



## Небактериальные инфекции в практике врача-дерматолога. Междисциплинарный взгляд на проблему

На симпозиуме, организованном компанией «Вертекс» (Москва, 23 июня 2015 г.), были представлены данные об эффективности и безопасности препарата Итразол в лечении онихомикоза у коморбидных больных, рассмотрены актуальные возможности препарата Валцикон и крема Девирс при герпесвирусной инфекции как в моно-, так и комбинированной терапии.



К.м.н.  
Л.П. Котрехова

**О**нихомикоз (ОМ) – грибковое заболевание ногтей. На его долю приходится более 50% всех заболеваний ногтей. Считается, что ОМ страдает от 7,5 до 20% населения. По данным Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, представленным доцентом кафедры дерматовенерологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н. Любовью Павловной КОТРЕХОВОЙ, наиболее подвержены риску развития ОМ лица старше 60 лет. Встречаемость ОМ в этой возрастной группе составляет от 25 до 90%. Высокая распространенность ОМ отмечается также у больных с иммунодефицитными состояниями, сахарным диабетом и нарушением кровообращения в дистальных отделах конечностей. Докладчик представила результаты собственного исследования частоты

### Подходы к лечению онихомикоза у пациентов с коморбидными состояниями

встречаемости, особенностей этиологии, клиники и характера течения ОМ у 1652 больных. Так, у 40% пациентов были выявлены коморбидные состояния (два и более соматических заболевания). 44% больных ОМ стоп с коморбидными состояниями принимали более двух лекарственных препаратов. Декомпенсация одного из соматических заболеваний наблюдалась у 25% пациентов. «Лечить ОМ необходимо. Однако, назначая еще один лекарственный препарат системного действия, необходимо учитывать значительное увеличение риска развития нежелательных явлений», – уточнила Л.П. Котрехова.

При ОМ изменяются цвет ногтевой пластины (от молочно-белого до черного), толщина и форма, происходит ее деформация. В некоторых случаях может развиваться онихолизис. При выраженной патологии поражается матрикс, развиваются дерматофитомы и воспаление околоногтевых валиков. Клиническими разновидностями заболевания у больных с коморбидными состояниями являются поверхностный белый ОМ, дистально-латеральный, проксимальный, эндоникс, проксимальный с паронихией (кандидозный). Тотальный ОМ развивается более чем у 50% больных старше 60 лет и у 19% больных в возрасте 30–40 лет. Тотальная форма ОМ –

терминальная стадия всех клинических разновидностей ОМ. Основными возбудителями ОМ стоп у больных с коморбидными состояниями, так же как и у больных без таковых, являются дерматомицеты (75 и 91% соответственно) (рис. 1).

Среди дерматомицетов (дерматофитов) наиболее часто выявлялись *Trichophyton rubrum* (464 случая) и *Trichophyton interdigitale* (17 случаев). Одинаково невысокой в обеих группах была доля плесневых грибов (1%). Однако у пациентов с коморбидными состояниями значительно чаще высевали *Candida* spp. (24 против 8% соответственно). Можно констатировать, что доля ОМ стоп, вызванного условно-патогенной микобиотой, у пациентов с коморбидными состояниями значительно выше, чем у соматически здоровых пациентов.

К клиническим особенностям течения ОМ у пациентов с коморбидными состояниями относятся:

- высокий риск развития распространенных форм грибкового поражения кожи и ее придатков;
- высокий риск развития нескольких нозологических форм микозов кожи и ее придатков, обусловленный разными возбудителями;
- сочетанное поражение кожи и слизистых оболочек, обусловленное *Candida* spp.



## Сателлитный симпозиум компании «Вертекс»

Применение стандартных схем терапии ОМ у пациентов с коморбидными состояниями часто бывает недостаточно эффективным. Поэтому в таких ситуациях наиболее оправданна, по мнению докладчика, комбинированная терапия системными и топическими антимикотиками.

Из препаратов системного действия (итраконазол, флуконазол, тербинафин) именно азолы обладают наиболее широким спектром противогрибковой активности. Итраконазол, например, эффективен в отношении большинства дерматомицетов – *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp. и недерматомицетов *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и др.), *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. и др.

Для лучшего всасывания итраконазола необходим нормальный уровень кислотности, поэтому итраконазол в капсулах следует принимать с пищей, а в виде раствора – натощак. Ограничением к применению препарата является хроническая сердечная недостаточность, а также серьезные нарушения функций печени и почек.

