

УДК 615.282: 339.13.017:339.138: 615.036.8

<https://doi.org/10.24959/cphj.20.1524>**О. В. Ткачова, Т. І. Шептак**

Національний фармацевтичний університет, Україна

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ПРОТИГРИБКОВИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОКАЗОВОЇ БАЗИ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ І БЕЗПЕКИ ФЛУКОНАЗОЛУ

На теперішній час за даними ВООЗ кожен п'ятий житель Землі інфікований грибами, а кожен десятий має виражені клінічні прояви грибкових захворювань. Частота ураження населення мікотичними інфекціями стоп як в Україні, так і в різних європейських країнах варіює від 20 до 70 %.

Мета дослідження. Аналіз асортименту протигрибкових засобів для системного використання на фармацевтичному ринку України за 2016-2018 рр. та доказової бази ефективності і безпеки найбільш представленого на фармацевтичному ринку препарату з антимікотичною дією флуконазолу.

Матеріали та методи. Аналіз асортименту протигрибкових засобів проводили впродовж 2016-2018 рр. за даними інформаційно-пошукової системи «Фармстандарт» компанії «Моріон». Аналіз клінічної ефективності та безпеки флуконазолу проводили за даними баз доказової медицини: Cochrane Library, Trip Database, PubMed, Nice.

Результати. Протигрибкові засоби для системного застосування у 2016-2018 рр. були представлені на фармацевтичному ринку в достатньому асортименті (103-111 ТН ЛЗ) на основі 7 МНН. Але більшість МНН препаратів була представлена по 1-4 ТН та мала вузький діапазон цін за упаковку. Лише препарати флуконазолу мали значну кількість ТН на ринку (79-89 ТН ЛЗ) з досить широким діапазоном цін за упаковку (від 8,63 грн до 1407,29 грн). В проаналізованих 10-ти систематичних оглядах представлені результати клінічної ефективності та безпеки флуконазолу для профілактики та лікування грибкових інфекцій у дітей та дорослих. Флуконазол має доведену виразну клінічну ефективність та рекомендований Американським та Європейським товариствами інфекційних хвороб як терапія першої лінії при кандидозних інфекціях.

Висновки. Проведений аналіз систематичних оглядів та мета-аналізів доводить безпечність та ефективність флуконазолу при його застосуванні у дітей та дорослих для профілактики і лікування грибкових інфекцій.

Ключові слова: грибкові інфекції; протигрибкові лікарські засоби; асортимент лікарських засобів; фармацевтичний ринок; клінічна ефективність та безпека флуконазолу

О. V. Tkachova, T. I. Sheptak*National University of Pharmacy, Ukraine*

Analysis of the range of antifungal drugs for systemic use and evidence-based clinical efficacy and safety of fluconazole

Today, according to the WHO, every fifth inhabitant of the Earth is infected with fungi, and every tenth has pronounced clinical manifestations of fungal diseases. The incidence of mycotic foot infections among the population both in Ukraine and in various European countries varies from 20 to 70 %.

Aim. To analyze the assortment of antifungal drugs for systemic use at the pharmaceutical market of Ukraine within 2016-2018 and the evidence base for efficacy and safety of the antifungal drug – fluconazole.

Materials and methods. The analysis of the assortment of antifungal drugs was performed within 2016-2018 according to the “Pharmstandard” information and search system “Morion” of company. The analysis of clinical efficacy and safety of fluconazole was carried out according to the evidence-based medicine databases, such as Cochrane Library, Trip Database, PubMed, Nice.

Results. Antifungal drugs for systemic use were presented at the pharmaceutical market within 2016-2018 in a sufficient assortment (103-111 TN drugs) based on 7 INN. However, most INN drugs were presented by 1-4 TN and had a narrow price range per package. Only fluconazole preparations had a significant amount of TN at the market (79-89 TN drugs) with a wide range of prices per package (from 8.63 to 1407.29 UAH). In 10 systematic reviews analyzed the results of clinical efficacy and safety of fluconazole for the prevention and treatment of fungal infections in children and adults were presented. Fluconazole has the proven pronounced clinical efficacy and is recommended by the American and European Communities of Infectious Diseases as a first-line therapy for candida infections.

Conclusions. The analysis of systematic reviews and meta-analyses prove the safety and efficacy of fluconazole when used in children and adults for the prevention and treatment of fungal infections.

Key words: fungal infections; antifungal drugs; assortment of medicines; pharmaceutical market; clinical efficacy and safety of fluconazole

О. В. Ткачова, Т. И. Шептак*Национальный фармацевтический университет, Украина*

Анализ ассортимента противогрибковых средств для системного применения и доказательной базы клинической эффективности и безопасности флуконазола

На сегодня по данным ВОЗ каждый пятый житель Земли инфицирован грибами, а каждый десятый имеет выраженные клинические проявления грибковых заболеваний. Частота поражения населения микотическими инфекциями стоп как в Украине, так и в различных европейских странах варьирует от 20 до 70 %.

Цель исследования. Анализ ассортимента противогрибковых средств на фармацевтическом рынке Украины за 2016-2018 гг. и доказательной базы эффективности и безопасности наиболее представленного на фармацевтическом рынке препарата с противогрибковым действием флуконазола.

