителя.

Таким образом, при выборе противогрибкового средства необходимо учитывать 2 фактора:

- спектр активности *in vitro* и *in vivo*;
- особенности фармакокинетики.

В настоящее время существуют пять активных при пероральном приеме противогрибковых лекарственных средств, которые используются для терапии дерматомикозов. Спектр их активности, оцененный по опубликованным данным о МИК, приведен в табл. 1 [1].

Под термином «спектр активности» того или иного лекарства обычно понимают диапазон тех микроорганизмов, по отношению к которым лабораторными методами определена минимальная ингибирующая концентрация. Опубликованные данные о МИК применяемых в настоящее время пероральных проти-

вогрибковых средствах означают, что *in vivo* гризеофульвин и тербинафин должны быть клинически активными, главным образом, против инфекций, вызванных дерматофитами. Тербинафин был испытан в качестве средства лечения других кожных инфекций, в частности инфекций, вызываемых видами рода *Candida*, однако он, по всей видимости, менее эффективен, чем противогрибковые средства азольного ряда, в отношении инфекций, вызванных недерматофитными возбудителями.

Кетоконазол обладает более широким спектром

Таблица 1.

Спектр клинической активности пероральных противогрибковых средств при дерматологических микозах [1]

Микозы	Гризеофульвин	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол	Тербинафин
Дерматофитозы	+	+	+	?	+
Онихомикоз Дерматофиты	±	±	+	?	+
Дрожжи/плесневые грибы	-	±	+	?	-
Кандидозы	-	+	+	+	±
Разноцветный лишай	-	+	+	?	-

действия, чем гризеофульвин и тербинафин, и может применяться для лечения дерматофитоза, инфекций, вызываемых видами рода *Candida* и разноцветного лишая.

Флуконазол, лекарство из класса триазолов, до сих пор применялся преимущественно для лечения инфекций, вызванных дрожжевыми грибами; изучается его эффективность в отношении дерматофитозов и других микозов, изучение его активности при лечении кожных микозов планируется завершить в ближайшие годы.

Итраконазол относится к классу триазолов и обладает очень широким спектром действия. Доказана его эффективность при лечении дерматофитоза, инфекций, вызванных дрожжевыми грибами, и других микозов кожи, таких как споротрихоз, феогифомикоз, а также инфекции ногтей, вызванные плесневыми грибами рода *Aspergillus*. Кроме того, установлено, что это лекарство высокоэффективно в отношении таких распространенных грибковых инфекций, как вагинальный кандидоз, разноцветный лишай. Кроме того, применение итраконазола у больных с системными микозами также дало хорошие и отличные результаты.

Методы определения чувствительности *in vitro*

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК)

Наиболее известный подход к определению чувствительности грибов к противогрибковым средствам состоит в измерении МИК конкретного лекарства в отношении конкретного грибкового изолята. К сожалению, использование результатов определения чувствительности, основанных на таком критерии, как МИК, не позволяет надежно прогнозировать терапевтическую эффективность того или иного противогрибкового средства *in vivo*. В частности, результаты определения МИК азольных противогрибковых средств варьируются в огромных пределах в зависимости от выбранных условий проведения этого теста. В отсутствие стандартизованного протокола проведения этого теста любым произвольно взятым двум лабораториям весьма трудно получить одинаковые результаты; достаточно сказать, что полученные в разных лабораториях МИК в отношении одного и того же грибкового изолята могут различаться в 1000 раз.

С целью решения этой проблемы усилия многих исследователей были направлены на разработку стандартного протокола определения МИК противогрибковых средств. Недавно Национальный комитет США по стандартам клинических лабораторий разработал протокол определения чувствительности, который будет опубликован в ближайшее время и станет тем эталоном, с которым можно будет сравнивать другие методы.

В научной литературе появляется все больше публикаций о том, что МИК могут служить весьма важными прогностическими данными в отношении клини-

ческого исхода применения противогрибковых средств, поскольку результаты ряда исследований свидетельствуют о существовании корреляции (хотя и не абсолютно убедительной) между МИК и эффективностью противогрибкового средства *in vivo*. Следовательно, можно с большой долей уверенности надеяться на то, что нынешняя ситуация, когда значения МИК, полученные в какой-либо одной лаборатории, сами по себе ничего не значат, может существенно улучшиться в ближайшем будущем. Тем временем можно рекомендовать, чтобы лаборатория, проводящая большое число тестов определения чувствительности по собственному протоколу, имела основополагающую базу данных о диапазонах МИК, с которой можно было бы сравнивать МИК для нового клинического изолята, по меньшей мере, в плане относительной чувствительности применительно к уже известной и ожидаемой для данного типа грибов.

Минимальная фунгицидная концентрация (МФК)

Если известно, что данное лекарство убивает конкретный гриб *in vitro*, а не просто временно подавляет его рост, то указанное свойство можно рассматривать как первый признак того, что это лекарство, скорее всего, будет эффективным *in vivo*. Следует отметить, однако, что фунгицидная активность *in vitro* далеко не всегда гарантирует клиническую эффективность противогрибкового средства *in vivo*.

Альтернативные подходы к определению чувствительности *in vitro*

По мере расширения спектра микроорганизмов, причастных к возникновению поверхностных грибковых инфекций, возрастает потребность в более точных методах определения восприимчивости грибов к противогрибковым средствам. Один из подходов заключается в использовании метода определения чувствительности, основанного на сравнении относительного роста (т. е. роста, выраженного в процентах по отношению к контролю) при одной концентрации разных противогрибковых средств, которая ниже ожидаемой МИК [1, 2]. Используя этот метод, можно утверждать, что изолят, рост которого составляет, скажем, 10 % от контроля, более чувствителен к данному лекарству, чем изолят, рост которого составляет, допустим, 90 % от контроля.

Была изучена воспроизводимость таких тестов с одной концентрацией. Очевидны различия в чувствительности к одним лекарствам на уровне видов и к другим - на уровне отдельных изолятов. Например, большинство изолятов *C. glabrata* менее чувствительны, чем изоляты *C. albicans*, к флуконазолу и кетоконазолу, но обладают одинаковой чувствительностью к итраконазолу. Большинство изолятов *C. krusei* менее чувствительны, чем изоляты *C. albicans*, к флуконазолу и кетоконазолу, но более чувствительны к итраконазолу, чем *C. albicans*, а несколько изолятов *C. krusei* более

чувствительны к тербинафину, чем *C. albicans*. Последние публикации дают основание считать, что инфекции, вызванные *C. glabrata* и *C. krusei*, действительно не поддаются лечению флуконазолом [1,3]. Следовательно, результаты определения относительного роста грибов в присутствии одной концентрации разных противогрибковых средств могут нередко дать важную дополнительную информацию, касающуюся выбора наиболее эффективных лекарств.

Биохимические основы активности и избирательности действия пероральных противогрибковых средств

Эргостерол является главным стеролом грибковой клетки и необходим для размножения грибов. Следовательно, ингибиторы биосинтеза эргостерола (ИБЭ) являются одной из самых важных групп соединений, созданных для борьбы с грибковыми инфекциями у человека. В настоящее время известны три класса ИБЭ, которые ингибируют биосинтез эргостерола в разных участках эндоплазматического ретикула. Ингибиторы скваленэпоксидазы блокируют превращение сквалена в эпоксид сквалена, азолы угнетают активность грибковых цитохромов P-450, а морфолины ингибируют Δ^{14} -редуктазу и Δ^8 - Δ^7 -изомеразу.

Аллиламины (например, тербинафин) ингибируют активность скваленэпоксидазы у чувствительных грибов; самым чувствительным к аллиламинам видом грибов является *Trichophyton mentagrophytes*.

Наиболее важным достижением явилось создание N-замещенных имидазолов и триазолов, так называемых азольных противогрибковых соединений. Большинство современных имидазолов (например, миконазол, клотримазол, эконазол) и триазольное соединение терконазол предназначены, главным образом, для местной терапии. Кетоконазол стал первым азольным соединением, активным при пероральном приеме против дрожжевых грибов, дерматофитов и диморфных грибов. Затем наиболее перспективным пероральным противогрибковым средством системного действия стал итраконазол. Все азольные противогрибковые средства ингибируют зависимую от цитохрома P-450 14α -деметилазу, фермент, который играет ключевую роль в синтезе эргостерола, основного стерола большинства грибковых клеток, необходимого для размножения грибов.

Ингибиторы скваленэпоксидазы

Ингибиторы скваленэпоксидазы, такие, как аллиламины (например, тербинафин и нафтифин), подавляют синтез эргостерола в клетках таких грибов, как *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus fumigatus* (50% угнетения синтеза эргостерола в клетках указанных видов грибов достигается при концентрации ингибиторов 6.9 нМ, 0.36 нМ и 27.4 нМ соответственно). Угнетение синтеза эргостерола совпадает по времени с накоплением сквалена, это свидетельствует о том, что указанные соединения действуют именно на фермент скваленэпоксидазу. В концентрации 30 нМ ингибито-

ры скваленэпоксидазы угнетали на 50 % активность этого фермента в микросомах *C. albicans*. Нет данных о влиянии этих ингибиторов на скваленэпоксидазы *T. mentagrophytes* и *A. fumigatus*. Следует отметить, однако, что на основании результатов изучения синтеза эргостерола можно сделать вывод, что скваленэпоксидаза грибов рода *Trichophyton* более чувствительна к действию ингибиторов, чем аналогичный фермент грибов рода *Candida*, тогда как фермент *A. fumigatus* гораздо менее чувствителен.