Итраконазол взаимодействует с некоторыми лекарственными препаратами, и это надо учитывать при назначении его пациентам с коморбидными состояниями. Недопустим прием азолов с терфенадином, астемизолом, хинидином, пимозидом. Следует также помнить, что совместный прием тербинафина с ингибиторами микросомальных ферментов печени (рифампицин, циметидин, эритромицин) потенциально опасен из-за высокого риска развития нежелательных явлений.

Итраконазол может применяться в виде пульс-терапии, что является его преимуществом при выборе схемы лечения.

При ОМ кистей рук итраконазол назначают в дозе 200 мг два раза в сутки в течение семи дней и проводят два сеанса пульс-терапии – на первой и пятой неделе. При ОМ стоп итраконазол назначают по

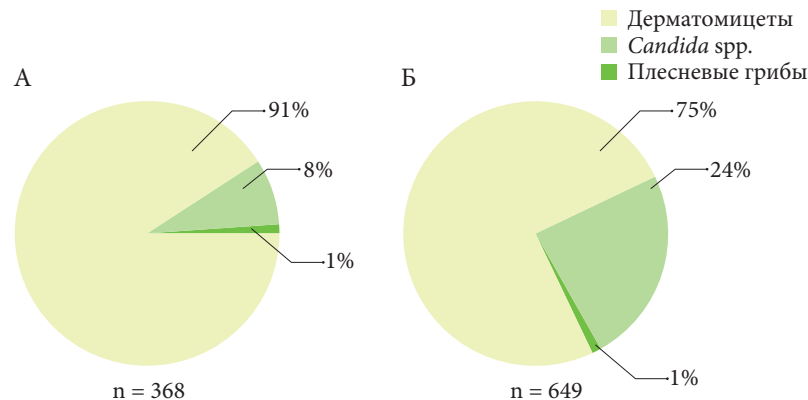


Рис. 1. Спектр возбудителей ОМ стоп у пациентов без сопутствующих заболеваний (А) и с двумя сопутствующими заболеваниями и более (Б)

200 мг два раза в сутки в течение семи дней и проводят три сеанса пульс-терапии – на первой, пятой и девятой неделе.

Эффективность лечения во многом зависит от приверженности ему пациентов, которая в немалой степени связана с их финансовыми возможностями.

Снизить стоимость лечения ОМ можно с помощью эффективных и безопасных дженериков. Именно таким дженериком является препарат Итразол (итраконазол 100 мг), эффективность и хорошая переносимость которого были подтверждены в клинических исследованиях. Разнообразие форм выпуска (6, 14 и 42 капсулы в упаковке), эффективность, а также доступная цена способствуют хорошей комплаентности терапии.

Усилить эффект терапии системными антимикотиками помогают топические антифунгальные препараты, в частности аморолфин. Аморолфин за счет фунгицидной активности и эффекта сублимации удовлетворяет современным требованиям, предъявляемым к антифунгальным препаратам для местного применения. Результаты проведенного в микологической клинике проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности комбинированной терапии системным антимикотиком и аморолфином у пациентов с плохими прогностическими признаками (2010–2012 гг.)

показали, что такая комбинация повышает эффективность лечения на 20–30%.

Далее Л.П. Котрехова привела пример из собственной клинической практики. Пациент М. 60 лет. Более десяти лет страдал ОМ стоп, обусловленным *T. rubrum*. Кроме того, пациент страдает гормонозависимой бронхиальной астмой, сахарным диабетом типа 2, артериальной гипертензией второй стадии. Учитывая наличие у больного коморбидного фона, для лечения следовало использовать системный антимикотик тербинафин. Однако было выявлено кандидозное поражение пищевода: выделено два возбудителя, один из которых был малочувствителен к тербинафину. Именно поэтому выбор сделали в пользу итраконазола (Итразола) – препарата широкого спектра действия, к которому чувствительны оба возбудителя. Итразол применяли в дозе 200 мг/сут тремя курсами пульс-терапии. Одновременно были проведены аппаратный педикюр (дважды за курс лечения) и терапия лаком с аморолфином в течение шести месяцев. Улучшение наблюдалось уже через полтора месяца лечения. «Мы получили от такой комбинированной терапии очень хороший эффект. Полное отрастание ногтевых пластинок у пациента с коморбидным состоянием заняло менее года», – отметила Л.П. Котрехова в завершение выступления.