Материалы и методы. Анализ ассортимента противогрибковых препаратов для системного применения проводили в течение 2016-2018 гг. по данным информационно-поисковой системы «Фармстандарт» компании «Морион». Анализ клинической эффективности и безопасности флуконазола проводили по данным баз доказательной медицины: Cochrane Library, Trip Database, PubMed, Nice.

Результаты. Противогрибковые средства для системного применения на протяжении 2016-2018 гг. были представлены на фармацевтическом рынке в достаточном ассортименте (103-111 ТН ЛС) на основе 7 МНН. Но большинство МНН препаратов было представлено по 1-4 ТН и имело узкий диапазон цен за упаковку. Только препараты флуконазола имели значительное количество ТН на рынке (79-89 ТН ЛС) с очень широким диапазоном цен за упаковку (от 8,63 грн до 1407,29 грн). В проанализированных 10-ти систематических обзорах представлены результаты клинической эффективности и безопасности флуконазола для профилактики и лечения грибковых инфекций у детей и взрослых. Флуконазол имеет доказанную выраженную клиническую эффективность и рекомендован Американским и Европейским обществами инфекционных болезней в качестве терапии первой линии при кандидозных инфекциях.

Выводы. Проведенный анализ систематических обзоров и мета-анализов доказывает безопасность и эффективность флуконазола при его применении у детей и взрослых для профилактики и лечения грибковых инфекций.

Ключевые слова: грибковые инфекции; противогрибковые лекарственные средства; ассортимент лекарственных средств; фармацевтический рынок; клиническая эффективность и безопасность флуконазола

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є мікотичні захворювання людини, які досить розповсюджені серед населення як України, так і всього світу. На теперішній час за даними ВОЗ кожен п'ятий житель Землі інфікований грибами, а кожен десятий має виражені клінічні вияви грибкових захворювань. Частота ураження населення мікотичними інфекціями стоп як в Україні, так і в різних європейських країнах варіює від 20 до 70 % [1, 2]. Це значною мірою спричиняють соціальні, медичні та фармакологічні чинники. Серед перших слід вказати на погіршення санітарно-просвітницької роботи, розширення мережі послуг для населення, зокрема басейнів, саун, косметологічних кабінетів, що за умови недотримання відповідних санітарних норм можуть бути джерелом інфекції, а також певні проблеми у лікуванні хворих з грибковими захворюваннями із соціально неблагополучних прошарків населення. Серед медичних чинників слід назвати загальне погіршення показників імунітету населення, використання інвазійних методів діагностики, зростання кількості випадків захворювань, що часто супроводжуються грибковими інфекціями (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ВІЛ-інфекція).

Серед фармакологічних чинників провідна роль належить застосуванню антибіотиків широкого спектра дії, використанню імуносупресивних препаратів при трансплантації органів тощо. Не останню роль відіграють і недоліки існуючих препаратів, зокрема недостатня клінічна ефективність, токсичність, побічні ефекти [3, 4].

Наведені вище причини спричиняють зростання захворюваності на системні мікози (оніхомікоз, криптококоз, гістоплазмоз та ін.), що через високу вартість лікування основного захво-

рування набувають важливого соціально-економічного значення. Так, в Україні за останнє десятиліття частота мікозів серед онкологічних хворих зросла з 5 до 25 % [4].

Таким чином, проблема мікозів змушує медиків та фармацевтів усього світу сконцентрувати зусилля для їх профілактики та лікування. Незважаючи на значну кількість публікацій, які стосуються протигрибкових ЛЗ для системного застосування, аналіз останніх наукових публікацій та фармакоекономічних досліджень, проведених в Україні, засвідчив, що результати досліджень асортименту протигрибкових ЛЗ для системного застосування за 2016-2018 рр. та результати аналізу їх доказової бази на сьогоднішній день відсутні. Вищенаведене свідчить про необхідність опрацювання цих питань.

Метою даної роботи став аналіз асортименту протигрибкових засобів на фармацевтичному ринку України за 2016-2018 рр. та доказової бази ефективності і безпеки найбільш представленого на фармацевтичному ринку препарату з антимікотичною дією флуконазолу.

Матеріали та методи

Об'єктами даного дослідження стали представники групи J02A «Протигрибкові лікарські засоби для системного застосування», присутні на українському фармацевтичному ринку. Асортимент зазначених ЛЗ та середню роздрібну ціну їх упаковок в аптечній мережі України у досліджуваній період визначали за допомогою системи дослідження ринку ЛЗ «Pharmexplorer» компанії «Моріон» (станом на грудень 2016, 2017, 2018 рр.) [5]. Для аналізу клінічної ефективності та безпеки використовували відомі бази даних доказової медицини: Cochrane Library, Trip Database, PubMed, а також пошукову базу Nice Національного інституту охорони

Таблиця 1

Аналіз асортименту протигрибкових лікарських засобів для системного застосування на фармацевтичному ринку України за 2016-2018 рр.