Клетки грибов, обработанные тербинафином в концентрации, подавляющей их размножение, совершают примерно одно деление, прежде чем их размножение полностью прекращается. В этих клетках содержится около 40% нормальной концентрации эргостерола. Исходя из предположения, что для полного подавления деления грибковых клеток необходимо полное истощение запасов эргостерола, можно считать, что упомянутое снижение содержания эргостерола не может быть единственной причиной прекращения размножения грибов [3].

Высказывались предположения, что сквален, накапливающийся в грибковых клетках в огромном количестве, может оказывать угнетающее действие на их размножение. Следует, однако, отметить, что максимальные концентрации сквалена, обнаруженные в клетках *C. albicans*, оказывали незначительное влияние на рост этого гриба. Исходя из этого наблюдения, была высказана гипотеза, что сквален действительно не играет существенной роли в механизме действия тербинафина на *C. albicans*. Результаты опубликованных к настоящему времени исследований дают основание считать, что противогрибковые аллиламины могут действовать на иные ферменты помимо скваленэпоксидазы, которые не участвуют в биосинтезе эргостерола.

Действие тербинафина на *T. mentagrophytes* обусловлено, по-видимому, накоплением в клетках этого вида грибов огромных количеств сквалена. До сих пор, однако, влияние сквалена на клеточные функции и проницаемость мембран изучено недостаточно. Показано, что сквален влияет на упаковку полярных липидов у одного вида бактерий, целостность клеточной оболочки которой зависит от высоких концентраций солей. Вместе с тем нет доказательств того, что сквален проникает в мембраны грибковых клеток и изменяет их свойства.

Азольные противогрибковые соединения

Большинство существующих имидазолов (например, миконазол, клотримазол и эконазол), а также триазольное соединение терконазол применяют для местной терапии. Первым пероральным азольным соединением стал кетоконазол, обладающий активностью против дрожжевых грибов, дерматофитов и диморфных грибов. Триазольное соединение итраконазол является, по всей видимости, наиболее перспективным пероральным противогрибковым средством системно-

го действия.

Все азольные противогрибковые средства вызывают снижение содержания эргостерола в грибковых клетках, угнетая тем самым их деление. Угнетение деления сопровождается накоплением стеролов, содержащих ^{14}C -метильную группу; это свидетельствует о том, что азолы угнетают 14α -деметилазу, фермент, катализируемый цитохромом P-450 и участвующий в превращении ланостерола в эргостерол. К угнетающему действию азолов особенно чувствительны указанные ниже три этапа 14α -деметилирования: связывание фермента с субстратом; связывание молекулы кислорода с ионом железа, входящим в состав гема и перенос кислорода на субстрат.

Оксид углерода обладает высоким сродством к шестому координационному положению восстановленного гема и, при связывании с молекулой цитохрома, дает пик поглощения около 450 нм (цитохром P-450: пигмент, который поглощает при 450 нм). Было показано, что все азольные противогрибковые соединения уменьшают этот пик поглощения, и следовательно, есть основания считать, что они угнетают активность фермента путем связывания с железом гема цитохрома P-450, как это делает оксид углерода.

Было установлено, что накопление в грибковых клетках ^{14}C -метилированных стеролов вызывает изменения проницаемости клеточных мембран, повышает их текучесть, изменяет функцию связанных с мембранами ферментов, следствием чего является угнетение деления клеток и их гибель. Следовательно, азолы не только угнетают деление грибковых клеток путем снижения содержания эргостерола, но и вызывают разрушение этих клеток.

Имидазольные противогрибковые соединения

Большинство существующих имидазолов (например, миконазол, клотримазол и эконазол) применяются для местной терапии. Первым азолом, активным при пероральном приеме, стал кетоконазол, который действует на дрожжевые грибы, дерматофиты и диморфные грибы.

Установлено, что миконазол вызывает 50% снижение поглощения при 450 нм комплексом оксид углерода - цитохром P-450 дрожжевых грибов в концентрации 86 нМ (ИК_{50}) при обработке *Saccharomyces cerevisiae* и в концентрации 76 нМ при обработке *C. albicans*. Аналогичные результаты были получены в экспериментах с кетоконазолом: ИК_{50} для *S. cerevisiae* составляла 24 нМ, а для *C. albicans* - 30 нМ [3].

Исследования на интактных *C. albicans* показали, что миконазол и кетоконазол вызывали 50% угнетение активности 14α -деметилазы в концентрациях 0.7 нМ и 0.4 нМ соответственно [3]. Инкубирование *C. albicans* в течение 24 ч в присутствии 10^{-7} М кетоконазола приводило к полному истощению запасов эргостерола в клетках этого гриба.

Ниже показано влияние азольных противогрибковых соединений на изоферменты цитохрома P-450

(значения $\text{ИК}_{50} \times 10^{-5}$ М). Обращает на себя внимание высокая активность и избирательность действия итраконазола (табл. 2).

Триазольные противогрибковые соединения

Итраконазол вызывает полное истощение запасов эргостерола в клетках *C. albicans* в концентрации 0.1 мкМ, тогда как для достижения такого же эффекта требовалась концентрация флуконазола 10^{-5} М. Синтез эргостерола полностью блокируется в присутствии 10^{-8} М итраконазола. Было показано, что такие низкие концентрации итраконазола угнетают синтез эргостерола в клетках видов рода *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida glabrata* и *Pityrosporum ovale* [3]. Как показано, итраконазол угнетает синтез эргостерола также в клетках *Trichophyton mentagrophytes* аналогично тому, как это делает бифоназол в высоких концентрациях. Итраконазол обладает высоким сродством ($\text{ИК}_{50} \leq 5 \times 10^{-8}$ М) и, из всех исследованных азолов, наибольшей избирательностью ($\text{ИК}_{50} \geq 10^{-5}$ М) по отношению к цитохрому P-450, участвующему в 14α -деметилировании. Например, в экспериментах *in vitro* итраконазол оказался в 2 раза активнее миконазола и в 8 раз активнее флуконазола.

Существует множество разновидностей цитохрома P-450, уже сейчас только в печени крыс обнаружено около 84 последовательностей и до 20 различных типов цитохромов. Установлено, что итраконазол в низких концентрациях конкурирует с оксидом углерода за ион железа гема цитохрома P-450 в клетках *C. albicans* (ИК_{50} составляет 3.1×10^{-8} М), но, в отличие от других азолов, это лекарство почти не действует на изоферменты цитохрома P-450 в митохондриях и микросомах яичек, печени и надпочечников млекопитающих, что является важным преимуществом итраконазола перед другими антимикотиками.

Терапевтическая значимость фармакокинетики противогрибковых средств

Независимо от того, насколько активно данное противогрибковое средство *in vitro*, если оно не накапливается в участке инфекции в терапевтических концентрациях, результаты его применения *in vivo* окажутся разочаровывающими. Особое значение фармакокинетика противогрибковых средств имеет при ониомикозе, поскольку при этой грибковой инфекции поражается твердая кератиновая структура ногтя. При большинстве грибковых инфекций удается быстро достичь клинического эффекта, но поскольку ногти растут медленно, клинические признаки излечения ониомикоза проявляются не раньше, чем пораженная часть ногтя сменится здоровой. Учитывая это, эффективность противогрибковых средств при лечении ониомикоза приходится определять на основании его концентраций в ногтевой ткани и результатов микологических исследований. Анализ концентраций противогрибкового средства в ногте позволяет определить приемлемую

продолжительность лечения, избежав тем самым необоснованных финансовых затрат, различного рода неудобств, связанных с лечением, а также потенциальных побочных эффектов, вероятность возникновения которых тем больше, чем дольше длится лечение.

Гризеофульвин

Гризеофульвин был первым пероральным противогрибковым средством. Механизм его действия заключается в разрушении микроканалцев грибковых клеток. У разных людей его абсорбция из желудочно-кишечного тракта неодинакова; пиковые концентрации в сыворотке достигаются через 4 ч после приема. У взрослых после однократного приема 1000 мг гризеофульфина его концентрации в сыворотке варьируют от 0 до 3.75 мг/л через 4 ч и от 0.25 до 3.75 мг/л через 8 ч [5]. Есть основания считать, что у разных людей в сыворотке поддерживаются стабильно высокие или же стабильно низкие концентрации этого лекарства.

Гризеофульвин появляется в роговом слое кожи через 4-8 ч после перорального приема. Через 8 ч его концентрации достигают 3.0 нг/мг; через 24 обнаруживались концентрации до 45 нг/мг [3]. Такие высокие уровни наблюдались у больных, живущих в районах с жарким климатом, и это, по-видимому, подтверждает гипотезу, согласно которой гризеофульвин растворяется в поте и накапливается в роговом слое по мере испарения пота.

Несмотря на то, что гризеофульвин применяется в медицинской практике с 1958 г., его фармакокинетика в ногтях не была исследована. Известно, что гризеофульвин обладает низким сродством к кератину, и его концентрации в кератине снижаются параллельно снижению концентраций в плазме. Через 48-72 ч после прекращения приема гризеофульвина его уже не удается обнаружить в роговом слое, тогда как в плазме его обнаруживают через 50 ч после приема [5]. Низкое сродство гризеофульвина к кератину может служить объяснением его низкой эффективности при лечении грибковых инфекций ногтей.