дерматовенерология



Профессор  
А.Е. Шульженко

**В**ирусы простого герпеса – это облигатные внутриклеточные паразиты подсемейства *Alphaherpesvirinae*, которые характеризуются высокой цитопатической активностью с относительно коротким репликативным циклом и широким спектром поражаемых хозяев. Большинство людей переносят первичное инфицирование одним или несколькими герпесвирусами, которые остаются в латентном состоянии на протяжении всей жизни.

Течение герпесвирусной инфекции может быть острым, хроническим, рецидивирующим или латентным (бессимптомным). По словам заведующего отделением аллергологии и иммунотерапии Института иммунологии, д.м.н., профессора Андрея Евгеньевича ШУЛЬЖЕНКО, вирусная персистенция – это совершенно уникальный механизм, который заключается в способности выживать в условиях активности врожденного и адаптивного иммунного ответа.

Как известно, на каждый возбудитель в организме вырабатываются специфические антитела. В случае герпесвирусной инфекции наиболее значимыми являются иммуноглобулины классов М и G (IgM, IgG). IgM синтезируются с четвертого дня после контакта клеток иммунной системы с антигеном

### Герпесвирусные инфекции. Взгляд иммунолога

(вирусом герпеса) и достигают максимального уровня к 15–20-му дню. Затем их уровень в сыворотке крови постепенно снижается до нулевых значений. Через 14 дней начинается выработка антител IgG, которые будут циркулировать в кровотоке в течение всей жизни. В настоящее время 75–90% взрослого населения планеты являются носителями антител IgG к вирусу герпеса.

Определение вирус-специфических антител в сыворотке крови человека целесообразно проводить в следующих случаях:

- 1) необходимо установить тип вируса простого герпеса (первый или второй);
- 2) в анамнезе отмечено атипичное или бессимптомное течение герпесвирусной инфекции;
- 3) при наличии клинической картины не определяется ДНК вируса в очаге поражения;
- 4) необходимо дифференцировать первичное инфицирование и рецидив герпесвирусной инфекции;
- 5) при тестировании беременных без клинических проявлений герпеса.

Профессор А.Е. Шульженко отметил, что выявление специфических антител к вирусам простого герпеса в отсутствие клинических проявлений заболевания не является основанием для постановки диагноза и не требует назначения терапии.

У пациентов с высокой частотой рецидивов герпесвирусной инфекции (более шести раз в год) следует оценивать не только уровень антител, но и их авидность – способность антител связывать возбудитель инфекции. Высокая авидность антител говорит об усиленном, а низкая – об ослабленном или, возможно, еще не сформированном специфическом гуморальном иммунном ответе.

Часто исследований гуморального иммунного ответа недостаточно для понимания иммунопатологических процессов в организме, приводящих к потере контроля над герпесвирусной инфекцией. В таких случаях необходимо дополнительное исследование иммунной системы: определение субпопуляций лимфоцитов, активности NK-клеток, концентрации спонтанного и индуцированного альфа- и гамма-интерферона. В большинстве случаев только по результатам такого глубокого и полноценного исследования можно назначить адекватную как противовирусную, так и иммуномодулирующую терапию.

На сегодняшний день согласно международным стандартам лечения препаратами выбора с доказанной противогерпетической эффективностью являются ациклические нуклеозиды – ацикловир, валацикловир и фамцикловир<sup>1</sup>. Их использование обеспечивает этиотропную направленность лечения как в период обострения, так и в межрецидивный период.

Уникальность противогерпетического действия ациклических нуклеозидов обусловлена тем, что они активируются специфическим ферментом герпесвирусов – тимидинкиназой, которая связывается с химиопрепаратами быстрее, чем клеточная. В результате происходит накопление действующего вещества исключительно в инфицированных клетках. ДНК-полимераза герпесвирусов всегда ошибочно включает фосфорилированные ациклические нуклеозиды в концевые участки синтезируемых новых вирусных ДНК, вместо естественного дезоксирибозина трифосфата. Как следствие, нарушается репликация (размноже-

<sup>1</sup> www.cdc.gov/std/treatment/2010/default.htm.



## Сателлитный симпозиум компании «Вертекс»

ние) возбудителя. Благодаря этому достигается высочайшая избирательность препаратов в отношении вирусов простого герпеса без вмешательства в биохимию свободных от вируса клеток. Это также обеспечивает высокий профиль безопасности ациклических нуклеозидов.