МНН препарату	Період досліджень, рік	Кількість ТН	Виробники: вітч./іноз.	Діапазон цін за упаковку, грн, min-max
J02A A01 Амфотерицин В	2016	-	-	-
	2017	1	0/1	307,8
	2018	1	0/1	82,67
J02A C01 Флуконазол	2016	89	44/45	8,63-1295,88
	2017	85	43/42	8,85-1427,93
	2018	79	43/36	13,35-1407,29
J02A C02 Ітраконазол	2016	16	8/8	33,73-1240,00
	2017	14	6/8	63,96-1038,71
	2018	15	7/8	61,10-1577,9
J02A C03 Вориконазол	2016	4	0/4	2138,39-4111,59
	2017	2	0/2	2928,09-4298,71
	2018	4	0/4	2032,34-3492,38
J02A C04 Позаконазол	2016	-	-	-
	2017	-	-	-
	2018	1	0/1	999,99
J02A X05 Мікафунгін	2016	-	-	-
	2017	-	-	-
	2018	1	0/1	11790,00
J02A X10 Інші препарати	2016	2	0/2	274,19-453,16
	2017	2	0/2	277,38-430,61
	2018	2	0/2	274,36-456,06
Усього препаратів на ринку	2016	111	52/59	8,63-4111,59
	2017	103	49/54	8,85-4298,71
	2018	103	50/53	13,35-11790,00

здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великобританії.

Результати та їх обговорення

Першим етапом даного дослідження став аналіз українського фармацевтичного ринку протигрибкових засобів для системного використання. Результати аналізу асортименту протигрибкових лікарських засобів для системного застосування на фармацевтичному ринку України за 2016-2018 рр. наведені в табл. 1.

Впродовж 2016-2018 рр. препарати даної групи за АТС-кодом J02A були представлені в Україні в різній кількості міжнародних непатентованих назв (МНН): у 2016 році – 4 МНН, у 2017 році – 5 МНН, а у 2018 році – 7 МНН: амфотерицин В (J02A A01), флуконазол (J02A C01), ітраконазол (J02A C02), вориконазол (J02A C03), позаконазол (J02A C04), мікафунгін (J02A X05) та інші препарати (J02A X10). Кількість торгових найменувань (ТН) антимікотичних засобів з роками зростала і складала від 103 до 111 ТН. Протигрибкові засоби для системного застосування впродовж досліджуваного періоду були представлені

в Україні переважно препаратами флуконазолу (79-89 ТН). Найменша кількість ТН на фармацевтичному ринку України встановлена для амфотерицину В, позаконазолу і мікофунгін – по 1 ТН. Співвідношення ЛЗ іноземного та вітчизняного виробництва – 1:1. З роками кількість вітчизняних ТН дещо збільшилась, імпортованих – зменшилась.

Діапазон цін на препарати у 2016 році коливався від 8,63 грн до 4111,59 грн за упаковку, у 2017 році – від 8,85 до 4298,71 грн, у 2018 році – від 13,35 до 11790,00 грн. Ціни на протигрибкові препарати вітчизняного виробництва були значно нижчі, ніж на ЛЗ іноземного виробництва, що з економічної точки зору є важливим для вибору пацієнтами препарату з урахуванням їх економічних можливостей.

Іноземні виробники протигрибкових засобів у 2018 році в основному були представниками таких країн: Великобританія (11 ТН), США (10 ТН), Індія (9 ТН), Туреччина (6 ТН), Угорщина (5 ТН) та в дещо меншій кількості інших країн.

Протигрибкові лікарські засоби на ринку були представлені в широкому спектрі лікарських

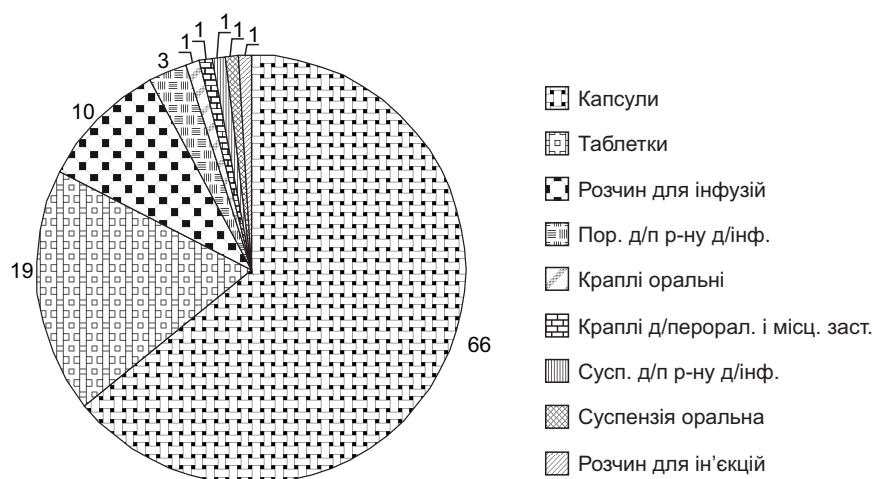


Рис. Лікарські форми протигрибкових лікарських засобів для системного застосування на фармацевтичному ринку України у 2018 році

форм: капсули, таблетки, краплі оральні, краплі для перорального та місцевого застосування, порошок для приготування розчину для інфузій, суспензія для приготування розчину для інфузій, розчин для інфузій, розчин для ін'єкцій, суспензія оральна, розчин оральний. В найбільшій кількості на ринку у 2018 році протигрибкові ЛЗ були представлені у вигляді капсул (66 ТН), таблеток (19 ТН) і розчинів для інфузій (10 ТН) (рис.).

