

ДОСЛІДЖЕННЯ ПИТАНЬ ЗАСТОСУВАННЯ ТЕРБІНАФІНУ В ЛІКУВАННІ ГРИБКОВИХ МІКСТ-ІНФЕКЦІЙ ШКІРИ

Бобрицька Л.О.¹, Злагода В.С.², Міщенко В.І.¹, Шуман Яніна¹

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²ВНМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

zlagoda.vika@gmail.com

Резюме. В статті представлені дослідження застосування тербінафіну в лікуванні грибкових мікст-інфекцій (бактеріально-грибкових інфекцій) шкіри. Розглянуто причини й фактори, які сприяють поширенню оніхомікозів. Проаналізовано середні ціни на препарати з тербінафіном гідрохлоридом у формі спрею в Україні протягом березня 2023 р. – лютого 2024 р. Встановлено, що середні ціни на препарати іноземних виробників (Мікофін® спрей 10 мг/г 30 мл «НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.», Туреччина; Тербінорм спрей 20 мл «К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л.», Румунія) вище від 2,9 % до 10,6 %, у порівнянні з середньою ціною на вітчизняний препарат (Ламікон® спрей 1 % 25 г АТ «Фармак»).

Ключові слова: *інфекції шкіри, моно терапія, тербінафін, спрей*

Вступ. В сучасних умовах проблема лікування грибкових уражень шкіри набуває все більш актуального значення в системі охорони здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, дерматомікозами хворіє 20-25 % населення Землі, в окремих країнах цей показник досягає 50-70 % [2]. Ця недуга викликана грибковими бактеріями *Microsporum* або *Trichophyton* та має прояви почервонінням і лущенням шкірних покривів, супроводжується свербінням. Людина може заразитися ними, як від іншої людини, так і від тварини. До факторів, що сприяють збільшенню зростання захворюваності грибковими ураженнями, відносять наступні:

- складне соціально-економічне становище деяких верств населення, несприятливі екологічні умови;
- зменшення імунореактивності організму;

- досить часто безконтрольне та необґрунтоване застосування препаратів та ін. [9].

Останнім часом все рідше зустрічаються інфекції, викликані лише одним видом патогенного мікроорганізму. Найчастіше спостерігають бактеріально-грибкові мікст-інфекції, які супроводжуються різноманітними клінічними проявами хвороби та потребують особливих підходів до лікування таких пацієнтів. При отаких станах доцільно застосовувати комбіновані лікарські засоби (ЛЗ), які комплексно діють на різні ланки патологічного процесу та розширюють спектр фармакологічної дії препарату [9, 10]. Слід зазначити, що на цей час на фармацевтичному ринку України домінують однокомпонентні препарати, а комбіновані засоби займають незначну частку.

На сьогодні висока захворюваність світового населення грибковою інфекцією й постійна тенденція до збільшення кількості хворих на мікози, забезпечують важливість проведення досліджень і актуальність висвітлення підходів до їх лікування як для медичних й фармацевтичних фахівців. Тому питання застосування різноманітних комбінацій протигрибкових препаратів є актуальними на цей час.

Об'єкт досліджень – фармацевтичний ринок в Україні, предметами досліджень слугували медичні та фармацевтичні літературні джерела за обраною тематикою, «Державний реєстр лікарських засобів України», пошукова система <https://tabletki.ua/>, результати власних досліджень стосовно препаратів з активною речовиною тербінафін.

Методи та матеріали. Задля досягнення поставленої мети нами використовувалися наступні методи: контент-аналіз, аналітичний, порівняльний, системний аналіз, узагальнення інформації тощо.

Результати досліджень. Вибір для лікування мікст-інфекцій шкіри щодо комбінації протигрибкових препаратів може залежати від виду грибка, серйозності інфекції, локалізації та інших факторів. Предметом наших

досліджень слугував препарат тербінафін. Узагальнені дані відносно якого приведені у табл. 1.