Первый ациклический нуклеозид – ацикловир по праву считается эффективным и безопасным препаратом. Его недостаток заключается в низкой биодоступности и неудобной схеме приема (до четырех-пяти раз в сутки).

Создание препарата валацикловира (путем присоединения аминокислоты валина к ацикловиру) способствовало решению проблемы: кишечная абсорбция валацикловира по сравнению с ацикловиром повысилась в четыре-пять раз, что резко увеличило его биодоступность.

При этом в результате приема валацикловира обеспечивается почти такая же высокая и стабильная концентрация ацикловира в крови, как и в результате применения инъекционного ацикловира.

Клинические подходы к лечению герпесвирусной инфекции ациклическими нуклеозидами предполагают две схемы лечения:

1) эпизодическая противовирусная терапия, направленная на предотвращение рецидива, с известным пусковым (триггерным) фактором: валацикловира по 500 мг (одна таблетка) два раза в сутки в течение 5–10 дней;

2) супрессивная противовирусная терапия (6–12 месяцев). Показана пациентам с частыми рецидивами герпесвирусной инфекции, а также пациентам с тяжелым и длительным течением заболевания: валацикловира 500–1000 мг в сутки ежедневно (USTI, 2010 г.). Длительная супрессивная терапия эффективно снижает риск рецидива и способна предотвратить передачу вируса простого герпеса партнеру.

Преимуществами отечественного препарата Валцикон являются:

- ускорение заживления при рецидивирующей герпетической инфекции на 30%;
- значительное уменьшение средней продолжительности рецидива;
- достоверное снижение частоты рецидивов;
- удобная схема приема по сравнению с ацикловиром;
- безопасность, сравнимая с ацикловиром, при более высокой эффективности.

Валцикон выпускается в виде таблеток (№ 10 и 42), покрытых пленочной оболочкой, содержащих 556 мг валацикловира гидрохлорида, что эквивалентно 500 мг валацикловира.

Беспорно, снижение себестоимости терапии повышает ее доступность для пациента, а следовательно, и приверженность лечению. Фармакоэкономический анализ стоимости оригинального валацикловира и его дженериков демонстрирует, что препарат Валцикон занимает лидирующую позицию (рис. 2).

Один день длительной супрессивной терапии препаратом Валцикон стоит 56 руб., что значительно ниже стоимости одного дня лечения и оригинальным валацикловиром, и другими его дженериками. К сожалению, в реальной клинической практике врачи в острый период заболевания часто вместо противогерпетических препаратов (ациклических нуклеозидов) назначают иммуномодуляторы в качестве монотерапии. «Иммуотропные препараты, действительно, способствуют ускорению клинического выздоровления, преодолению резистентности, предотвращению рецидивов. В то же время у них нет точечного воздействия на выбранное звено иммунной системы, поэтому при длительном и бессистемном приеме происходит истощение иммунного ответа. Кроме того, их прямое противовирусное действие не доказано. Поэтому назначать иммуномодуляторы в монотерапии при обострении герпесвирусной инфекции не рекомендуется», – подчеркнул профессор А.Е. Шульженко в заключение.