Наступним етапом даного дослідження став аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки при кандидозах у дітей та дорослих найбільш відомого протигрибкового засобу флуконазолу, що був представлений на фармацевтичному ринку у 2016-2018 рр. значною кількістю ТН (79-89 ТН).

Широке використання флуконазолу в клінічній практиці зумовлене його вираженою протигрибковою активністю, низькою токсичністю, зручністю в дозуванні. Флуконазол пригнічує біосинтез стеролів мембрани грибів, зв'язує групу гемазалежного від цитохрому P₄₅₀ ферменту ланостерол-14-деметилази грибкової клітини, порушує синтез ергостеролу, в результаті чого інгібується ріст грибів. Флуконазол характеризується високою біодоступністю при пероральному застосуванні, оскільки рівень препарату в плазмі крові після введення препарату перевищує 90 %. Прийом їжі не впливає на всмоктуваність, тому вживання препарату не пов'язане з прийомом їжі, що вигідно відрізняє флуконазол від інших антимікотичних ЛЗ. Період напіввиведення становить близько 30 год, що дає змогу призначати флуконазол один раз на добу [2, 6].

До теперішнього часу накопичений значний досвід застосування флуконазолу при лікуванні кандидозів як у дітей, так і у дорослих. Була про-

аналізована доказова база застосування флуконазолу у порівнянні з іншими сучасними схемами протигрибкової терапії кандидозів. Для аналізу використовували відомі бази даних доказової медицини: Cochrane Library, Trip Database, PubMed та базу Великобританії Nice.

Ефективність і безпека флуконазолу в порівнянні з плацебо та іншими протигрибковими препаратами вивчена в значному числі клінічних досліджень, проведених впродовж 2001-2018 рр. та наведених у вигляді 10 систематичних оглядів у табл. 2. Загальна кількість пацієнтів, включених у систематичні огляди, склала більше 20 тис. осіб. У 7-ми систематичних оглядах порівнювалась ефективність флуконазолу з іншими протигрибковими ЛЗ, в трьох оглядах – з групами хворих, які отримували плацебо [7-16]. За ефективністю профілактики та лікування грибкових інфекцій встановлено, що флуконазол при пероральному застосуванні не поступався ністатину та амфотерицину В, але був більш ефективним порівняно з клотримазолом, міконазолом, ітраконазолом, кетоконазолом, еконазолом, бутконазолом, тербінафіном і терконазолом [9]. Крім того, флуконазол виявився більш безпечним порівняно з амфотерицином В [7]. Ністатин на відміну від флуконазолу не можна рекомендувати для профілактики або лікування кандидозних інфекцій у пацієнтів з важким імунodefіцитом [14]. Численні клінічні дослідження, представлені в 3-х систематичних оглядах, показали ефективність профілактики інвазивного кандидозу флуконазолом у новонароджених недоношених немовлят з дуже низькою масою тіла (рівень доказів I, рекомендаційний ступінь А) [12, 13, 15]. Флуконазол виявився найбільш ефективним для лікування вульвовагініту у жінок серед 10 протигрибкових ЛЗ за даними систематичного огляду на основі 41 РКД [16].

Таблиця 2

Результати аналізу доказової бази клінічної ефективності і безпеки флуконазолу для використання у дітей та дорослих з кандидозним ураженням органів та систем