Таблиця 1

Узагальнені дані препарату Тербінафін

Тербінафін (Terbinafine)	- вперше був синтезований у 1983 г. в Європі
	- група аліламінів
	- має фунгіцидну та фунгіостатичну дію проти грибкових інфекцій шкіри, волосся і нігтів
	- активен стосовно: <ul style="list-style-type: none"> ○ дерматофітів (<i>Trichophyton Microsporum</i>, <i>Epidermophyton floccosum</i>); ○ дріжджових грибів роду <i>Candida</i>
	- за даними «Державного реєстру лікарських засобів України» станом на січень 2024 р. на фармацевтичному ринку присутнє: <ul style="list-style-type: none"> ○ 26 лікарських форм, ○ порошок (субстанція) у подвійних поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування 4 виробника [1]
<p>За АТХ класифікацією D – дерматологічні засоби D01 – протигрибкові препарати для застосування в дерматології D01A – протимікробні засоби для застосування в дерматології D01AE015 – Тербінафін</p>	

У таблиці 2 приведені 11 найбільш розповсюджених комбінації протигрибкових препаратів, які застосовуються для лікування шкіри. Тербінафін у якості лікарських форм крему або мазі застосовують сумісно з

Флуконазолом (системний антимікотик) та Урезилом (зволоження та відлущування клітин шкіри).

Таблиця 2

Комбінації протигрибкових препаратів для лікування мікст-інфекцій шкіри

№	Комбінації протигрибкових препаратів	Випадки використання
1	2	3
Комбінація топічних препаратів		
1	<i>Клотримазол (крем/мазь) + Міконазол (крем/мазь)</i>	для локального лікування грибкових інфекцій на шкірі, включаючи дерматофітії та кандидіази
Системний та топічний підхід		
2	<i>Флуконазол (системний антимікотик) + Тербінафін (крем/мазь)</i>	для комплексного лікування грибкових інфекцій, наприклад, нігтьової грибової інфекції
Комбінація Азолів		
3	<i>Флуконазол (системний антимікотик) + Клотримазол (крем/мазь)</i>	для комплексного лікування грибкових інфекцій, включаючи вагінальні кандидіази
Терапія з пролонгованим вивільненням та локальне лікування		
4	<i>протигрибковий ЛЗ з пролонгованим вивільненням (таблетки) + Міконазол (крем/мазь)</i>	для лікування системних та локальних проявів грибової інфекції

Комбінація засобів різних класів		
5	<i>Амфотерицин В (системний антимікотик) + Клотримазол (крем/мазь)</i>	у важких випадках глибоких грибкових інфекцій
Локальне та генетичне лікування		
6	<i>Міконазол (крем/мазь) + Генетично модифіковані протигрибкові агенти</i>	дослідження з використанням генної інженерії для розробки нових методів лікування
Інші комбінації		
7	<i>Фіконазол + Гентаміцин</i>	Фіконазол може бути використаний у комбінації з гентаміцином (антибіотик) для лікування грибкових інфекцій, таких як кандідіази, асоційовані з бактеріальними інфекціями
8	<i>Клотримазол + Бетаметазон</i>	Клотримазол (антимікотик) часто комбінують з бетаметазоном (кортикостероїд) у кремах для лікування грибкових інфекцій та зменшення запалення та свербіжу
9	<i>Тербінафін + Урезил</i>	Тербінафін може бути використаний у комбінації з уреєю (засіб для зволоження та відлущування шкіри) для лікування нігтьових грибкових інфекцій
10	<i>Міконазол + Гентаміцин + Бетаметазон</i>	комбінація міконазолу, гентаміцину та бетаметазону може використовуватися для лікування широкого спектру грибкових та бактеріальних інфекцій шкіри
11	<i>Флуконазол + Ампіцилін</i>	у важких випадках системних грибкових інфекцій може використовуватися комбінація флуконазолу (системного антимікотика) та ампіциліну (антибіотика)

За даними медичної літератури, ефективність лікування тербінафіном для обробки великих ділянок ураження шкіри у формі спрею становить 75-95 % [7]. Тому ми провели аналіз середніх цін монокомпонентних препаратів з тербінафіном гідрохлоридом у формі спрею за даними Онлайн платформи «Tabletki» [6], які були фізично доступні на фармацевтичному ринку України станом на 20.02.2024 р.:

1. Тербінорм спрей нашкірний, розчин, 10,08 мг/мл по 20 мл у флаконі з розпилювачем та ковпачком-кришкою, по 1 флакону в картонній коробці, 1 мл препарату містить тербінафіну гідрохлориду 10,08 мг, виробник «К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л.», Румунія, заявник ТОВ №УОРЛД МЕДИЦИН», Україна [4].

2. Мікофін® спрей нашкірний, 10 мг/г по 30 мл у флаконі з розпилювачем; по 1 флакону у картонній упаковці, 1 г спрею містить тербінафіну гідрохлориду 10 мг, виробник «НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.», Туреччина, заявник НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина [5].

