Оптимизация гепатотоксического эффекта *Итраконазола* в комплексном лечении больных онихомикозом

О.С. СИЗОВА[1], Н.Н. ПОТЕКАЕВ[1], Р.О. ЖУКОВСКИЙ[2], Е.В. ШИХ[1]

[1]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; [2]Кожно-венерологический диспансер №15 ЮВАО, Москва

Optimization of hepatotoxic effect of itraconazole for the combined treatment of patients presenting with onychomycosis

O.S. SIZOVA, N.N. POTEKAEV, R.O. ZHUKOVSKY, E.V. SHIKH

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Dermatovenerological Dispensary №15 of the South-East District, Moscow

Проведено сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности *Итраконазола* и его комбинаций с гепатопротекторами у 104 больных онихомикозом. Сравнивались скорости регресса клинико-лабораторных симптомов заболевания, динамика биохимических показателей крови, характеризуюших функцию печени. У больных, получавших лечение *Итраконазолом* совместно с силибинином, биохимические признаки цитолитического синдрома выражены несколько слабее, чем у пациентов, получавших только *Итраконазол*. В группе больных, принимавших *Итраконазол* в комбинации с таурином, биохимические признаки цитолитического синдрома отсутствовали.

Ключевые слова: онихомикоз, Итраконазол, гепатопротекторы, цитохром CYP3A4, таурин.

The present comparative study of clinical efficacy and safety of *Itraconazole* and its combinations with hepatoprotectors involved 104 patients presenting with onychomycosis. The variables measured in the course of the study included the rate of regression of clinical symptoms and laboratory values and dynamics of blood biochemical parameters characterizing the hepatic function. The patients treated with *Itraconazole* in combination with silibinin showed somewhat milder symptoms of cytolytic syndrome compared with those given *Itraconazole* alone. The treatment with *Itraconazole* with taurine resulted in the complete elimination of biochemical signs of cytolitic syndrome.

Key words: onychomycosis, Itraconazole, hepatoprotectors, cytochrome CYP3A4, taurine.

Несмотря на возможности современной фармакотерапии, поражение кожи грибковой инфекцией и ее придатков является одной из наиболее важных проблем дерматологии. Согласно данным литературы [1], грибковыми инфекциями поражен каждый четвертый житель планеты. Наиболее часто встречающейся формой грибковых инфекций является онихомикоз [2]. В связи с отсутствием субъективных ощущений при данном заболевании преобладает поздняя обращаемость пациента к врачу, когда поражение ногтей становится распространенным, и наружное лечение уже малоэффективно [3].

В настоящее время на вооружении микологов имеется широкий спектр противогрибковых препаратов в различных лекарственных формах, но для лечения онихомикозов наиболее часто используются системные антимикотики. Их применение в клинической практике ограничено из-за высокой вероятности развития побочных эффектов (преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта), которые варьируют от слабовыраженных диспепсических явлений до фульминантных форм токсического гепатита [4].

Доказано, что все противогрибковые препараты метаболизируются с помощью цитохрома CYP3A4 [5] и сами являются не только субстратом, но и ингибитором этого цитохрома, чем дольше они применяются, тем ниже активность цитохрома CYP3A4 и выше концентрация противогрибковых препаратов. Таким образом, их гепатотоксический эффект становится выражен сильнее.

Наиболее часто в практической микологии применяется *Итраконазол*, который является субстратом и ингибитором изофермента цитохрома P450 3A4. В связи с этим изменение активности этого фермента может влиять на эффективность и безопасность длительного применения *Итраконазола* [6].

Сопутствующее применение других лекарственных средств (ЛС) может изменять их биотрансформацию, а посредством нее и концентрацию ЛС в плазме крови. Это может иметь клинические последствия в виде неэффективности ЛС (при снижении концентрации ЛС в плазме крови) или развитию нежелательных реакций (при повышении концентрации ЛС в плазме крови).