Кетоконазол

Кетоконазол был первым пероральным противогрибковым средством класса имидазолов, и до сих пор он используется многими в качестве стандартного лекарства. Азольные противогрибковые средства ингибируют синтез эргостерола в грибковых клетках посредством связывания с цитохромом Р-450, в результате чего блокируется превращение ланостерола в эргостерол. Блокада этого превращения приводит к накоплению в грибковой клетке ланостерола и его токсичных метаболитов, набуханию клеточных мембран и, в конечном итоге, к лизису клетки. Пиковая концентрация кетоконазола, равная 3000 нг/мл, достигается через 1-2 ч после однократного перорального приема этого лекарства в дозе 200 мг. Через 24 ч после приема концентрации кетоконазола в плазме не превышают 100 нг/мл [5].

Кетоконазол обладает высоким сродством к кера-

тину, и коэффициент его распределения в кератине ногтя равен 79. Концентрации кетоконазола в ногтях после окончания его приема не были предметом специальных исследований, но известно, что это лекарство обнаруживается в дистальных участках ногтя уже через 11 дней после начала терапии. Сочетание высоких концентраций в ногтях и сильного связывания с кератином сделали кетоконазол перспективным средством лечения онихомикоза. Следует с сожалением отметить, что из-за редких случаев вызываемого кетоконазолом токсического поражения печени, его ограничено применяют для лечения онихомикоза у тех больных, у которых гризеофульвин не дает эффекта или вызывает побочные реакции [5].

Тербинафин

Новым классом противогрибковых средств стали производные аллиламина. В настоящее время в клинической практике применяется только одно пероральное средство этого класса - тербинафин. Механизм противогрибкового действия аллиламинов, как и азолов, состоит, по всей видимости, в угнетении синтеза эргостерола, но несколько иным образом. Аллиламины блокируют превращение сквалена в ланостерол посредством взаимодействия с ферментом, который превращает сквален в эпоксид сквалена. Следствием накопления сквалена является разрушение мембран грибковой клетки и ее гибель. Тербинафин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта; примерно через 2 ч после однократного перорального приема в дозе 250 мг его концентрации в плазме составляют 0.8 - 1.5 мг/л [5]. Это лекарство обладает липофильными свойствами, благодаря чему оно накапливается в дерме, эпидермисе и жировых тканях, откуда медленно высвобождается в системный кровоток. На протяжении 4-8 нед после окончания приема тербинафина его удается обнаружить в плазме в низких концентрациях.

Такая длительная персистенция тербинафина в плазме может быть одной из причин вызываемых им побочных эффектов. Так, недавно опубликовано сообщение об утрате вкусовых ощущений у пациента, страдавшего онихомикозом, но здорового во всех других отношениях, который принимал тербинафин в дозе 250 мг в сутки [5]. Через 3 дня после прекращения приема тербинафина его концентрация в плазме этого пациента составляла 247 нг/мл, через 10 дней - 250 нг/мл, спустя еще 3 мес - 16 нг/мл. Вкусовые ощущения стали восстанавливаться через 2 нед после прекращения приема тербинафина, но полностью нормализовались только через 5 нед.

Тербинафин обнаруживают в роговом слое уже через несколько часов после перорального приема, есть свидетельства того, что это лекарство проникает в кожу через дерму и эпидермис, а также посредством секреции в кожное сало. В потовой жидкости тербинафин не обнаружен. В дистальных участках ногтей его концентрации составляли от 250 до 550 нг/г через 3-18 нед после начала лечения; в среднем это лекарство обнару-

живали в ногтях через 8 нед [5]. Концентрации в ногтях снижаются параллельно снижению концентраций в плазме, что может свидетельствовать об отсутствии средства к кератинизированным тканям. Кроме того, концентрации тербинафина, обнаруживаемые через 12 нед после начала его приема, близки к концентрациям через 4 нед, что говорит об отсутствии длительной аккумуляции его в ногтях.

Итраконазол

Итраконазол – синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия. Подавляет синтез эргостерола клеточной мембраны грибов. Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), дрожжевых грибов *Candida* spp. (включая *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatidis*).

Итраконазол относится к пероральным противогрибковым средствам класса триазолов. В основе механизма его противогрибковой активности лежит взаимодействие с цитохромом Р-450 грибковых клеток. Итраконазол обладает способностью более избирательно взаимодействовать с цитохромом Р-450 грибковых клеток, чем кетоконазол. Цитохромы Р-450 присутствуют как в клетках грибов, так и в клетках млекопитающих. Следует отметить, однако, что в разных органах одного и того же организма и даже в разных мембранах одного и того же органа присутствуют различные цитохромы Р-450 [5]. Итраконазол обладает высокой специфичностью в отношении цитохрома Р-450, обнаруженного в грибковых клетках. Эта специфичность может быть обусловлена наличием в молекуле итраконазола длинной боковой липофильной цепи, которая связывается с цитохромом Р-450 грибов, но имеет низкое сродство к аналогичным ферментам клеток млекопитающих.

Пиковые концентрации итраконазола в плазме, равные 0.1-0.2 мкг/мл, достигаются через 2-4 ч после его однократного приема в дозе 100 мг [2]. После многократного приема в плазме обнаруживают гораздо более высокие концентрации [5,18-22]. Всасывается из ЖКТ достаточно полно. Прием итраконазола в капсулах сразу после еды увеличивает биодоступность. Прием его в виде раствора натошак приводит к более высокой скорости достижения C_{max} и большей величине C_{ss} по сравнению с приемом после еды (на 25%). T_{max} при приеме капсул - около 3-4 ч. C_{ss} при приеме 100 мг препарата 1 раз в сутки - 0.4 мкг/мл; при приеме 200 мг 1 раз в сутки - 1.1 мкг/мл, 200 мг 2 раза в сутки - 2 мкг/мл. T_{max} при приеме раствора - около 2 ч при приеме натошак и 5 ч - после еды. Время наступления C_{ss} в плазме при длительном применении - 1-2 нед. Связывание с белками плазмы - 99.8%.

Фармакокинетика итраконазола после его внутривенного введения и абсолютная биодоступность пре-

парата из жидкостной формы после перорального приема изучались в рандомизированном клиническом исследовании, проведенном по перекрестному плану, и включавшем 6 здоровых добровольцев мужского пола. Абсолютная биодоступность была оценена как 55%. Пероральная биодоступность итраконазола оказалась максимальной, когда Sporanox® (itraconazole) капсулы принимались во время еды. 6 здоровых добровольцев принимали в соответствии с перекрестным дизайном исследования однократно 100 мг итраконазола с или без приема пищи. Те же самые 6 добровольцев также получали 50 мг и 200 мг препарата во время еды по перекрестному плану. В этом исследовании измерялись только концентрации итраконазола в плазме. Оцененные фармакокинетические параметры итраконазола представлены в таблице 2.

Фармакокинетические параметры, представленные в таблице 3, были оценены в фармакокинетическом исследовании, включающем 27 здоровых добровольцев мужского пола. Исследование было проведено в соответствии с перекрестным дизайном, участники получали однократно 200 мг итраконазола (Sporanox® Capsules) с или без пищи.

Фармакокинетические параметры, представленные в таблице 4, были оценены в фармакокинетическом исследовании, включавшем 27 здоровых добровольцев мужского пола, которые в течение 15 дней получали 200 мг итраконазола (Sporanox® Capsules) дважды в сутки вместе с едой. Таким образом, параметры таблицы 5 относятся к многократному приему препарата и установавшемуся стационарному состоянию.

Итраконазол хорошо проникает в ткани и органы (в т.ч. в слизистую оболочку влагалища), содержится в секрете сальных и потовых желез. Концентрация итраконазола в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке, скелетных мышцах в 2-3 раза превышает его концентрацию в плазме; в тканях, содержащих кератин, - в 4 раза.

Терапевтическая концентрация итраконазола в коже сохраняется в течение 2-4 нед после прекращения 4-недельного курса лечения. Терапевтическая концентрация в кератине ногтей достигается через 1 нед после начала лечения и сохраняется в течение 6 мес после завершения 3-месячного курса лечения. Низкие концентрации определяются в сальных и потовых железах кожи. Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, в т.ч. гидроксиитраконазола. Является ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7.

Выведение из плазмы двухфазное: почками в течение 1 нед (35% в виде метаболитов, 0.03% - в неизменном виде) и через кишечник (3-18% в неизменном виде). $T_{1/2}$ - 1-1,5 дня. Не удаляется при проведении диализа.

В исследовании [2] было показано, что у добровольцев, которые получали по 100 мг итраконазола в сутки на протяжении 4 нед, стационарное состояние было

достигнуто через 7 дней после начала приема лекарства. Пиковые концентрации итраконазола в плазме в стационарном состоянии варьировались от 274 до 382 нг/мл. В этот же период наблюдалось медленное накопление итраконазола в роговом слое кожи ладоней, максимальная концентрация которого составила 132 нг/г в конце 4-недельного периода приема лекарства. В роговом слое кожи области бороды концентрации итраконазола были выше пиковых концентраций в плазме, начиная с 7-го дня приема. В период между 1-й и 3-й неделями приема лекарства наблюдалось дальнейшее значительное увеличение его концентрации в роговом слое кожи области бороды. С 3-й недели концентрация в этой области находилась в стационарном состоянии. Концентрации итраконазола в роговом слое кожи спины также были выше соответствующих пиковых концентраций в плазме. Концентрации лекарства в этой области тоже возрастали во время его приема и после 3-й недели находились почти в стационарном состоянии. В кончиках волос итраконазол удалось обнаружить через 1 нед после его приема (19 нг/г). Концентрация итраконазола в волосах постепенно увеличивалась, но все время была ниже соответствующих пиковых концентраций в плазме. В дистальной части ногтей кисти итраконазол также обнаруживался через 1 нед после начала его приема (в

концентрации 56 нг/г). Концентрация итраконазола в ногтях постепенно увеличивалась во время его приема и к концу 4-й недели достигла 128 нг/г.