Назва дослідження	Вид дослідження, рік	Отримані результати клінічних досліджень, представлені в систематичних оглядах
1	2	3
Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: a meta-analysis	Систематичний огляд з мета-аналізом, 2001 [7]	У мета-аналізі, що включав 6 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) (загальна кількість пацієнтів 862), була показана висока ефективність і безпека флуконазолу в порівнянні з амфотерицином В при лікуванні імунодепресивних хворих на кандидемію. Між двома протигрибковими препаратами не встановлено статистично значущих відмінностей у клінічному та мікологічному дослідженнях, але за частотою розвитку побічних ефектів з боку нервової та травної систем виявлені статистичні відмінності між двома препаратами. Флуконазол виявився достовірно менш токсичним порівняно з амфотерицином В ($p < 0,001$).
Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis	Систематичний огляд з мета-аналізом, 2005 [8]	Метою даного мета-аналізу стала оцінка впливу профілактики флуконазолом грибкових інфекцій у післяопераційних пацієнтів та аналіз показників виживання серед хірургічних пацієнтів. У систематичний огляд на основі 4 РКД було включено 626 пацієнтів, які застосовували різні схеми дозування флуконазолу. Два РКД були подвійними сліпими, а інші два – багатовідцентровими дослідженнями. Введення флуконазолу хірургічним хворим порівняно з плацебо достовірно зменшило захворюваність на грибові інфекції та частоту кандидемії ($p < 0,001$), однак не підвищило показники виживання серед пацієнтів.
High-versus low-dose fluconazole therapy for empiric treatment of suspected invasive candidiasis among high-risk patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis	Систематичний огляд з мета-аналізом, 2007 [9]	Протигрибкові препарати для системного використання часто призначають при лікуванні інвазивного кандидозу, але лікування показує суперечливі результати. Мета-аналіз ефективності протигрибкових препаратів для перорального застосування при лікуванні інвазивного кандидозу у дорослих включав 41 РКД. Був проаналізований відносний ризик, пов'язаний з десятьма схемами лікування, включаючи плацебо, флуконазол, клотримазол, міконазол, ітраконазол, кетоконазол, еконазол, бутконазол, тербінафін і терконазол. Протигрибкові препарати виявились ефективними при лікуванні інвазивного кандидозу. Флуконазол у дозах 400-800 мг/добу був більш ефективним, але більш дорогим при лікуванні. Емпірична терапія високою дозою флуконазолу (800 мг/добу) знизила рівень смертності на 0,15 % порівняно зі стратегією низьких доз з економією рівня 55,53 доларів на 1 збережений рік життя.
A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy	Систематичний огляд з мета-аналізом, 2010 [10]	У систематичному огляді, що включав 24 РКД, вивчали ефективність протигрибкових засобів у запобіганні клінічної оральної грибової інфекції в онкологічних хворих. У 17 РКД для профілактики грибової оральної інфекції у хворих застосовували флуконазол (1642 пацієнти), який виявився дуже ефективним порівняно з групою плацебо (989 пацієнтів). Після застосування флуконазолу виявлено достовірне зменшення оральної колонізації грибів ($p < 0,001$) у пацієнтів (поширеність оральної грибової інфекції в середньому склала 1,9 % проти 20,3 % у групах плацебо), які отримували терапію раку.

Продовження табл. 2

1	2	3
The role of fluconazole in the treatment of <i>Candida</i> endocarditis: a meta-analysis	Систематичний огляд з мета-аналізом, 2011 [12]	В мета-аналіз включено 64 випадки хворих з кандидозним ендокардитом, які отримували флуконазол перорально в монолікуванні або з кількома іншими протигрибковими препаратами. В результаті проведеного лікування вилікувались 44 пацієнти (69 %), покращився стан у 5 пацієнтів (7,8 %), у 4 пацієнтів спостерігали рецидиви (6,3 %), а у 11 пацієнтів стан погіршився (10 з них загинули) (17 %). Серед 19 пацієнтів, які отримували флуконазол як єдину протигрибкову терапію, 11 (58 %) були вилікувані або їх стан значно покращився. Серед 45 пацієнтів, які отримували 1 або більше протигрибкових препаратів на додаток до флуконазолу, 38 (84 %) були вилікувані (p = 0,02). Середня тривалість успішної схеми застосування флуконазолу склала 134 дні. Серед різних груп хворих, які вживали протигрибкову терапію, що містить флуконазол у поєднанні з хірургічною операцією на клапанах, виживаність становила 91 %, що свідчить про ефективність флуконазолу при кандидозному ендокардиті.
A review of <i>Candida</i> prophylaxis in the neonatal intensive care population	Систематичний огляд з мета-аналізом, 2012 [12]	До систематичного огляду включено 22 РКД (3077 недоношених новонароджених немовлят). В 3-х дослідженнях як профілактичний протигрибковий засіб при колонізації <i>Candida</i> шлунково-кишкового тракту використовували ністатин, в 17-ти – застосовували флуконазол, а у 2-х порівнювали флуконазол з ністатином. Недоношені немовлята отримували 100 тис. одиниць ністатину кожні 8 годин, або 3 мг/кг флуконазолу кожні 72 години або плацебо. Профілактику розпочинали при народженні і продовжували до 30-го дня життя або 45-го дня життя, якщо немовля важило <1000 г при народженні. Грибкова колонізація шлунково-кишкового тракту відбулася у 11,7 % групи ністатину та у 10,8 % групи флуконазолу порівняно з 42,9 % групи плацебо. Частота інвазивної грибової інфекції (кандидемії) становила 4,3 % у групі ністатину, 3,2 % – у групі флуконазолу та 16,5 % – у групі плацебо. Вірогідних відмінностей між показниками ністатину та флуконазолу не виявлено. Дослідники дійшли висновку, що використання ністатину або флуконазолу для профілактики <i>Candida</i> знижує частоту колонізації шлунково-кишкового тракту та інвазивних грибових інфекцій у недоношених немовлят.
Chemorprophylaxis of neonatal fungal infections in very low birthweight infants: efficacy and safety of fluconazole and nystatin	Систематичний огляд з мета-аналізом, 2012 [13]	У систематичний огляд включено 9 РКД, присвячених дослідженню профілактики інвазивних грибових інфекцій (ІГ) у новонароджених недоношених немовлят із дуже низькою масою – менше 1500 г (2029 немовлят). Всі РКД розподілили на три групи: 6 РКД, в яких порівнювали флуконазол із плацебо (840 немовлят), 3 РКД, в яких порівняли ністатин із плацебо (1200 немовлят), та 2 РКД, в яких порівняли флуконазол та ністатин (257 немовлят). Профілактичний флуконазол знизив частоту розвитку ІГ у немовлят до 5,1 % порівняно з 16,0 % у дітей, які отримували плацебо (відносний ризик (ВР) = 0,36 при 95 % довірчому інтервалі). Смертність становила відповідно 10,9 % та 16,7 % (ВР = 0,76, 95 % ДІ). Пероральний ністатин зменшив частоту ІГ у недоношених немовлят до 5,3 % порівняно з плацебо – 28,0 % (ВР = 0,16, 95 % ДІ). Летальність становила 7,5 % при застосуванні ністатину та 10,9 % при застосуванні плацебо (ВР = 0,86, 95 % ДІ). Частота ІГ у дослідженнях, що порівнювали флуконазол та ністатин, становила відповідно 3,6 % та 8,0 % (ВР = 0,54, 95 % ДІ), а смертність суттєво не відрізнялася: 4,6 % проти 9,8 % (ВР = 0,43, 95 % ДІ). Отже, обидва препарати є високоефективними для запобігання ІГ у недоношених немовлят із дуже низькою масою. Обидва засоби були безпечні та не виявили значної токсичності у немовлят.