© Коллектив авторов, 2011

Klin Dermatol Venerol 2011;1:14

[1]тел.: +7 (926) 187 88 66
[2]e-mail: kvd15@mosgorzdrav.ru

В настоящее время в фармакотерапии онихомикозов, наряду с противогрибковыми препаратами, для уменьшения их нежелательного влияния на печень часто применяются гепатопротекторы. Известен факт различного влияния гепатопротекторов на активность изофермента цитохрома Р450 3А4 [5], однако рекомендации по рациональному выбору препаратов этой группы в зависимости от влияния их на активность ферментов системы метаболизма отсутствуют. В связи с этим нами предпринято сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности *Итраконазола* в комбинации с гепатопротекторами, оказывающими различное влияние на активность Р450 3А4, по скорости регресса клинико-лабораторных симптомов онихомикоза и динамике биохимических показателей крови.

Материал и методы

Под наблюдением находились 104 больных онихомикозом в возрасте от 37 до 74 лет с длительностью заболевания от 2 мес до 35 лет. Поражение ногтевых пластинок пальцев стоп было диагностировано у 80 (76,9%) больных; ногтевых пластинок пальцев кистей — у 4 (3,8%); сочетанное поражение ногтевых пластинок пальцев стоп и пальцев кистей — у 20 (19,3%).

По форме поражения ногтевых пластинок всех пациентов можно было разделить на две группы: дистально-латеральная форма была у 34 (32,7%) больных; тотальная — у 70 (67,3%). По типу поражения ногтевых пластинок также имелись различия: гипертрофический тип поражения наблюдался у 70 (67,3%) больных, нормотрофический тип — у 34 (32,7%).

Согласно дизайну исследования, все пациенты были разделены на три группы в зависимости от вида применяемой лекарственной терапии. В качестве антимикотической терапии 34 больных онихомикозом получали *Итраконазол* (1-я группа), 34 — комбинацию *Итраконазола* и гепатопротектора таурина (2-я группа), 36 — комбинацию *Итраконазола* и силибинина (3-я группа). *Итраконазол* назначался в виде пульс-терапии: по 200 мг 2 раза в день после еды в течение 7 дней с перерывом в 21 день; больные 2-й группы получали комбинацию «*Итраконазол*+таурин» в дозе 500 мг в сутки (в 2 приема); больные 3-й группы – «*Итраконазол*+силибинин», доза которого составляла 300 мг в сутки (в 3 приема).

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась по динамике клинических проявлений заболевания и результатам микологического исследования ногтевых пластин пальцев стоп и кистей. Контрольные микроскопические исследования материала с ногтевых пластин больных онихомикозом проводились по достижению клинического излечения с троекратным повторением и интервалом в 3 мес.

Особое внимание уделялось безопасности терапии *Итраконазолом*. С этой целью после каждого тура терапии проводился биохимический мониторинг показателей функции печени: АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтрансфераза (гамма-ГТ). Биохимическим цитолитическим синдромом считали повышение в плазме крови уровня аминотрансфераз в 1,5—3 раза; биохимическим холестатическим синдромом — повышение уровня гамма-ГТ более трех норм, уровня ЩФ — более пяти норм. Кроме того, в эксперименте было изучено влияние *Итраконазола*, таурина и силибинина на электрохимическую активность CYP450 3А4. Оценка проводилась с помощью анализа отклика фермента на вещество-модулятор.

Результаты и обсуждение

До начала лечения *Итраконазолом* у больных всех групп локальный статус онихомикоза был представлен измененными ногтевыми пластинками, преимущественно по гипертрофическому типу (70,7% больных). Поражение ногтевых пластинок пальцев стоп, в том числе дистальная форма отмечалась у 34 (36,9%) больных, тотальное поражение — у 58 (63,1%). Сочетанное поражение ногтевых пластинок пальцев стоп и пальцев кистей отмечалось у 20 больных, из них у 6 (30%) — дистальная форма заболевания, у 14 (70%) — тотальное поражение.

Все больные завершили курс системной терапии. Эффективность проведенного лечения составила 100%, однако длительность системной терапии онихомикоза была различной. Распределение больных онихомикозом в зависимости от вида и длительности проводимой терапии Итраконазолом представлено в табл. 1.