Через 7 дней после окончания приема итраконазола его концентрации в плазме снизились почти до неопределяемого уровня (3 нг/мл). Следует отметить, однако, что в роговом слое кожи ладоней итраконазол удавалось обнаруживать на протяжении 3 нед после окончания его приема, и лишь через 4 нед его концентрация снижалась до неопределяемого уровня. Концентрация итраконазола в роговом слое кожи области бороды постепенно снижалась после прекращения его приема, однако это лекарство удавалось обнаружить и спустя 4 нед (в концентрации 15 нг/г). В роговом слое кожи спины итраконазол присутствовал в терапевтических концентрациях через 1 нед после прекращения его приема, но через 2 нед его уже не удавалось обнаружить.

У добровольца, который принимал по 200 мг итраконазола в сутки в течение 1 недели [2], стационарное состояние было достигнуто через 4 дня после начала приема лекарства. Стационарные пиковые концентрации в плазме варьировались от 498 до 646 нг/мл. В роговом слое кожи ладоней итраконазол был впервые обнаружен через 7 дней после начала его приема (77 нг/г) и сохранялся в течение 2 нед после окончания приема. В потовой жидкости итраконазол был обнаружен через

Таблица 2

Фармакокинетические параметры итраконазола у добровольцев

Параметры	50 мг с пищей	100 мг с пищей	100 мг без пищи	200 мг с пищей
C_{\max} (нг/мл)	45 ± 16*	132 ± 67	38 ± 20	289 ± 100
T_{\max} (ч)	3.2 ± 1.3	4.0 ± 1.1	3.3 ± 1.0	4.7 ± 1.4
AUC_{0-1} (нг·ч/мл)	567 ± 264	1899 ± 838	722 ± 289	5211 ± 2116

* среднее ± стандартное отклонение

Таблица 3

Фармакокинетические параметры итраконазола у 27 добровольцев после однократного приема дозы 200 мг внутрь

Параметры	Итраконазол		Гидроксиитраконазол	
	с пищей	без пищи	с пищей	без пищи
C_{\max} (нг/мл)	239 ± 85*	140 ± 65	397 ± 103	286 ± 101
T_{\max} (ч)	4.5 ± 1.1	3.9 ± 1.0	5.1 ± 1.6	4.5 ± 1.1
$AUC_{0-\infty}$ (нг·ч/мл)	3423 ± 1154	2094 ± 905	7978 ± 2648	5191 ± 2489
$T_{1/2}$ (ч)	21 ± 5	21 ± 7	12 ± 3	12 ± 3

* среднее ± стандартное отклонение

Таблица 4

Фармакокинетические параметры итраконазола у 27 добровольцев после многократного приема

Параметры	Итраконазол	Гидроксиитраконазол
C_{\max} (нг/мл)	2282 ± 514*	3488 ± 742
C_{\min} (нг/мл)	1855 ± 535	3349 ± 761
T_{\max} (ч)	4.6 ± 1.8	3.4 ± 3.4
AUC_{0-2} (нг·ч/мл)	22569 ± 5375	38572 ± 8450
$T_{1/2}$ (ч)	64 ± 32	56 ± 24

* среднее ± стандартное отклонение

24 ч после его первого приема (в концентрации 5 нг/мл). В потовой жидкости итраконазол обнаруживался в течение того же времени, что и в плазме (т. е. на протяжении 1 нед после окончания его приема). В кожном сале итраконазол впервые был обнаружен через 4 дня после начала приема, и его концентрации в 5-10 раз превышали соответствующие пиковые концентрации в плазме. Через 1 нед после окончания приема итраконазола это лекарство по-прежнему присутствовало в кожном сале в терапевтической концентрации (271 нг/г), но через 2 нед после окончания приема итраконазол в кожном сале уже не обнаруживался.

В ногтях итраконазол обнаруживают через 7 дней после начала лечения. У лиц, принимавших по 400 мг итраконазола в сутки, его концентрации в ногтях были примерно в 10 раз выше, чем у тех, кто принимал это лекарство по 100 мг в сутки [18-22,31]. В первой группе концентрации итраконазола в ногтях варьировали от 490 до 990 нг/г, причем максимальная концентрация (990 нг/мг) достигалась через 2 мес после начала лечения. После прекращения лечения итраконазол персистирует в концентрациях от 350 до 800 нг/мг в ногтях стоп в течение 6 мес, а в ногтях кистей - в течение 3 мес. Эти данные свидетельствуют о том, что итраконазол элиминируется по мере роста ногтей, и объясняют различия в частоте излечения между медленно растущими ногтями стоп и более быстро растущими ногтями кистей.

Терапевтическая эффективность противогрибкового средства зависит от двух его основных параметров: минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и концентрации в участке инфекции. Местные препараты обычно обеспечивают достаточную концентрацию активного ингредиента в участках инфекции при условии, что вспомогательные фармацевтические вещества, входящие в состав такого препарата, способствуют стабильному проникновению активного ингредиента в инфицированный роговой слой. Концентрации противогрибковых средств в роговом слое при применении местных препаратов зачастую превышают 100 мкг/г (что во много раз выше необходимой МИК) [2-4,25-28].

Ситуация несколько меняется при применении пероральных противогрибковых средств, которые не вступают в прямой контакт с грибом сразу после приема. Действительно, пероральное лекарство должно всосаться из желудочно-кишечного тракта и пройти через печень, прежде чем оно с кровью попадет в различные органы и ткани. В силу указанных причин пероральные противогрибковые средства не всегда накапливаются в коже (т. е. в участке инфекции) в достаточных концентрациях. Исследование фармакокинетики итраконазола в коже [2] дает основание считать, что это лекарство имеет ряд существенных отличий от гризеофульвина и кетоконазола.

Исследование фармакокинетики итраконазола в коже человека после перорального приема [2-4] дает основание считать:

1. Пот не играет существенной роли в проникновении итраконазола в роговой слой кожи. Через 24 ч после приема первой дозы итраконазола его концентрации в потовой жидкости лишь слегка превышают пределы определения. Пиковые концентрации кетоконазола в потовой жидкости были обнаружены через 3-5 ч после перорального приема, а поддающихся определению концентраций это лекарство достигало в потовой жидкости уже через 1 ч после перорального приема. Итраконазол присутствует в потовой жидкости в небольших концентрациях, которые, по-видимому, изменяются параллельно изменению его концентраций в плазме. Это же справедливо и в отношении кетоконазола.
2. Кожное сало играет важную роль в проникновении итраконазола в роговой слой, о чем свидетельствует тот факт, что концентрации этого лекарства в кожном сале в 5-10 раз выше его концентраций в плазме. Высокие концентрации итраконазола сохраняются в кожном сале в течение 7 дней после прекращения его приема, однако уже через 2 нед после окончания приема итраконазол в кожном сале обнаружить не удастся.
3. Проникновение итраконазола в базальный слой эпидермиса имеет такое же значение, как его экскреция потовыми железами. Это подтверждается данными о концентрациях итраконазола в роговом слое кожи ладоней. Кроме того, благодаря связыванию с базальным слоем эпидермиса итраконазол присутствует в коже в измеряемых концентрациях в то время, когда его уже не удастся обнаружить в плазме, поте и кожном сале.
4. Различия в значимости перечисленных способов проникновения итраконазола в кожу объясняют различия его концентраций в роговом слое разных участков кожного покрова. Ладонная поверхность кистей имеет довольно толстый роговой слой, в котором нет сальных желез и относительно немного потовых желез. Концентрации итраконазола в базальном слое кожи ладоней относительно низки, но, благодаря толстому роговому слою, сохраняются на протяжении 3 нед после прекращения приема этого лекарства. Кожа спины имеет относительно тонкий роговой слой и равномерно распределенные потовые и сальные железы. Благодаря этому концентрации итраконазола в роговом слое кожи спины выше соответствующих концентраций в плазме, но это лекарство исчезает из рогового слоя кожи спины уже через 2 нед после окончания его приема (параллельно с исчезновением из пота и кожного сала). В коже области бороды содержится гораздо больше сальных желез, и поэтому концентрации итраконазола здесь особенно высоки и сохраняются на достаточно высоком уровне в течение 4 нед после окончания его приема.
5. Появление итраконазола в дистальной части ногтей кисти через 7 дней после начала его приема свидетельствует о том, что это лекарство может оказывать

быстрое действие на грибы, находящиеся в ногтевой пластинке. Итраконазол проникает в ноготь, по всей видимости, не только из ногтевой матрицы, но и посредством диффузии из ногтевого ложа в ногтевую пластинку.

6. Кожа, волосы и ногти ведут себя как совершенно отдельные образования. После проникновения итраконазола в эти анатомические структуры он больше не возвращается в системный кровоток. Об этом свидетельствуют его высокие концентрации в этих кератинизированных структурах на фоне отсутствия измеримых концентраций в плазме.

В настоящее время врач имеет в своем распоряжении достаточно широкий выбор средств, предназначенных для лечения трудно поддающихся терапии грибковых инфекций ногтей. В табл. 5 приведены сравнительные данные о спектре активности и фармакокинетики пероральных противогрибковых средств.