Продовження табл. 2

1	2	3
Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients	Систематичний огляд з мета-аналізом, 2014 [14]	Мета систематичного огляду – вивчити, чи знижує ністатин у порівнянні з флуконазолом захворюваність і смертність при профілактичному або терапевтичному лікуванні пацієнтів з важким імунодефіцитом. До систематичного огляду було включено 13 РКД (1569 пацієнтів). Препарати призначалися профілактично в 11 РКД і для лікування в 2-х РКД. У 8 РКД були включені хворі з гострим лейкозом, у 2 РКД – з раком, в 1 РКД – з трансплантацією печінки у пацієнтів, в 1 РКД – з хірургічним втручанням і травмою і в 1 РКД – хворі на СНІД. Ністатин порівнювали з плацебо в 3 РКД і з флуконазолом в 10 РКД; доза ністатину варіювала від 1,5 міжнародних одиниць (МО) до 72 МО щодня і становила 2 мг/кг/добу в ліпосомальній формі. Ефект ністатину був подібний до ефекту плацебо на колонізацію грибків (BP = 0,85, 95 % ДІ). Не було статистично значущої різниці між флуконазолом та ністатином щодо смертності (BP = 0,75, 95 % ДІ), тоді як флуконазол був більш ефективним у запобіганні ІП (0,40, 95 % ДІ) та колонізації (BP = 0,50, 95 % ДІ). Автори прийшли до висновку, що ністатин на відміну від флуконазолу не можна рекомендувати для профілактики або лікування кандидозних інфекцій у пацієнтів з важким імунодефіцитом.
Fluconazole prophylaxis in preterm infants: a systematic review	Систематичний огляд, 2017 [15]	У систематичний огляд включено 12 РКД профілактики ІП при внутрішньовенному застосуванні флуконазолу у недоношених дітей, в яких оцінювали 11 405 новонароджених з низькою масою тіла – від 750 до 1550 г, з яких 7416 немовлят отримували флуконазол профілактично, а 3989 отримували плацебо. Флуконазол застосовували в дозах 3, 4 або 6 мг/кг. В 11 РКД спостерігали статистично значущу різницю ($p < 0,001$): нижчі показники були у групах, які отримували профілактичний флуконазол порівняно з групами плацебо, а в 1 РКД – статистичної різниці з плацебо не виявлено. Дослідження, включені в цей систематичний огляд, демонструють ефективність профілактики інвазивного кандидозу флуконазолом у недоношених новонароджених.
Antifungal efficacy in the treatment of vulvovaginal candidiasis: Bayesian network meta-analysis	Систематичний огляд з мета-аналізом, 2018 [16]	У систематичному огляді на основі 41 РКД проведена оцінка ефективності плацебо, флуконазолу, клотримазолу, міконазолу, ітраконазолу, кетоконазолу, еконазолу, бупроконазолу, тербінафіну та терконазолу при лікуванні вульвовагінального кандидозу (ВВК). Наступні препарати для перорального застосування при ДІ 95 % виявляли більшу ефективність, ніж плацебо при лікуванні жінок з ВВК: флуконазол (BP = 6,45), клотримазол (BP = 2,99), міконазол (BP = 5,96), ітраконазол (BP = 2,29), кетоконазол (BP = 2,40), бупроконазол (BP = 1,18) та терконазол (BP = 5,60). Згідно з результатами дослідження флуконазол виявився найбільш ефективним препаратом для лікування ВВК у жінок.

Примітки:

1) РКД – рандомізовані клінічні дослідження;

2) ІП – інвазивні грибкові інфекції;

3) BP – відносний ризик – показник, який дозволяє оцінити зв'язок між втручаннями і результатом (наслідком). BP – це відношення частоти розвитку досліджуваного позитивного чи негативного ефекту серед осіб, які піддавалися впливу досліджуваного ЛЗ, до частоти розвитку аналогічного ефекту в групі осіб, які не піддавалися впливу досліджуваного ЛЗ в групі порівняння; плацебо або іншого протигрибкового ЛЗ;

4) ДІ – довірчий інтервал – діапазон коливань істинних значень розрахованих показників у клінічних дослідженнях. Величини, отримані в дослідженнях на вибірці хворих, відрізняються від справжніх величин у популяції внаслідок впливу випадковості. Так, 95 % ДІ означає, що істинне значення величини з ймовірністю в 95 % лежить у межах розрахованого інтервалу.