Индивидуальный анализ длительности проводимой терапии показал, что у 4 (3,5%) больных отмечалось выздоровление после двух туров *Итраконазола*; у 2 (1,75%) — после трех; у 8 (7%) — после четырех туров. У этих больных, как правило, была короткая анамнестическая длительность заболевания — менее 12 мес. Кроме того, они не имели таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, атеросклероз сосудов нижних конечностей.

Большинству больных онихомикозом (77,6%) потребовалось 5—8 туров *Итраконазола*, продолжительность лечения составила от 5 до 8 мес. Более того, 12 (11,5%) больных нуждались в более длительной терапии: им было проведено 9 туров *Итраконазола*. Это, вероятно, связано с наличием у этих больных сопутствующих заболеваний: сахарный диабет — у 5 больных, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей — у 4, варикозное расширение вен нижних конечностей — у 6. Все пациенты имели длительный анамнез онихомикоза: более 60 мес. Таким образом, средняя продолжительность прово-

Таблица 1. **Распределение больных онихомикозом в зависимости от вида и длительности проводимой терапии *итраконазолом***

Количество туров *итраконазола*	*Итраконазол* (*n*=34)		*Итраконазол*+таурин (*n*=34)		*Итраконазол*+силибинин (*n*=36)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2	2	5,9	1	2,8	1	2,9
3	-		2	5,6	2	5,9
4	2	5,9	3	8,4	3	8,8
5	9	26,5	6	17,6	7	19,6
6	4	11,8	5	14,7	3	8,4
7	9	26,4	7	20,6	10	27,8
8	5	14,7	6	17,6	5	13,9
9	3	8,8	4	11,8	5	13,9

димой терапии *Итраконазолом* составила 6,58±1,2 тура. Достоверных различий по длительности терапии в группах больных, получавших *Итраконазол* в виде монотерапии и в комбинации его с различными гепатопротекторами, выявлено не было.

По окончании каждого тура системной терапии оценивалась динамика изменений, происходящих в отрастающей ногтевой пластине. Положительным эффектом фармакотерапии считалось отрастание от проксимального края неизмененного ногтя бледно-розового цвета. Стадия улучшения характеризовалась отрастанием ногтевой пластины на 2—3 мм от проксимального края, ногтевые пластины пальцев стоп счищены хорошо, кожа чистая, сухая с незначительным шелушением, бледно-розового цвета. На стадии выздоровления ногтевые пластины стоп стали бледно-розового цвета по всей длине, не деформированы, кожа чистая.

Результаты клинического улучшения подтверждались данными микроскопии ногтевых пластин. После получения первого отрицательного результата лабораторного исследования пораженных ногтей все пациенты продолжали находиться под динамическим наблюдением врача на поддерживающей наружной терапии противогрибковыми мазями в течение 6 мес и двукратным повторением контрольного анализа ногтей с интервалом в 3 мес.

Анализ динамики печеночных ферментов показал, что у больных онихомикозом, получавших лечение только *Итраконазолом*, выявлена прямая коррелятивная зависимость между уровнем АЛТ и количеством туров терапии: коэффициент корреляции составил 0,98. При проведении парного сравнения непараметрическим тестом Вилкоксона установлено, что статистически достоверное различие уровня АЛТ по сравнению с исходным значением этого показателя отмечается у больных после 3-го тура лечения *Итраконазолом* ($p<0,05$). За время наблюдения за больными с 1-го по 7-й тур терапии в среднем по группе отмечено увеличение уровня АЛТ в 1,53 раза, после проведения 9-го тура терапии уровень АЛТ превышал установленную норму в 3,4 раза.

У больных 2-й группы не выявлено коррелятивной зависимости между уровнем АЛТ и количеством туров терапии ($r=0,5$). За период времени с 1-го по 7-й тур терапии по схеме «*Итраконазол* + таурин», в среднем по группе отмечено увеличение уровня АЛТ в 1,1 раза. После проведения 8-го тура терапии ($n=6$) отмечено некоторое статистически незначимое увеличение уровня АЛТ до 24,5±3,2; после 9-го тура терапии его также не выявлено.