Если исходить из величин МИК *in vitro*, то можно сделать вывод, что все 4 соединения обладают высокой активностью против дерматофитов. В отношении дрожжевых и плесневых грибов азольные противогрибковые средства, особенно итраконазол, обладают более высокой активностью. Не следует, однако, забывать, что величины МИК отражают активность того или иного средства только *in vitro*. Если данное противогрибковое средство не накапливается в участках инфекции в терапевтических концентрациях, оно будет клинически неэффективным. Известно, что все эти 4 лекарства достаточно хорошо проникают в участки инфекции. Если, однако, высокие концентрации лекарства в ткани не сохраняются в течение достаточно длительного времени после окончания лечения, то терапии таким лекарством необходимо будет продолжать от 6 мес до 1 года, т.е. до тех пор, пока не произойдет полная смена ногтя. Лечение гризеофульвином, который обладает низким сродством к кератину, необходимо продолжать до полной смены ногтя, данных же о персистенции в ногтях кетоконазола пока нет. Тербинафин присутствует в коже и ногтях в течение 4-6

нед после окончания лечения, итраконазол (200 мг один раз в сутки) сохраняется в течение 6-9 мес. Фармакокинетические исследования показали, что итраконазол обладает высоким сродством к тканям, благодаря чему его концентрации в тканях в несколько раз превышают пиковые концентрации в плазме [2,3]. Таким образом, по имеющимся данным можно сделать вывод, что итраконазол обладает более благоприятными фармакокинетическими параметрами.

Противогрибковая терапия онихомикоза и дерматомикозов

Для любой медикаментозной терапии большое значение имеет такой показатель, как соотношение «риск-польза». Этот показатель определяется токсичностью конкретного лекарственного средства, его клинической эффективностью и переносимостью, а также длительностью терапии, необходимой для достижения излечения [18-22]. Пероральные противогрибковые средства (например, итраконазол, флуконазол и тербинафин), обладающие улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, дают возможность сократить сроки лечения и, кроме того, они более безопасны и эффективны. Критерии, по которым оценивают эффективность противогрибкового препарата, включают прямую противогрибковую активность и способность препарата проникать в участок инфекции [5-9]. Именно поэтому многие недавние исследования противогрибковых препаратов были сфокусированы на их фармакокинетику в коже и в ногтях в попытке оптимизировать лечение онихомикоза и дерматомикозов [1-4,18-22]. Рационализация режимов дозирования противогрибковой терапии была основана на соотношении данных о фармакокинетику препарата в тканях, в месте действия с получаемыми дозами, длительностью терапии и показателями эффективности. В частности, так называемый «эффект резервуара» («reservoir effect») был обнаружен для многих новых противогрибковых препаратов, включая итраконазол, препарат присутствует в роговом слое в течение нескольких недель после окончания приема

Таблица 5.

Сравнение МИК и концентраций в ногтях четырех противогрибковых средств [25-27, 29, 32, 34, 35]

Параметры	Гризеофульвин	Кетоконазол	Тербинафин	Итраконазол
МИК ₉₀ (нг/мл)				
Дерматофиты	6000	1000	100	100
Дрожжи	>100 000	1000	10 000	100
Концентрации в ногтях (нг/г)	3000-6000	1900	250-550	350-800
Персистенция в ногтях после прекращения лечения	1-2 нед	Данных нет	4-6 нед	6-9 мес
Пиковые концентрации в плазме (нг/мл)	1200	3000	1150	270
Персистенция в плазме после прекращения лечения	2 нед	2 дня	4-6 нед	1 нед

препарата. Этот эффект приводит к тому, что высокая частота выздоровления может быть получена при назначении более коротких курсов терапии [30].

Фармакокинетические исследования продемонстрировали [31], что итраконазол хорошо проникает в кожу и ногти, создавая концентрации в роговом слое до десяти раз превышающие сывороточные. Активное вещество сохраняется в роговом слое 3-4 недели, а в ногтях - 6-12 месяцев. Фармакокинетический профиль итраконазола позволяет проводить пульс-терапию для лечения онихомикоза и кожных дерматомикозов [8]. Эффект терапевтического резервуара относится только к месту действия, а не к системному кровотоку, из которого итраконазол выводится практически полностью за 7 дней после окончания приема. Пульс-терапия оказалась также, а во многих случаях даже более, эффективна, чем непрерывный режим дозирования [8]. Пульс-терапия позволяет снизить длительность лечения и суммарно получаемую дозу.

Эпидермофития стоп/рук. В прошлом стандартным режимом дозирования было назначение 100 мг итраконазола в сутки в течение 4 недель, а затем 2 недели пациент получал 200 мг препарата в сутки [33, 34]. С учетом особенностей фармакокинетики препарата, принимая во внимание толщину рогового слоя ладоней и стоп, отсутствие сальных желез и более медленные скорости выведения препарата по сравнению с участками гладкой кожи, было предложено сократить продолжительность лечения до 7 дней в месяц, при условии приема его в дозе 400 мг в сутки [4, 35]. Поскольку терапевтические концентрации препарата сохраняются в коже, по меньшей мере, на протяжении 4 недель после завершения терапии, окончательную оценку эффективности лечения целесообразно отложить на 4-6 недель после окончания приема препарата. Исследование [7] продемонстрировало, что режим дозирования 100 мг итраконазола в течение 4 недель (число пациентов n=197) приводит к частоте клинического ответа (CR) и микологического излечения (MC) в 85 и 79% соответственно. При более высоких дозах 200 мг в сутки в течение 2 недель (n=98) значения CR и MC были 70 и 65%. Когда режим дозирования был 200 мг препарата дважды в день в течение 1 недели, через 4 недели после завершения терапии значения CR и MC оказались 95 и 85% соответственно. Мета-анализ показал, что через 4 недели после окончания недельного курса 400 мг итраконазола в сутки (n=220) CR и MC были 90±4 и 76±6% соответственно.

Дерматомикоз гладкой кожи / паховая эпидермофития. В ранних исследованиях упоминается режим дозирования 100 мг итраконазола в сутки в течение 15 дней [36]. С учетом фармакокинетики режим дозирования был пересмотрен – 200 мг/сут в течение 1 недели [37]. В клинических исследованиях в результате метаанализа были продемонстрированы следующие значения для показателей CR и MC - 91±10 и 76±6% для режима дозирования 100 мг/сут в течение 2 недель (n=73) и 90±4 и 77±6% – для режима дозирования 200

мг/сут в течение 1 недели (n=354) [7].

Отрубевидный лишай. Исследования продемонстрировали, что режим дозирования 200 мг итраконазола в сутки в течение недели является эффективной терапией разноцветного лишая [38]. Большинство *Malassezia furfur* (грибы, вызывающие перхоть) чувствительны к концентрации итраконазола порядка 0,1 мкг/мл [39]. Данные международных исследований можно разделить на две группы: пациенты (n=135), получавшие суммарные дозы итраконазола меньше чем 1000 мг, обычно 100 мг в сутки в течение недели, и пациенты (n=351), чьи суммарные полученные в ходе терапии дозы были равны или превышали 1000 мг [7]. В последней группе режимы дозирования обычно были 100 мг/сут в течение 10-15 дней или 200 мг/сут (однократный прием или доза, поделенная на несколько приемов в день) в течение недели. В первой группе (итраконазол < 1000 мг) эффективность была порядка 59%. Когда пациенты получали дозы, превышающие 1000 мг, эффективность была выше 87%. Через месяц после завершения терапии CR и MC были 94 и 84% соответственно для режима дозирования 200 мг/сут в течение 1 недели [40]. Проявления побочного действия были отмечены у 6,3% (76 из 1197) пациентов по сравнению с 5% пациентов в группе, получавшей плацебо. Встречались побочные эффекты, относящиеся к ЖКТ (3%), центральной и периферической нервной системе (2%). Объясняемые получаемой противогрибковой терапией изменения биохимии крови в исследовании не наблюдались.

Себорейный дерматит. Режим дозирования 200 мг итраконазола в сутки в течение 1 недели также эффективен при терапии себорейного дерматита, значение CR было оценено в исследовании, включавшем 100 пациентов, как 91% [7].

Онихомикоз. Онихомикоз является одной из основных причин онихопатии и может оказывать негативное влияние на качество жизни пациента. Изменения ногтей могут вызывать различного рода физические нарушения, боль, утрату способности к выполнению точных движений, а также социальный и психологический стресс. Помимо этого онихомикоз может быть источником распространения грибковой инфекции на кожу [25-28]. Следует отметить также, что ноготь содержит плотно упакованные онихоциты и растет довольно медленно, что делает его идеальной средой обитания грибов и затрудняет проникновение в него лекарственных средств. Этим может отчасти объясняться хроническое течение онихомикоза, отсутствие случаев спонтанного излечения, длительная и зачастую недостаточно эффективная пероральная терапия, а также низкая эффективность местных препаратов [23, 25-28]. Основанием к применению пероральных препаратов для лечения онихомикоза служило предположение, что они проникают в ногтевую пластинку из ногтевой матрицы и медленно включаются в новые участки ногтя [4]. Считалось, что такая системная терапия обеспечивает рост ногтя, свободного от грибов, но

ее необходимо было проводить очень долго [23, 25-28].

Несколько исследований фармакокинетики итраконазола в ногтях дали важную информацию о механизме, посредством которого это лекарство проникает в участок инфекции, времени, необходимом для достижения его терапевтических концентраций, и длительности персистенции в участке инфекции [1-3]. Эти исследования фармакокинетики в ногтевой ткани продемонстрировали, что итраконазол легко проникает в ногтевую пластинку через ногтевую матрицу и ногтевое ложе [1-4]. В первых исследованиях для лечения онихомикоза использовали итраконазол в дозе 100 мг в сутки, и пациенты принимали это лекарство до излечения [1-4, 25-28]. Концентрации итраконазола в ногтях через 1 нед после начала приема этого лекарства в дозе 100 мг в сутки были ниже МИК для 90% дерматофитов и дрожжевых грибов (100 нг/г), но возрастали по мере увеличения продолжительности лечения [25-28]. Была отмечена достаточно высокая эффективность лечения онихомикоза итраконазолом на протяжении в среднем 9 мес в суточной дозе 100 мг [4,23,25-28].