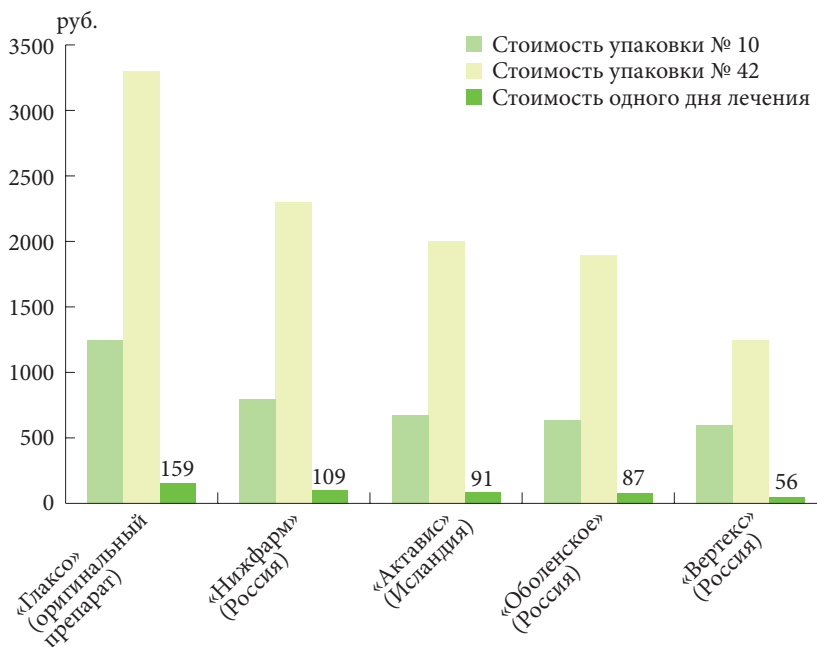


Рис. 2. Фармакоэкономический анализ стоимости лечения валацикловиром

дерматовенерология



Профессор  
О.Б. Немчанинова

Как отметила заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор Ольга Борисовна НЕМЧАНИНОВА, по данным глобального клинико-эпидемиологического исследования международного герпетического форума, в большинстве индустриальных стран около 80% населения инфицируется вирусом простого герпеса (ВПГ) к 40 годам. Сложности терапии простого герпеса обусловлены формированием резистентности к базовым препаратам, иммуносупрессивным эффектом противовирусных препаратов при длительном применении, угнетением иммунитета в период репликации вируса и идентичными механизмами действия используемых противогерпетических средств. Все это диктует необходимость применения комплексной терапии. Основные механизмы развития резистентности к ацикловиру связаны с появлением мутантных штаммов ВПГ. Причины этого кроются, во-первых, в отсутствии индукции вирусом специфической тимидинкиназы, во-вторых, в том, что тимидинкиназа продуцируется, однако она генетически

### Комбинированная терапия герпесвирусной инфекции: обоснование и тактика

изменена и не может осуществлять фосфорилирование ацикловира, в-третьих, в том, что мутации происходят в гене ДНК-полимеразы, в результате чего снижается чувствительность к тормозящему действию ацикловира трифосфата.

Согласно данным литературы, у пациентов, страдающих простым герпесом, наряду с системным иммунодефицитом наблюдается снижение местной резистентности кожи и слизистых, приводящее к незавершенному фагоцитозу вирусов и уменьшению продукции интерферона альфа, который наиболее активно участвует в цитолизе инфекционного агента и играет важную роль в борьбе с ВПГ. При этом выраженность нарушений местного иммунитета находится в прямой корреляции с системным иммунодефицитом. Установлено также, что в период ремиссии в местах типичной локализации простого герпеса присутствует возбудитель в виде провируса. По мнению докладчика, эти факты дают основание включать местные противовирусные средства в терапию рецидивов простого герпеса.

Местные противовирусные препараты могут применяться как отдельно, так и в комплексе с системными противовирусными препаратами. В виде монотерапии их лучше использовать на пике обострения, в первые три дня после начала рецидива, когда уже наблюдаются клинические проявления простого герпеса. В остальных ситуациях показана комбинированная терапия, которая у подавляющего большинства пациентов дает более высокие клинические результаты и позволяет полностью купиро-

вать симптомы в продромальный период или на стадии эритемы<sup>2</sup>. Местные противовирусные препараты необходимы:

- для нивелирования цитопатического действия и подавления репродукции ВПГ в очаге поражения;
- как дополнение к системной терапии в продромальный период и на пике обострения;
- для модуляции локального иммунитета.

Новое средство в терапии герпеса – противовирусный препарат прямого действия Девирс. Это единственный на сегодняшний день препарат рибавирина в форме крема для лечения герпетической инфекции, зарегистрированный в России.

Рибавирин считается сильным противовирусным препаратом, активным в отношении ДНК-вирусов (герпесвирусы, аденовирусы, вирусы оспы) и РНК-вирусов (грипп А и В, парамиксовирусы, реовирусы и др.). Девирс (рибавирин) наносится на пораженные участки кожи и слизистой (за исключением области глаз) пять раз в сутки – до полного исчезновения симптомов.

Девирс оказывает тройное действие на ВПГ<sup>3</sup>:

- индуцирует переход иммунного ответа в Т-хелперы типа 1, запускает цитотоксическую реакцию, не подавляя при этом общие показатели иммунной системы;
- ингибирует инозин-монофосфат-дегидрогеназу, нарушая тем самым синтез ДНК-вируса. При этом резистентность не формируется;
- вызывает прямые мутации в геноме вируса за счет продукции дефектной вирусной ДНК. При этом не подавляется синтез ДНК человека.

<sup>2</sup> Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес: дерматологические аспекты. М.: МЕДпресс-информ, 2002.