У больных 3-й группы после 4-го тура терапии обнаружено статистически достоверное изменение уровня АЛТ по сравнению с исходным ($p<0,05$). После 7-го тура лечения по схеме «*Итраконазол* +силибинин» отмечено статистически достоверное различие уровня АЛТ по сравнению с результатами, полученными после 4-го тура терапии ($p<0,01$). После 8-го тура уровень АЛТ в среднем по группе пациентов ($n=5$) составил 37,5±4,2 (увеличение на 95,2% по сравнению с исходным значением). После проведения 9-го тура уровень АЛТ в среднем по группе пациентов ($n=5$) составил 46,4±3,9, что соответствует верхней границе нормы.

Аналогичная динамика наблюдалась при анализе уровня АСТ. У больных 1-й группы отмечается статистически достоверное нарастание уровня АСТ в плазме крови пациентов в период от начала терапии по 7-й тур терапии включительно. После проведения 8-го тура терапии *Итраконазолом* уровень АСТ у всех пациентов превышал нормальное значение. После проведения 9-го тура терапии уровень АСТ превышал установленную норму в 3,6 раза.

У больных 2-й группы, получавших лечение по схеме «*Итраконазол*+таурин», не выявлено коррелятивной зависимости между уровнем АСТ и количеством туров терапии ($r=0,52$). При проведении парного сравнения непараметрическим тестом Вилкоксона статистически достоверного изменения уровня АСТ по сравнению с исходным также не выявлено ($p>0,05$).

У пациентов, получавших лечение «*Итраконазол* + силибинин», отмечена прямая коррелятивная зависимость между уровнем АСТ и количеством туров терапии ($r=0,92$). Статистически достоверное

изменение уровня АСТ по сравнению с исходным ($p<0,05$) выявлено после 4-го тура терапии, после 7-го тура — статистически достоверное различие уровня АСТ по сравнению с результатами, полученными после 4-го тура терапии ($p<0,01$).

После 1-го тура терапии *Итраконазолом* отмечено статистически значимое повышение уровня ЩФ в крови с 79,84±5,2 до 102,34±6,3 ед. ($p<0,05$). На протяжении дальнейшего применения препарата по турам отмечается рост данного показателя. Коэффициент корреляции количества туров и уровня ЩФ составляет 0,76. По окончании 7-го тура уровень ЩФ в среднем был выше установленной нормы: 115,83±7,1 ед. За период наблюдения произошло увеличение данного показателя в 1,48 раза. У больных 2-й группы за период наблюдения не произошло статистически значимых изменений ЩФ. У больных 3-й группы после 1-го тура терапии отмечалось статистически значимое повышение уровня ЩФ по отношению к исходному значению: соответственно 89,2±4,2 и 77,1±3,8 ($p<0,05$). На протяжении дальнейшего лечения по турам отмечается рост содержания ЩФ. По окончании 7-го тура уровень ЩФ находился практически на верхней границе установленной нормы 112,2±6,2 ед.; по окончании 8-го и 9-го туров не отмечено значимого изменения уровня ЩФ по сравнению с предыдущими значениями.

Таким образом, биохимические признаки цитолитического синдрома наиболее выражены у больных онихомикозом, принимавших *Итраконазол* в виде монотерапии. Они нарастают по мере увеличения количества туров терапии *Итраконазолом*. У больных, получавших терапию *Итраконазолом* в сочетании с силибинином, биохимические признаки цитолитического синдрома выражены несколько слабее, чем в группе пациентов, получавших только *Итраконазол*. У больных, принимавших *Итраконазол* в сочетании с таурином, биохимические признаки цитолитического синдрома отсутствовали (рис. 1, 2). Такие результаты можно объяснить тем, что *Итраконазол* одновременно является субстратом и ингибитором CYP450 3A4. Повреждающее действие *Итраконазола* на функцию печени происходит постепенно, со временем, за счет ингибирующего влияния на CYP450 3A4 и повышения уровня препарата в плазме крови [7].

Приведенные данные о гепатотоксичности *Итраконазола* подтверждаются результатами, полученными при выполнении систематического обзора и мета-анализа 39 клинических исследований, включавших более 8 тыс. больных с грибковыми поражениями ногтей [8].