Американське товариство інфекційних хвороб (IDSA) рекомендує використовувати флуконазол як терапію першої лінії для лікування середнього і тяжкого ступеня орофарингіального кандидозу. Європейське товариство інфекційних хвороб на основі проведених систематичних оглядів з мета-аналізом рекомендує протигрибкову профілактику у новонароджених із масою тіла при народженні нижче 1000 г флуконазолом у дозі 3-6 мг/кг двічі на тиждень внутрішньовенно або перорально всім немовлятам [15].

ВИСНОВКИ

1. Протигрибкові ЛЗ для системного застосування у 2016-2018 рр. були представлені в Україні в різних лікарських формах в достатньому асортименті торгових назв (103-111 ТН ЛЗ) на основі 7 МНН. Більшість з протигрибкових ЛЗ була представлена в обмеженій кількості ТН на ринку (1-4 ТН) та мала вузький діапазон цін за упаковку, окрім препаратів флуконазолу (13,35-1407,29 грн) та інтраконазолу

(61,10-1577,9 грн), що дозволяє лікарю та хворому здійснити вибір даних ЛЗ як з позицій їх ефективності та безпеки, так і економічної доцільності.

2. Проведений аналіз доказової бази ефективності флуконазолу засвідчив численні клінічні дослідження, що підтверджують його виражену клінічну ефективність для профілактики та лікування кандидозів у дітей та дорослих, добру переносимість та низьку токсичність. На сьогодні флуконазол для системного використання включений у схеми лікування та профілактики орофарингіального кандидозу у дітей та дорослих; профілактики колонізації *Candida* шлунково-кишкового тракту та інвазивних грибкових інфекцій у новонароджених недоношених немовлят із дуже низькою масою тіла; для профілактики та лікування інвазивних кандидозних інфекцій у пацієнтів з важким імунodefіцитом, для лікування вульвовагініту у жінок.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Короленко, В. В. Сучасний стан проблеми мікозів та застосування сертаконазолу в їх лікуванні / В. В. Короленко // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2010. – № 3 (38). – С. 109–116.
2. Куц, Л. В. Мікози : навч. посібник / Л. В. Куц, О. М. Гортинська. – Суми : Сумський державний університет, 2019. – 83 с.
3. Коляденко, В. Г. Сучасні погляди на класифікацію мікроорганізмів – збудників шкірних та венеричних хвороб / В. Г. Коляденко, В. В. Короленко // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2003. – № 3. – С. 7–11.
4. Королева, Ж. В. Етиология, клиника и оптимизация терапии при микозе стоп / Ж. В. Королева // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2013. – № 2 (49). – С. 171–175.
5. Система дослідження ринку лікарських засобів «Pharmexplorer» компанії «Моріон». [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.pharmstandart.com.ua>
6. Подобед, В. М. Современный взгляд на проблему кандидоза и возможности флуконазола / В. М. Подобед // Медицинские новости. – 2011. – № 8. – С. 57–59.
7. Kontoyiannis, D. P. Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults : a meta-analysis / D. P. Kontoyiannis, G. P. Bodey, C. S. Mantzoros // Mycoses. – 2001. – Vol. 44 (5). – P. 125–135. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0507.2001.00649.x>
8. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis / A. F. Shorr, K. Chung, W. L. Jackson et al. // Critical Care Medicine. – 2005. – Vol. 33 (9). – P. 1928–1935. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000178352.14703.49>
9. High-versus low-dose fluconazole therapy for empiric treatment of suspected invasive candidiasis among high-risk patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis / H. Chen, K. J. Suda, R. S. Turpin et al. // Curr. Med. Res. Opin. – 2007. – Vol. 23 (5). – P. 1057–1065. <https://doi.org/10.1185/030079907x182130>
10. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy / R. V. Lalla, M. C. Latortue, C. H. Hong et al. // Support Care Cancer. – 2010. – Vol. 18 (8). – P. 985–992. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0892-z>
11. Smego, R. A. The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis / R. A. Smego, H. Ahmad // Medicine. – 2011. – Vol. 90 (4). – P. 237–249. <https://doi.org/10.1097/md.0b013e3182259d38>
12. Chicella, M. F. A review of *Candida* prophylaxis in the neonatal intensive care population / M. F. Chicella, E. D. Woodruff, M. M. Desai // J. of Pediatric Pharmacol. and Therapeutics. – 2012. – Vol. 16 (4). – P. 237–245.
13. Chemoprophylaxis of neonatal fungal infections in very low birthweight infants: efficacy and safety of fluconazole and nystatin / C. C. Blyth, F. Barzi, K. Hale, D. Isaacs // J. of Paediatrics and Child Health. – 2012. – Vol. 48 (9). – P. 846–851. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2012.02543.x>
14. Gøtzsche, P. C. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients / P. C. Gøtzsche, H. K. Johansen // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – № 4 (9). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002033.pub2>
15. Fluconazole prophylaxis in preterm infants: a systematic review / J. F. D. S. Rios, P. A. M. Camargos, L. P. Corrêa, R. M. C. Romanelli // Braz. J. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 21 (3) – P. 333–338. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.01.008>
16. Antifungal efficacy in the treatment of vulvovaginal candidiasis: Bayesian network meta-analysis / F. Qin, Q. Wang, S. Zhang et al. // Infect. Drug Resist. – 2018. – Vol. 11. – P. 1893–1901. <https://doi.org/10.2147/idr.s175588>