3. Ламікон® спрей нашкірний 1 % по 25 г у флаконі з насосом-дозатором; по 1 флакону в пачці з картону, 1 г розчину містить тербінафіну гідрохлориду у перерахуванні на 100 % безводну речовину 10 мг, виробник АТ «Фармак», Україна, заявник АТ «Фармак», Україна [3].

На рис. приведено середні ціни по Україні препаратів, що аналізувалися протягом березня 2023 р. – лютого 2024 р. Традиційно ціни на препарати вітчизняних виробників нижчі у порівнянні з іноземними виробниками. Це підтверджують наші дослідження – середня ціна препарату вітчизняного виробника Ламікон® спрей 1 % 25 г АТ «Фармак», Україна становить 214,15 грн. (рис.). При порівнянні – середня ціна в Україні протягом зазначеного часу у Мікофін® спрей 10 мг/г 30 мл «НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.», Туреччина становила 220,31 грн, що на 2,9 %

більш у порівнянні з спреєм Ламікон®. Середня ціна Тербіноорм спреї 20 мл «К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л.», Румунія становить 236,85 грн., що на 10,6 % більш у порівнянні з Ламіконом®.

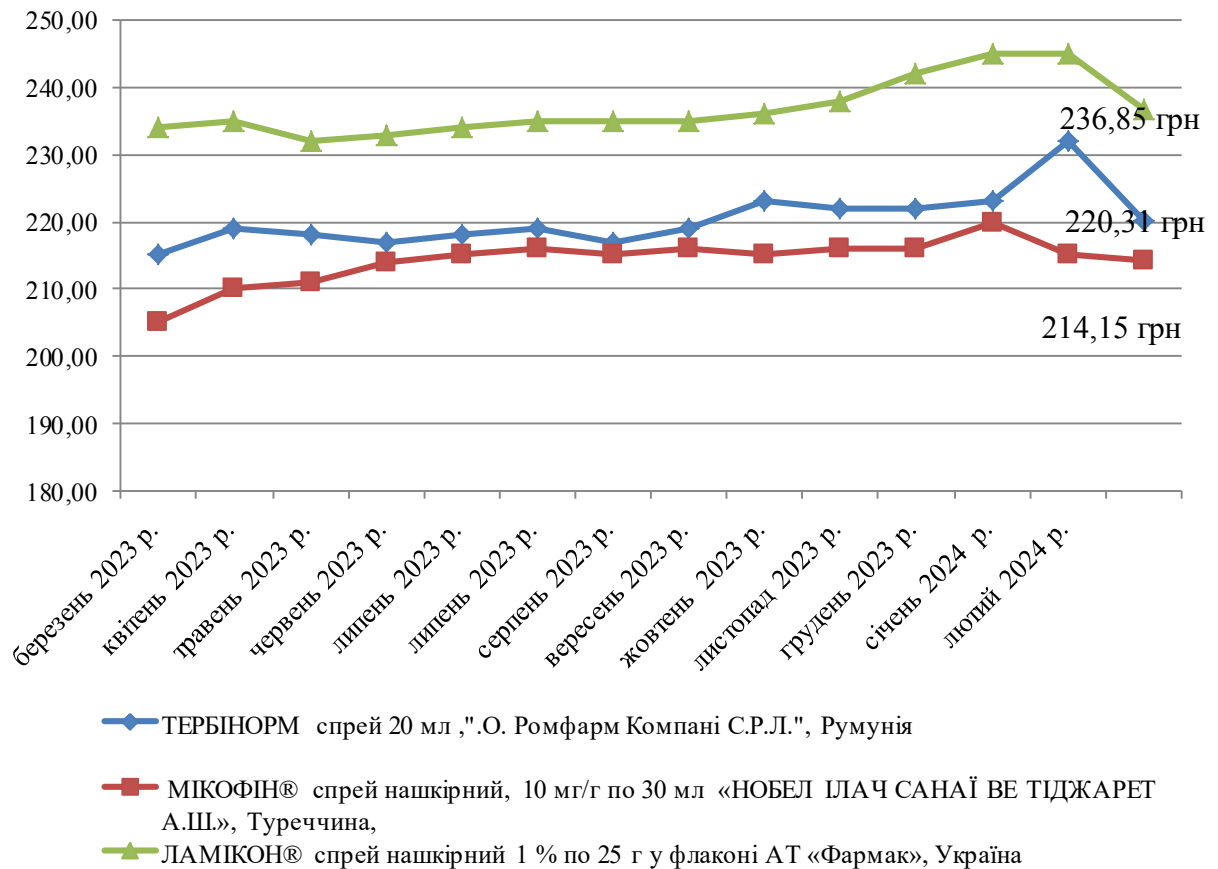


Рис. Середня ціна препаратів з тербінафіну гідрохлориду в Україні протягом березня 2023 р. – лютого 2024 р.