Результаты анализа показали, что частота прекращения лечения из-за развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и возникновения поражений печени в значительной степени различались в зависимости от использованной противогрибковой терапии. Объединенный риск прекращения лечения из-за развития НЛР был максимальным для *Итраконазола* 18,8%. Для амфотерицина частота НЛР составила 13,4%; для вориконазола — 9,5%; для каспофунгина — 3,8%; для микафунгина — 3,6%; для флуконазола — 2,2%. Более того, у 4,5% пациентов лечение *Итраконазолом* было прекращено из-за развития гепатотоксичности через 3—6 курсов лечения. При этом у 17,4% больных отмечалось повышение сывороточного уровня печеночных ферментов через 3 мес лечения *Итраконазолом*, которое требовало не прекращения лечения, а снижения дозы препарата. В группах больных, у которых применялись флуконазол и эхинокандины, повышение сывороточного уровня печеночных ферментов составило соответственно 2,0 и 9,3%.

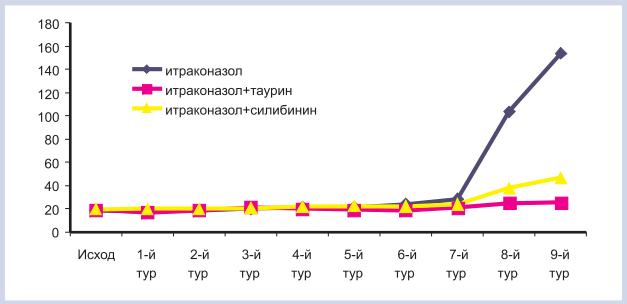

Рис. 1. **Динамика уровня АЛТ на фоне проводимой терапии у пациентов различных групп.**

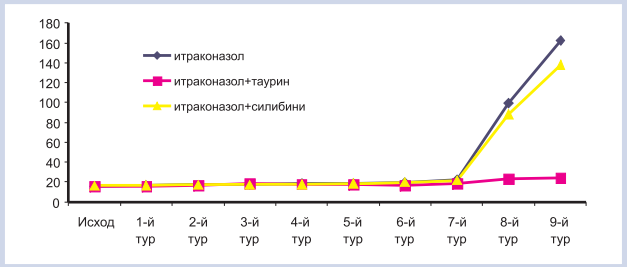

Рис. 2. **Изменения уровня АСТ на фоне проводимой терапии.**

Как показывают результаты исследования [9], полученные в эксперименте, таурин нивелирует ингибирование CYP450 3A4, и, возможно, за счет этого нивелирует повреждающее действие *Итраконазола* на печень. Одним из возможных гепатопротекторных эффектов таурина является снижение концентрации *Итраконазола* в плазме крови.

Экспериментальные данные подтверждают отсутствие у силибинина влияния на активность CYP450 3A4. В связи с этим можно предположить наличие более высокой плазменной концентрации *Итраконазола*. Это объясняет наличие более выраженного гепатотоксического эффекта у больных онихомикозом, принимавших комбинацию препаратов «*Итраконазол*+силибинин» по сравнению с

***Таблица 2*. Средние значения катодного каталитического тока под влиянием различных комбинаций субстратов, ингибиторов, модуляторов CYP450 3A4**

№ п/п	Система	Значение тока, μA	Значение тока, %	*p*
1	3A4	–0,622±0,149	100	
	3A4+диклофенак	–0,742±0,198	120,5	<0,05
2	3A4	–1,092±0,212	100	
	3A4+*итраконазол*	–1,120±0,198	104,2	
3	3A4	–0,913±0,209	100	
	3A4+*итраконазол*	–0,833±0,167	91,2	
	3A4+*итраконазол*+диклофенак	–0,827±0,234	90,6	
4	3A4	–0,915±0,200	100	
	3A4+таурин	–0,985±0,199	107,7	<0,05
	3A4+таурин+*итраконазол*	–1,205±0,261	131,7	<0,05
	3A4+*итраконазол*+таурин	–0,933±0,167	102,0	<0,05
5	3A4	–0,915±0,164	100	
	3A4+*итраконазол*	–0,933±0,178	102,0	
	3A4+*итраконазол*+таурин	–1,271±0,302	139,0	<0,05
6	3A4	–0,838±0,109	100	
	3A4+силибинин	–0,894±0,311	106,7	
	3A4+силибинин+*итраконазол*	–0,868±0,276	103,6	