К концу 3-месячного лечения итраконазолом в дозе 100 мг в сутки в кератине дистальных участков ногтей обнаруживались лишь субтерапевтические концентрации этого лекарства [4]. После окончания лечения эти концентрации сохранялись в ногтях кистей в течение 3 мес, а в ногтях стоп - до 6 мес. Различие в продолжительности персистенции итраконазола (Орунгала) объясняется разной скоростью роста ногтей кисти и ногтей стоп [4]. В случаях лечения итраконазолом на протяжении 3 мес в дозе 200 мг в сутки его концентрации в дистальных участках ногтей варьировали от 250 до 1000 нг/г; эти концентрации охватывали весь терапевтический диапазон в отношении наиболее распространенных возбудителей грибковых инфекций ногтей. То есть, можно сказать, что после распределения в коже, волосах и ногтевой ткани итраконазол не возвращается в системный кровоток, и именно обновление рогового слоя, рост волос или ногтей являются скоростью-лимитирующими стадиями в процессе клиренса препарата из тканей. Напротив, достаточно низкие концентрации итраконазола в плазме снижаются до малых значений через 7 – 14 дней после прекращения приема препарата.

Результатом этих исследований стала разработка более рациональной стратегии определения доз, а также переход к интермиттирующей пульс-терапии. Исследования фармакокинетики итраконазола имели большое значение в ходе поиска эффективного средства лечения онихомикоза. Кроме того, исследования фармакокинетики выявили различия по фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам между итраконазолом, с одной стороны, и тербинафином и флуконазолом - с другой, благодаря чему были разработаны новые подходы к терапии онихомикоза.

Тербинафин и флуконазол стали в последнее время применять в качестве пероральных средств лечения онихомикоза [1-3, 25-28]. Тербинафин, противогриб-

ковый препарат класса аллиламинов, обладает липофильными и кератофильными свойствами [4] и высокоэффективен против дерматофитов, но менее эффективен против видов рода *Candida*, а также других дрожжевых и плесневых грибов. Тербинафин проникает в ногтевую пластинку также посредством диффузии из ногтевой матрицы и ногтевого ложа. Были проведены обширные исследования эффективности тербинафина при лечении онихомикоза стоп; вначале это была долгосрочная терапия (250 мг в сутки непрерывно на протяжении 12 мес) [25-28]. В настоящее время тербинафин рекомендуется принимать не менее 6 нед при онихомикозе кистей и не менее 12 нед - при онихомикозе стоп. Флуконазол является триазольным соединением, и исследования *in vitro* дают основание считать, что он эффективен против инфекций, вызванных дерматофитами и *Candida albicans* [4, 25-28]. Флуконазол - это гидрофильное соединение, обладающее низким сродством с тканями. Он проникает в ногтевую пластинку также посредством диффузии из ногтевой матрицы и ногтевого ложа [25-28]. Недавно была продемонстрирована возможность использования флуконазола для терапии онихомикоза, но в ограниченном масштабе. Ее, вероятно, необходимо проводить до полного излечения онихомикоза [4, 25-28].

Исходя из достижений в познании фармакокинетики итраконазола, было проведено исследование эффективности интермиттирующей пульс-терапии пероральным итраконазолом у пациентов с онихомикозом стоп и кинетики этого препарата в ногтевой ткани [4,7,8,13]. В это исследование были включены 50 пациентов с микологически подтвержденным онихомикозом стоп, основным возбудителем которого был *Trichophyton rubrum*. Всех пациентов случайным образом разделили на две группы по 25 человек; пациенты одной группы получили 3, а пациенты другой группы - 4 однонедельных цикла пульс-терапии итраконазолом (по 200 мг два раза в сутки в течение одной недели каждого месяца). Клиническое и микологическое исследование инфицированных ногтей стоп, а также определение концентраций итраконазола в дистальных участках ногтей кисти и стоп проводили в конце каждого месяца на протяжении 6 мес и затем через каждые 2 мес в течение дополнительных 6 мес. В группе, получившей 3 цикла пульс-терапии, средняя концентрация итраконазола в дистальных участках ногтей стоп варьировала от 67 нг/г (в конце 1-го месяца) до 471 нг/г (в конце 6-го месяца), а в дистальных участках ногтей кисти - от 103 до 424 нг/г соответственно. Через 11 мес итраконазол все еще присутствовал в дистальных участках ногтей стоп в средней концентрации 186 нг/г. Наивысшие индивидуальные концентрации через 6 мес составляли 1064 и 1166 нг/г соответственно в ногтях кисти и ногтях стоп. К концу периода наблюдения полное клиническое излечение было достигнуто у 84% пациентов, а отрицательные результаты микроскопии ногтевого материала, обработанного раствором КОН, и культивирования были получены соответственно у

71 и 80% пациентов. В группе, получившей 4 цикла пульс-терапии, средняя концентрация итраконазола в дистальных участках ногтей стоп варьировала от 32 нг/г (в конце 1-го месяца) до 623 нг/г (в конце 8-го месяца), а в дистальных участках ногтей кисти - от 42 нг/г (в конце 1-го месяца) до 380 нг/г (в конце 6-го месяца). Наивысшие индивидуальные концентрации составили 1549 и 946 нг/г через 7 мес в ногтях стоп и через 9 мес в ногтях кисти соответственно. Через 12 мес итраконазол, по-прежнему, присутствовал в дистальных участках ногтей стоп в средней концентрации 196 нг/г. К концу периода наблюдения полное клиническое излечение было достигнуто у 79% пациентов, а отрицательные результаты микроскопии ногтевого материала, обработанного раствором КОН, и культивирования были получены соответственно у 72 и 80% пациентов. По основным параметрам эффективности не было обнаружено значимых различий между группой, получившей 3 цикла пульс-терапии, и группой, которая получила 4 цикла пульс-терапии.

При пульс-терапии итраконазолом (400 мг в сутки в течение 1 нед) этот препарат обнаруживается в дистальных участках ногтей кисти уже через 7 дней после начала лечения, а в дистальных участках ногтей стоп - к 14-му дню [4,25-28]. Эти результаты подтверждают более ранние наблюдения, согласно которым итраконазол диффундирует через ногтевую матрицу и ногтевое ложе [4]. Итраконазол элиминируется в результате роста ногтя, и это подтверждает его включение в клетки матрикса. Полное исчезновение итраконазола из ногтей стоп занимает несколько месяцев; иногда этот процесс длится 12 мес и более [4,25-28]. Средние концентрации итраконазола, достигаемые в ногтях в результате 3 или 4 циклов 1-недельной пульс-терапии (по 400 мг в сутки), находятся в том же диапазоне, что и средние концентрации, достигаемые при непрерывной 3-месячной терапии (по 200 мг в сутки) [4]. Концентрации итраконазола, превышающие 250 нг/г, обеспечивают более высокую частоту излечения онихомикоза [4]. В этом исследовании мы установили, что средняя концентрация итраконазола в ногтях была гораздо выше указанного уровня, начиная с 3-го или 4-го месяца и далее, и оставалась в этом диапазоне на протяжении всего периода наблюдения. Следует отметить, однако, что в исследовании [4] значимые различия между уровнями концентраций итраконазола в ногтях у излеченных и неизлеченных пациентов не были обнаружены. Причина этого может состоять в том, что число неизлеченных пациентов было слишком маленьким, чтобы можно было сделать какие-то статистически обоснованные выводы. Вместе с тем результаты различных исследований свидетельствуют, что концентрации итраконазола в дистальных участках ногтей могут служить показателем эффективности лечения грибковых инфекций ногтей [4,7-9].

В исследовании [4] ни у одного из пациентов не было серьезных побочных эффектов. Анализ данных о побочных эффектах, наблюдавшихся в других исследо-

ваниях, свидетельствует о более низкой частоте таких эффектов при пульс-терапии, чем при непрерывной терапии в течение 3 мес, а также об отсутствии различий в профиле безопасности итраконазола при интермиттирующей и непрерывной терапии [4,6-8]. В других исследованиях (мета-анализ, n=2108) частота побочных эффектов была оценена как близкая к частоте побочных эффектов при применении плацебо [7]. Наиболее частыми побочными эффектами при непрерывном лечении и пульс-терапии были желудочно-кишечные расстройства, головная боль, сыпь и зуд.

В исследовании [4] пульс-терапия итраконазолом была высокоприемлемой для пациентов и хорошо переносилась ими; об этом свидетельствует прекрасное соблюдение назначенного графика приема препарата, подтвержденное числом неиспользованных таблеток, которые пациенты возвращали после окончания терапии. Кроме того, другие исследования также продемонстрировали, что пациенты предпочитают пульс-терапию непрерывному лечению. Такое лечение может иметь лучший показатель «затраты/эффективность» [24].

Результаты исследований [4, 6] убедительно продемонстрировали эффективность и безопасность пульс-терапии итраконазолом онихомикоза в течение как 3, так и 4 циклов (400 мг в сутки в течение 1 недели месяца). Таким образом, для излечения большинства пациентов с онихомикозом стоп может оказаться достаточно трех циклов пульс-терапии.