References

1. Korolenko, V. V. (2010). Suchasnyi stan problemy mikoziiv ta zastosuvannia serto-konazolu v yikh likuvanni. *Ukrainskyi zhurnal dermato-lohii, venerolohii, kosmetolohii*, 3(38), 109–116.
2. Kuts, L. V., Hortynska, O. M. (2019). *Mikozy: navchalnyi posibnyk*. Sumy: Sumskyi derzhavnyi universytet, 83.

3. Koliadenko, V. H., Korolenko, V. V. (2003). Suchasni pohliady na klasyfikatsiiu mikroorhanizmv – zbudnykiv shkirnykh ta venerychnykh khvorob. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 3, 7–11.
4. Koroleva, Zh. V. (2013). Etiologiya, klinika i optimizatciia terapii pri mikoze stop. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 2(49), 171–175.
5. *Systema doslidzhennia rinku likarskikh zasobiv «Pharmexplorer» kompanii «Morion»*. (n.d.). Available at: <https://www.pharmstandart.com.ua>
6. Podobed, V. M. (2011). Sovremennyy vzgliad na problemu kandidoza i vozmozhno-sti flukonazola. *Meditcinskie novosti*, 8, 57–59.
7. Kontoyiannis, D. P., Bodey, G. P., Mantzoros, C. S. (2001). Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: a meta-analysis: *Mycoses*, 44(5), 125–135. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0507.2001.00649.x>
8. Shorr, A. F., Chung, K., Jackson, W. L., Waterman, P. E., & Kollef, M. H. (2005). Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: A meta-analysis*. *Critical Care Medicine*, 33(9), 1928–1935. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000178352.14703.49>
9. Chen, H., Suda, K. J., Turpin, R. S., Pai, M. P., Bearden, D. T., & Garey, K. W. (2007). High- versus low-dose fluconazole therapy for empiric treatment of suspected invasive candidiasis among high-risk patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 23(5), 1057–1065. <https://doi.org/10.1185/030079907x182130>
10. Lalla, R. V., Latortue, M. C., Hong, C. H., Ariyawardana, A., D'Amato-Palumbo, S., ... Brennan, M. T. (2010). A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Supportive Care in Cancer*, 18(8), 985–992. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0892-z>
11. Smego, R. A., & Ahmad, H. (2011). The Role of Fluconazole in the Treatment of Candida Endocarditis. *Medicine*, 90(4), 237–249. <https://doi.org/10.1097/md.0b013e3182259d38>
12. Chicella, M. F., Woodruff, E. D., Desai, M. M. (2012). A review of Candida prophylaxis in the neonatal intensive care population. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 16(4), 237–245.
13. Blyth, C. C., Barzi, F., Hale, K., & Isaacs, D. (2012). Chemoprophylaxis of neonatal fungal infections in very low birthweight infants: efficacy and safety of fluconazole and nystatin. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 48(9), 846–851. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2012.02543.x>
14. Gøtzsche, P. C., & Johansen, H. K. (2014). Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002033.pub2>
15. Rios, J. F. da S., Camargos, P. A. M., Corrêa, L. P., & Romanelli, R. M. de C. (2017). Fluconazole prophylaxis in preterm infants: a systematic review. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 21(3), 333–338. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.01.008>
16. Qin, F., Wang, Q., Zhang, C., Fang, C., Zhang, L., Chen, H., ... Cheng, F. (2018). Efficacy of antifungal drugs in the treatment of vulvovaginal candidiasis: a Bayesian network meta-analysis. *Infection and Drug Resistance*, 11, 1893–1901. <https://doi.org/10.2147/idr.s175588>

Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах

Ткачова О. В., докторка фармацевтичних наук, професорка кафедри фармакоэкономики, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>). E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Tkachova O. V., Doctor of Pharmacy (Dr.habil.), professor of the Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>). E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Ткачева О. В., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>). E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Шептак Т. І., магістрантка кафедри фармакоэкономики, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0003-0229-7955>). E-mail: tsheptak@ukr.net

Sheptak T. I., Master's student of the Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0003-0229-7955>). E-mail: tsheptak@ukr.net

Шептак Т. И., магистрант кафедры фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0003-0229-7955>). E-mail: tsheptak@ukr.net

Адреса для листування: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра фармакоэкономики НФаУ. Тел. (0572) 658895

Mailing address: 4, Valentynivska str., Kharkiv, 61168, Department of Pharmacoeconomics of the National University of Pharmacy. Tel.: (0572) 658895

Адрес для переписки: 61168, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, кафедра фармакоэкономики НФаУ. Тел.: (0572) 658895

Надійшла до редакції 20.03.2020 р.