комбинацией «*Итраконазол*+таурин». Гепатопротекторное действие силибинина, вызванного введением тетрахлорметана, продемонстрировано в эксперименте на моделях токсического поражения печени у крыс. В остром эксперименте при разовом введении тетрахлорметана назначение флавоноидов расторопши сопровождалось отчетливым снижением степени выраженности цитолиза и холестаза. В хроническом эксперименте с тетрахлорметаном введение силибинина показало такие же результаты.

Возможным объяснением гепатопротекторного действия силибинина является его способность стимулировать синтез белков и поддерживать процесс регенерации гепатоцитов. Кроме того, силибинин обладает выраженными желчегонными свойствами [10].

Полученные нами данные подтвержены экспериментальными электрохимическими исследованиями влияния *Итраконазола* и гепатопротекторов на активность CYP450 3A4 (табл. 2).

Результаты экспериментального изучения влияния *Итраконазола* на электрохимическую активность CYP450 3A4 показали, что при добавлении *Итраконазола* к DDAB/Au/P450 3A4 электроду не наблюдается увеличения катодного каталитического тока. Так, среднее значение тока DDAB/Au/P450 составило 0,913±0,209 μA (100%), при добавлении *Итраконазола* к DDAB/Au/P450 3A4 электроду – 0,833±0,167 μA (91,2%). Полученные результаты можно объяснить проявлением не только субстратных, но и ингибирующих свойств *Итраконазола* по отношению к цитохрому P450 3A4.

Ингибирующее действие *Итраконазола* (в концентрации 10 мкМ) в присутствии 50 мкМ таурина существенно снижается. Основной вывод, который можно сделать на основании проведенных экспериментов: таурин снижает ингибирующий эффект *Итраконазола*. Результаты электрохимического анализа показали, что силибинин не оказывает существенного влияния на активость цитохрома P450 3A4.

Таким образом, можно предположить, что за счет регуляторного влияния гепатопротекторов (таурин) на активность CYP3A4 можно существенно снизить гепатотоксический эффект противогрибковых азолов, в частности *Итраконазола*.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Васенова В.Ю., Бутов Ю.С.* Некоторые аспекты эпидемиологии, патогенеза и терапии онихомикозов. Рос журн кожн вен бол 2005; 3: 42–44.
2. *Дубенский В.В.* Современный взгляд на проблему онихомикозов. Клин дерматол венерол 2004; 3: 11–15.
3. *Кубанова А.А., Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н.* Руководство по практической микологии. М: Деловой экспресс 2001.
4. *Лещенко В.М.* Современные антимикотики в дерматологии. Consilium medicum 2004; 6: 186–191.
5. *Кукес В., Сычев Д., Раменская В. и др.* Оценка активности изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) как реальная возможность персонализации фармакотерапии. Врач 2008; 3: 13–19.
6. *Кукес В.Г.* Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М: Реафарм 2004; 144.
7. *Иванов О.Л., Полунина С.С.* Что мы знаем о современных антимикотиках? От молекулярной структуры к терапевтическим свойствам. Рос журн кожн вен бол 2007; 4: 58–62.
8. *Wang J.L., Chang C.H., Young-Xu Y., Chan K.A.* Tolerability and hepatotoxicity of antifungal use in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection: a systematic review and meta-analysis. Antimicrob Agents Chemother 2010; 43(4): 120–129.
9. *Miyazaki T., Bouscarel B., Ikegami T. et al.* The protective effect of taurine against hepatic damage in a model of liver disease and hepatic stellate cells. Adv Exp Med Biol 2009; 643: 293–303.
10. *Буеверов А.О.* Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени. Болезни органов пищеварения 2001; 2: 16–18.