<sup>3</sup> Исаков В.А., Архитова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: СпецЛит, 2013.



## Сателлитный симпозиум компании «Вертекс»

Показаниями к применению Девирса служат инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные ВПГ типов 1 и 2, различной локализации, опоясывающий герпес (в составе комплексной терапии). Противопоказаниями – повышенная чувствительность к рибавирину или другим компонентам препарата, беременность и период лактации, детский и юношеский возраст (до 18 лет).

Клиническая эффективность местной терапии герпетической инфекции препаратами рибавирина подтверждена рядом международных исследований<sup>4</sup>. Девирс уменьшает клинические проявления вируса в очаге поражения, ускоряет эпителизацию и сокращает длительность выделения вируса из очага поражения. Девирс способен селективно ингибировать синтез вирусного генома, не подавляя синтез ДНК в нормально функционирующей клетке.

Преимуществами комплексной терапии «Валцикон + Девирс» считаются синергетический эффект в отношении ВПГ, преодоление возможной резистентности к традиционной противовирусной терапии, быстрое купирование процесса и сокращение сроков лечения.

При первичном эпизоде простого герпеса Валцикон применяется в дозе 500 мг два раза в сутки в течение 5–10 дней. Системная терапия может быть дополнена нанесением крема Девирс на пораженные участки кожи пять раз в сутки – до полного исчезновения симптомов.

Тактика ведения пациентов с рецидивом простого герпеса в продромальный период или на начальных этапах проявления заболевания предусматривает назначение комбинированной терапии по схеме: Валцикон в дозе 500 мг два раза в сутки в течение пяти дней в сочетании с кремом

Девирс на пораженные участки кожи пять раз в сутки (до полного исчезновения симптомов). Если герпетические высыпания существуют более двух дней, достаточно местной терапии.

При длительной супрессивной терапии простого герпеса Валцикон применяется в дозе 500 мг один раз в сутки в течение 4–12 месяцев, в случае рецидива к терапии следует добавить крем Девирс. Его наносят пять раз в сутки.

В случае опоясывающего лишая рекомендуется противовирусная терапия Валциконом в дозе 1000 мг три раза в сутки в течение семи дней. Можно применять комбинацию «Валцикон + Девирс». В отсутствие эффекта в указанные сроки противовирусную терапию следует продолжать до исчезновения кожных высыпаний.

В заключение профессор О.Б. Немчинова сформулировала следующие выводы:

- крем Девирс (рибавирин) обладает высоким терапевтическим потенциалом по сравнению с другими местными противовирусными препаратами;
- механизм противовирусного действия рибавирина принципиально отличается от такового у препаратов ацикловиринового ряда, что обуславливает синергизм противовирусного эффекта при их совместном применении;
- крем Девирс может назначаться в продромальный период в сочетании с системным противовирусным препаратом Валцикон, а со второго-третьего дня обострения – в виде монотерапии;
- комбинированная противовирусная терапия позволяет добиться более высоких результатов и купировать клинические симптомы в продромальный период или на стадии эритемы у большинства пациентов.

### Заключение

Современные подходы к лечению небактериальных инфекций диктуют потребность в новых лекарственных средствах, отвечающих оптимальному соотношению «эффективность/безопасность/доступная стоимость». Подобную возможность врачам и пациентам предоставляет компания «Вертекс», выпускающая линейку новых препаратов для лечения грибковых поражений ногтей и герпесвирусных инфекций. Приведенные докладчиками данные исследований и примеры из собственной клинической практики продемонстрировали, что рациональное применение в практической дерматологии препарата Итразол для лечения ОМ у коморбидных больных способствует полному

клиническому выздоровлению. Назначение препарата Валцикон и крема Девирс (рибавирин) как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии позволяет достоверно значимо снизить частоту обострений герпеса, уменьшить среднюю продолжительность рецидива и ускорить заживление герпетических высыпаний, преодолеть возможную резистентность к традиционной противовирусной терапии и сократить сроки лечения. Разнообразие форм выпуска, удобство применения, эффективность и безопасность, а также доступная стоимость линейки препаратов для лечения грибковых поражений и герпесвирусных инфекций позволяют повысить приверженность пациентов лечению. ●

дерматовенерология

<sup>4</sup> Marchezi M. Ribavirina per uso esterno (7,5% crema) per terapia dei pazienti con herpes genitale: attivita e nonpericolosita // It. Riv. Derm. 1999. Vol. 3. P. 18–22.