Слід зазначити, що дослідження причин й факторів, які сприяють поширенню оніхомікозів та грибкових мікст-інфекцій шкіри, своєчасна діагностика хвороби, профілактика хвороби є актуальними питаннями. Також узагальнення питань стосовно їх лікування моно препаратами, дослідження фізичної та цінової доступності ЛЗ на фармацевтичному ринку є однією з головних складових раціональної фармакотерапії.

Висновки. Тербінафін був вперше синтезований в Європі у 1983 г., який відноситься до аліламінових сполук, та має двояку дію – фунгістатична (діє на грибкові клітини (*Trichophyton Microsporum*, *Epidermophyton floccosum*) та фунгіцидна (дріжджові грибки роду *Candida*). Тербінафін є високоефективним препаратом для лікування грибкових мікст-інфекцій шкіри та різних форм оніхомікозу. За АТХ класифікацією відноситься до D01AE015 – Тербінафін. Він застосовується у комбінованих препаратах у якості лікарських форм крему або мазі з Флуконазолом та Урезилом. Досліджено ціни монокомпонентних препаратів з тербінафіном гідрохлоридом у формі спрею в Україні протягом березня 2023 р. – лютого 2024 р. Встановлено, що ціни на препарати вітчизняних виробників нижчі у порівнянні з іноземними виробниками. Так середня ціна препарату Мікофін® спреї 10 мг/г 30 мл «НОБЕЛ ПЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.», Туреччина на 2,9 % дорожче ціни спрею вітчизняного виробника Ламікон® спреї 1 % 25 г АТ «Фармак», а середня ціна Тербінорм спреї 20 мл «К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л.», Румунія більша на – 10,6 % спрею Ламікон®.

Література

1. «Державний реєстр лікарських засобів України». URL: <http://www.drlz.com.ua/>
2. Вивчення асортименту лікарських засобів для місцевого лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом / І. О. Власенко, Дуллах Арам, Л. Л. Давтян. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 6. С. 15–20. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2013_6_3.
3. Інструкція спрею «Ламікон». URL: <https://1sa.com.ua/lamikon-krem-1-15g-tuba.html> (дата звернення 20.02.24).
4. Інструкція спреї «Тербінорм». URL: <https://compendium.com.ua/dec/264288/> (дата звернення 20.02.24).

5. Інструкція спреї «Мікофін®». URL: <https://compendium.com.ua/dec/270209/> (дата звернення 20.02.24).
6. Онлайн платформи Tabletki. URL: <https://tabletki.ua/> (дата звернення 20.02.24).
7. Коган Б. Г., Верба Є. А. Інноваційні підходи в комбінованому лікуванні оніхо- і дерматомікозів у пацієнтів різних вікових груп. Новий досвід клінічного застосування препаратів у практиці лікаря-дерматовенеролога. *Фармакотерапія в дерматовенерології*. № 3 (66). С. 62-68.
8. Біологічно активні сполуки прополісу – перспективне джерело для створення комбінованого лікарського препарату протигрибкової дії / Нестеренко Д. О., Бобрицька Л. О., Шпичак О. С. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції (м. Харків, 14-15 листопада 2019 р.) - Х. : Вид-во НФаУ, 2019. – С. 131-134.
9. Burkhart C.G, Burkhart C.N, Isham N. Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species. *Br J Dermatol* 2006; 154. P. 341–343.
10. Smith EB, Breneman DL Griffith RF et al. Double-blind comparison of naftifine cream and clotrimazole/betametasone dipropionate cream in the treatment of tinea pedis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26. P. 125–127.

Summary. The article presents studies on the use of terbinafine in the treatment of fungal mix-infections (bacterial-fungal infections) of the skin. The reasons and factors that contribute to the spread of onychomycosis are considered. The average prices for terbinafine hydrochloride spray products in Ukraine during March 2023 - February 2024 were analyzed. It was found that the average prices for foreign manufacturers' products (Mycophin® spray 10 mg/g 30 ml, NOBEL ILACH SANAYI ve TIDJARET A. S., Turkey; Terbinorm spray 20 ml, K.O. Rompharm Company S.R.L., Romania) are 2.9% to 10.6 % higher compared to the average price of a domestic drug (Lamicon® spray 1 % 25 g, JSC Farmak).

Key words: *skin infections, monotherapy, terbinafine, spray*