Профиль безопасности итраконазола. В мире итраконазол применяется уже более 20 лет. Более 50 миллионов пациентов получали этот противогрибковый препарат, так что можно считать, что профиль безопасности итраконазола достаточно хорошо определен. Приблизительно 77% пациентов получали препарат для лечения инфекций кожи и ногтей, порядка 23% пациентов - для лечения системных грибковых инфекций. Условно можно считать, что пациенты получили более 8 миллионов месяцев терапии итраконазолом в средней суточной дозе 300 мг. В общем, переносимость препарата было очень хорошая. Хотя наблюдались некоторые взаимодействия препаратов, они были хорошо известны на основе информации о фармакокинетике и фармакодинамике, а значит, предсказуемы, и их отрицательных последствий можно избежать [17-22].

Специально проведенный мониторинг показал хорошую переносимость терапии у 13645 пациентов (среди них 282 пациента старше 70 лет), получавших итраконазол в период между апрелем 1989 г. и апрелем 1990 г. [16]. Дозы и продолжительность терапии итраконазолом у пациентов были различны и зависели от показаний, наиболее длительная терапия назначалась пациентам с онихомикозом. В исследовании не было зарегистрировано смертей, связанных с проводимой терапией. Основными проявлениями побочного действия были (средняя частота на 1000 пациентов в первый месяц терапии): боль в животе (3,9%), тошнота

(3,4%) и сыпь (3,2%). Спектр и частота побочных эффектов были сравнимы с данными других похожих исследований безопасности терапии другими 33 препаратами (в популяции, включавшей всего 332402 пациента). Последние исследования безопасности новых оральных противогрибковых средств подтвердили, что наиболее часто встречаемыми побочными эффектами при терапии итраконазолом, тербинафином и флуконазолом являются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея, диспепсия и боль в желудке). Встречались также побочные эффекты, относящиеся к нервной системе: головная боль, головокружение, утомляемость, сонливость, недомогание. Однако не следует применять итраконазол у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, либо с упоминанием этого состояния в анамнезе.

Безопасность терапии дерматомикозов. Был проведен анализ данных о безопасности противогрибковой терапии итраконазолом, тербинафином в сравнении между собой и с плацебо. Данные были получены в различных исследованиях, включавших всего 1246 пациентов с дерматомикозами (*tinea pedis* и *tinea corporis*) [8]. Анализ показал, что все дозы препаратов хорошо переносились, частота побочных эффектов была обычно меньше при более короткой терапии итраконазолом. Частота встречаемости головной боли (0-5%) и желудочно-кишечных расстройств (2-4%) были сравнимы с их значениями в группе плацебо для всех доз итраконазола, частота встречаемости желудочно-кишечных расстройств была 7% у пациентов, получавших 250 мг тербинафина в сутки. Частота побочных эффектов, наблюдавшаяся у пациентов, получавших в течение недели пульс-терапию 400 мг/сут, практически не отличалась от группы плацебо.

Итраконазол продемонстрировал отличную переносимость у 1197 пациентов с разноцветным лишаем, получавших 200 мг/сут препарата в течение недели, частота проявлений побочных эффектов была 6,3%. Наиболее часто встречались головная боль (у 2% пациентов) и желудочно-кишечная непереносимость (у 3% пациентов). В группе плацебо побочные эффекты были отмечены у 5% пациентов.

Безопасность терапии онихомикоза. В обзоре [13], обобщающем международный опыт (27 клинических исследований) применения итраконазола, сравнивается безопасность непрерывной и пульс-терапии при лечении онихомикоза. Эти исследования включали 2867 пациентов, получавших пульс-терапию итраконазолом (200 мг дважды в день в течение одной недели в месяц), и 1845 пациентов, получавших 12-недельную непрерывную терапию (200 мг ежедневно). Из-за побочных эффектов пульс-терапия была прервана только у 2,2% пациентов, непрерывная терапия была прервана у 5% пациентов. Тесты печеночной функции продемонстрировали отклонение от нормы у 1,9% пациентов, получавших пульс-терапию, и у 3% пациентов, получавших непрерывную терапию. Изменения уровней печеночных ферментов были обратимы, и частота

случаев была сравнима с обычно наблюдаемой в популяции. Например, по данным работы [15], в среднем у 6% относительно здоровой популяции в Англии результат по меньшей мере одного печеночного теста отличается от нормы. Частота побочных эффектов была ниже в группе пациентов, получавших пульс-терапию, наиболее часто встречались побочные эффекты, относящиеся к ЖКТ (4,3%) и головная боль (1,1%). Профили безопасности непрерывной и пульс-терапии итраконазолом сравнивались в плацебо-контролируемом исследовании [13]. Сходные значения частот побочных эффектов наблюдались у пациентов, получавших итраконазол, и в контрольной группе. Наиболее часто у пациентов, получавших пульс-терапию, встречались следующие побочные эффекты: головная боль, желудочно-кишечные расстройства и кожные реакции.

По результатам нескольких исследований профили безопасности непрерывной (200 мг/сут) и пульс-терапии (400 мг) итраконазолом оказались сравнимы с соответствующими профилями безопасности терапии тербинафином при лечении онихомикоза [8]. Например, в сравнительном исследовании [14] между непрерывной терапией тербинафином и пульс-терапией итраконазолом при лечении онихомикоза число пациентов, у которых было зарегистрировано по меньшей мере одно проявление побочного действия, было практически одинаково в обеих группах. Серьезные побочные эффекты не были отмечены ни в одной из групп.

Специальные вопросы безопасности. Кожные реакции отмечались в результате терапии всеми тремя новыми противогрибковыми препаратами [12]. По данным литературы частота кожных реакций, вызванных приемом итраконазола, оценивается как 2,7 - 3,7%, похожие цифры приводились и по терапии тербинафином. Спектр кожных реакций был также сходным при терапии тербинафином и итраконазолом.

В литературе встречается информация о росте печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ) и билирубина в результате приема всех новых противогрибковых препаратов. Тербинафин приводит к росту значений показателей печеночных тестов приблизительно у 3-7% пациентов. Редко у пациентов, получавших тербинафин, отмечались случаи гепатита, считалось, что он относится к идиосинкразическим реакциям. Пациенты обычно выздоравливали через несколько недель или месяцев после прерывания терапии. Мониторинг сывороточных уровней печеночных ферментов рекомендован пациентам, получающим тербинафин более 6 недель [11]. Флуконазол также влияет на результаты тестов печеночных ферментов и другие печеночные параметры, обычно асимптоматические обратимые изменения трансаминаз. Частота проявлений гепатотоксичности достаточно низкая, хотя тяжелая желтуха и фатальный печеночный некроз отмечались у пациентов со СПИДом. По данным литературы непрерывная терапия итраконазолом приводит к проходящему незначительному росту печеночных ферментов у прибли-

зительно 1-5% пациентов, а пульс-терапия – у 1,7-2% пациентов [7,8,11,25]. Эти изменения возвращались к нормальным значениям показателей или спонтанно, или после прерывания терапии. Редкие случаи симптоматического связанного с приемом препарата гепатита отмечались у пациентов, получавших итраконазол. Симптомы обычно исчезали через несколько недель или месяцев после прерывания терапии. Мониторинг печеночной функции рекомендован пациентам, получающим непрерывную терапию, но он не требуется при пульс-терапии.

Терапия тербинафином и флуконазолом приводила к обратимому агранулоцитозу у пациентов с поверхностными микозами. При терапии итраконазолом отмечались реакции, схожие с сывороточной болезнью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Только азольные производные, такие, как итраконазол (Орунгал, Янссен Силаг), подавляют рост широкого спектра патогенных грибов. Этот важный факт необходимо учитывать при назначении терапии.

Из всех испытанных азолов итраконазол обладает наибольшим сродством к цитохрому P-450, участвующему в синтезе эргостерола в грибковых клетках и низким сродством к аналогичным структурам клеток млекопитающих. Он примерно в 3 и 10 раз более активен *in vitro*, чем миконазол и бис-триазол, флуконазол, соответственно. Высокое сродство итраконазола к грибковым цитохромам P-450 обусловлено наличием в его молекуле триазольной группы, а также не реагирующей с лигандами липофильной боковой цепи.

Фармакокинетические исследования подтвердили высокое сродство итраконазола к эпидермису. Они также продемонстрировали, что итраконазол, в отличие от гризеофульвина и кетоконазола, интенсивно экскретируется сальными железами, а также в меньшей степени экскретируется потовыми железами и проникает в базальный слой кожи. Последний путь обеспечивает стабильную доставку итраконазола на поверхность кожи даже через 3-4 нед после окончания его приема.

В ногтевую пластинку итраконазол проникает уже через 1 нед после начала его перорального приема, определенную роль в этом играет, по-видимому, диффузия данного лекарства из ногтевого ложа в ногтевую пластинку.

Наконец, следует отметить, что после того, как итраконазол проник в эпидермис, волосы и ногти, он не возвращается в системный кровоток. Благодаря этому итраконазол присутствует в роговом слое кожи в терапевтических противогрибковых концентрациях на протяжении 3-4 нед (в зависимости от того, о какой анатомической области тела идет речь) после прекращения его перорального приема.

Фармакокинетические параметры итраконазола позволяют проводить более короткие курсы лечения, которые обеспечивают высокую частоту клинического и микологического излечения [4], при этом пульс-те-

рапия безопаснее для пациентов. Можно сказать, что появление пульс-терапии привело к значительному прогрессу, в том числе в лечении онихомикоза [6].

Уникальные фармакокинетические параметры итраконазола, который длительно персистирует в кератинизированных тканях, но быстро элиминируется из плазмы, позволили предложить пульс-терапию итраконазолом в качестве метода лечения онихомикоза. Доза и длительность применения итраконазола основаны на данных о его распределении в ногтях. При проведении пульс-терапии итраконазолом (400 мг в сутки в течение одной недели на протяжении 3 или 4 мес) этот препарат был обнаружен в дистальных участках ногтей стоп уже после первого цикла, его концентрации достигали терапевтических значений по мере продолжения лечения. После окончания последнего цикла пульс-терапии итраконазол в течение нескольких месяцев присутствовал в ногтевых пластинках в концентрациях более 300 нг/г. Результаты более чем 21 исследования, включающих более 1800 пациентов с онихомикозом стоп, показали, что при пульс-терапии итраконазолом (три цикла) частота клинического излечения была порядка 85 %, а частота микологического излечения – порядка 75% [4,6-8]. Авторы нескольких обзоров [7,11], проанализировав международный опыт применения итраконазола как в клинических исследованиях, так и в клинической практике, пришли к заключению, что и непрерывный режим дозирования, и пульс-терапия этим препаратом достаточно хорошо переносятся большинством пациентов. Отмечается достаточно низкая частота побочных эффектов и частота случаев прерывания терапии итраконазолом из-за проявления побочного действия. Частота отклонений результатов печеночных тестов от нормальных значений была практически одинакова у пациентов, получавших непрерывную и пульс-терапию итраконазолом, эта частота сравнима с обычным значением, характерным для средней популяции практически здоровых людей. Однако пульс-терапия итраконазолом имеет некоторые преимущества с точки зрения безопасности по сравнению с непрерывной, а также по сравнению с альтернативной противогрибковой терапией. Имеющиеся данные свидетельствуют, что пульс-терапия итраконазолом является эффективным и безопасным методом лечения онихомикоза. Пульс-терапия, кроме того, более удобна для пациентов и улучшает комплаенс.

Результаты специально проведенного исследования [6] демонстрируют, что Орунгал (итраконазол) не только позволяет улучшить клинические и микологические результаты при лечении онихомикоза стоп, но и значительно улучшает качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frank C. Odds Спектр активности пероральных противогрибковых средств. Proceedings of a Simposium at the 18th International Congress of Dermatology.
2. G. Cauwenbergh, H. Degreef, J. Heykants, R. Woestenborghs, P. Van Rooy, K. Haeverans «Pharmacokinetic Profile of Orally administered Itraconazole in Human Skin» // J Am Acad Dermatol 1988; 18:263-8.
3. H. Vanden Bossche, P. Marichal, J. Gorrens, M-C Coene Department of Comparative Biochemistry, Janssen Research Foundation, Beerse, Belgium Биохимические основы активности и избирательности действия пероральных противогрибковых средств // Proceedings of the Symposium on «Fungal infections in the nineties and the role of oral therapy», London, UK, November 25, 1989. British Journal of Clinical Practice 44 (9, Suppl.), p. 41-46, 1990.
4. Piet De Doncker, Jacques Decroix, Gerald E. Pierard, Dirk Roelant, Robert Woestenborghs, Philippe Jacqmin, Frank Odds, Annie Heremans, Pierre Dockx, Diane Reseeuw «Antifungal Pulse Therapy for onychomycosis» // Arch Dermatol, 1996; 132:34-41.
5. Wolf Meinhof, MD. Терапевтическая значимость кинетики и спектра активности противогрибковых средств. Аахен, Германия
6. Firooz A., Khamesipour A., Dowlati Y. «Itraconazole Pulse Therapy Improves the Quality of Life of Patients with Toenail Onychomycosis» // J Dermatol Treat 2003; 14: 95-98.
7. De Doncker P., Gupta AK., Marynissen G., Stoffels P., Heremans A. «Itraconazole Pulse Therapy for Onychomycosis and Dermatomyces: An Overview» // J Am Acad Dermatol 1997; 37: 969-74.
8. Gupta AK., Lambert J., Revuz J., Shear N. «Update on the Safety of Itraconazole Pulse Therapy in Onychomycosis and Dermatomyces» // Eur J Dermatol 2001; 11:6-10.
9. Elewski B.E. Efficacy of itraconazol oneweek therapy in tinea corporis and cruris. At the 5th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Lisbon. 1996;1213.
10. Jones T. C. // Br. J. Dermatol. 1995. Vol. 132. P. 683689
11. Kawada A, Aragane Y, Tezuka T. Clinical and pharmacokinetic studies of continuous itraconazole for the treatment of onychomycosis. J Dermatol. 2004 Feb;31(2):104-8.
12. Amichai B., Grunwald M.H. «Adverse drug reactions of the new oral antifungal agents – terbinafine, fluconazole and itraconazole» // Int J Dermatol 1998; 37: 410-5.
13. De Doncker P., Gupta AK., Del Rosso DO. «Safety of itraconazole pulse therapy for onychomycosis: an update» // Postgrad Med Special Report 1999: 17-25.
14. Evans EGV., Sigurgeirsson B. «Double-blind, randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis» // Br Med J 1999; 318: 1031-5.
15. Penn R., Warthington DJ. «Is serum g- glutamyl transferase a misleading test?» // Br Med J 1983; 286:531-6.
16. Inman W., Kubala K., Pierce G., Wilton L. «PEM Report Number 7. Itraconazole.» // Pharmacoepidemiol Drug Safety 1993; 2: 423-43.
17. Albengres E., Le Louet H., Tillement JP. «Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance» // Drug Saf 1998; 18:83-97.
18. http://www.drugs.com/PDR/Sporanox_Capsules.html#K05
19. http://www.sporanox.com/html/spx/pd_consumer.xml;jsessionid=E5A4ADU3RNF3UCQPCCEDC0YKB2IHWNSC?article=prescribing_consumer.jspf
20. http://www.rxlist.com/cgi/generic/itraconazole_cp.htm
21. <http://www.accessmednet.com/prescription-drug-information/sporanox-itraconazole.html>
22. www.regmed.ru
23. S.K. Nolting, A. Gupta, P. De Doncker, M.L. Jacko, B.L. Moskovitz. Continuous itraconazole treatment for onychomycosis and dermatomycosis: an overview of safety European Journal of Dermatology. Volume 9, Number 7, 540-3, Octobre – Novembre 1999, Therapeutique.
24. Gupta AK. Pharmacoeconomic analysis of oral antifungal therapies used to treat dermatophyte onychomycosis of the toenails: a US analysis. Pharmacoeconomics 1998; 13: 243-56.
25. Сергеев Ю. В., Жарикова Н. Е., Сергеев А. Ю., Минаев В. И., Маликов В. Е. Онихомикоз, вызванный Aspergillus usfus// Российский журнал кожных и венерических болезней. 1998. №1.
26. Сергеев А.Ю. Современные методы лечения онихомикозов // Consilium medicum. 2001. Том 3 №4. С.14.
27. Сергеев А.Ю. Системная терапия онихомикозов.//Пособие для врачей. // Национальная академия микологии. Москва, 2000.
28. Бутков Ю.С. Инфекции кожи и слизистых // Consilium medicum. 2001. Том 4 №5. С.25.
29. Леценко В.М. Опыт лечения онихомикозов методом пульстерапии // Ремедиум, 1998, №3.
30. 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; 26: 731-5
31. Heykants J., Van Peer A., Van de Velde V., et al «The clinical pharmacokinetics of itraconazole: an overview.» // Mycoses 1989; 32(suppl. 1): 67-87.
32. © Janssen 2001 U.S. Patent Nos. 4,267,179; 5,633,015 Revised January 2004 Distributed by: Janssen Pharmaceutica Products, L.P. Titusville, New Jersey 08560, USA. Capsule contents manufactured by: Janssen Pharmaceutica N.V. Beerse, Belgium 6
33. Saul A., Onifaz A. «Itraconazole in common dermatophyte infections of the skin: fixed treatment schedule» // J Am Acad Dermatol 1990; 23: 554-8.
34. Gupta AK., Sauder DN., Shear NH. «Antifungal agents: an overview. Part II» // J Am Acad Dermatol 1994; 30: 911-33.
35. Decroix J. «Tinea pedis (moccasin-type) treated with itraconazole» // Int J Dermatol 1995; 34:122-4.
36. Hay RJ. «Itraconazole 100 mg capsules for dermatomycosis. Summary of the efficacy and safety of a treatment of 1 week with 200 mg o.d. for tinea corporis/cruris and 200 mg b.i.d. for plantar tinea pedis» // Clinical Expert Report N 118783/1. Janssen Research Foundation, Beerse, Belgium. 1996, p. 1-29.
37. Parent D., Decroix J., Heenen M. «Clinical Experience with Short Schedules of Itraconazole in the Treatment of Tinea Corporis and/or Tinea Cruris» // Dermatology 1994; 189: 378-81.
38. Delescluse J. «Itraconazole in tinea versicolor: a review» // J Am Acad Dermatol 1990; 23: 551-4.
39. Van Cutsem J., Van Gerven F., Janssen PAJ. «The in vitro and in vivo antifungal activity of itraconazole.» // In: Flomtlng RA., editor. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelona: JR Prous Science Publishers; 1987, p. 177-92.
40. De Doncker P., Gupta AK., Heremans A., Stoffels P., Delescluse J. « Itraconazole in tinea versicolor: a review « // Poster presented at the 54th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Washington, D.C. 1996; Feb. 10-15.