

СТАТЬЯ

УДК 615.2

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ
ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ****Щульц А.В., Богданова О.Ю., Черных Т.Ф.***ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»,
Санкт-Петербург, e-mail: tatiana.odegova@pharminnotech.com*

Работа посвящена анализу ассортимента противогрибковых препаратов, разрешенных к применению на российском фармацевтическом розничном рынке, которые могут использоваться не только для терапии человека, но и в ветеринарной практике. В работе обоснована актуальность и важность разработки и распространения противогрибковых препаратов, что вызвано широкой распространенностью грибковых инфекций у животных, значительной опасностью дерматомикозов и глубоких микотических инфекций, снижением качества и безопасности кормов вследствие поражения токсигенными грибами. Целью исследования явилось изучение отечественного ассортимента лекарственных препаратов на основе противогрибковых средств. Показано, что фармацевтический рынок страны испытывает недостаточную наполненность жидкими лекарственными формами, совершенно отсутствуют удобные для применения в ветеринарии газообразные ЛФ (спреи). Рынок противогрибковых препаратов представлен в основном производными имидазола, ведущую позицию среди которых занимают препараты клотримазола (36%) и кетоконазола (19,4%). В комбинированных препаратах преобладают такие препараты, как нистатин и миконазол, однако доля комбинированных препаратов значительно ниже монокомпонентных. По-прежнему на рынке преобладают препараты зарубежных фармацевтических производителей, среди которых лидером является Индия. Очевидна необходимость увеличения на рынке комбинированных противогрибковых препаратов и средств российских производителей.

Ключевые слова: ассортимент лекарственных препаратов, противогрибковые препараты, грибковые инфекции, ветеринарная практика

ANTIFUNGAL MEDICINES FOR TOPICAL USE**Shchulz A.V., Bogdanova O.Yu., Chernykh T.F.***St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, St. Petersburg,
e-mail: tatiana.odegova@pharminnotech.com*

The work is devoted to the analysis of the range of antifungal drugs approved for use in the Russian pharmaceutical retail market, which can be used not only for human therapy, but also in veterinary practice. The paper substantiates the relevance and importance of the development and distribution of antifungal drugs, which is caused by the widespread prevalence of fungal infections in animals, the significant danger of dermatomycosis and deep mycotic infections, a decrease in the quality and safety of feed due to damage by toxigenic fungi. The aim of the work was to study the domestic range of medicines based on antifungal agents. It is shown that the pharmaceutical market of the country is experiencing insufficient fullness of liquid dosage forms, there are absolutely no gaseous drugs (sprays) convenient for use in veterinary medicine. The antifungal drugs market is mainly represented by imidazole derivatives, the leading position among which is occupied by clotrimazole (36%) and ketoconazole (19.4%). Combined drugs are dominated by drugs such as nystatin and miconazole, however, the proportion of combined drugs is significantly lower than monocomponent ones. The market is still dominated by drugs from foreign pharmaceutical manufacturers, among which India is the leader. There is an obvious need to increase the market for combined antifungal drugs and drugs from Russian manufacturers.

Keywords: assortment of medicines, antifungal drugs, fungal infections, veterinary practice

Введение

Важность грибковых инфекций как у человека, так и у животных за последние десятилетия возросла [1]. Грибковые инфекции, с которыми можно столкнуться в ветеринарной практике у животных, происходят из источников окружающей среды и могут передаваться человеку. Оппортунистические микозы представляют собой широкий спектр заболеваний от локализованных инфекций до смертельных диссеминированных заболеваний, таких как аспергиллез, мукомикоз, кандидоз, криптококкоз и глубокие микозы [2; 3]. Некоторые виды

грибов, такие как *Microsporium canis* и *Sporothrix brasiliensis* оказывают сильное негативное воздействие на здоровье населения мира [4].

Кроме того, грибы являются источниками микотоксинов, которые определяются как химические вещества грибкового происхождения и являются крайне токсичными для теплокровных позвоночных и человека. Интоксикации афлатоксинами и охратоксинами представляют угрозу как для здоровья человека, так и для животных. Микотоксикозы наносят серьезный экономический ущерб современному животноводству, по-

сколькx при поражении кормов токсинами грибов резко снижается их биологическая ценность и безопасность [5].

В борьбе с патогенными грибами применяется определенный спектр дезинфектантов и антисептиков, однако к противогрибковым препаратам может возникать устойчивость, при этом истинная эпидемиология резистентности у животных к противогрибковым препаратам неизвестна, а возможности лечения инфекций, вызванных резистентными инфекциями, ограничены [6]. Распространенность патогенных грибов зависит от климатических условий региона [7].

В ветеринарной практике большую проблему представляют собой дерматомикозы, которые у домашних и сельскохозяйственных животных вызывают как мицелиальные грибы, так и дрожжи. Среди грибов наиболее часто от животных с поражениями кожи выделяют *Malassezia pachydermatis* (29,14%) и дрожжи рода *Candida* (27,07%), а также дерматофиты (23,5%), в том числе *Microsporum canis* (59,25%) и род *Trichophyton* в большинстве представленных *T. mentagrophytes* (40,7%). *Malassezia pachydermatis* представляет до 80% изолятов у животных с наружным отитом, более чем в 19% грибковых культур, полученных из наружных ушных каналов, были идентифицированы дрожжи *Candida*, в основном *C. albicans* [8].

В структуре грибковых инфекций кожи в 2020 году наиболее высокую распространенность получили микозы стоп и кистей (67,2%), доля микроспорий составила 26,3%, трихофития диагностировалась в 0,74% случаях. В динамике за 2005-2020 гг. показатели заболеваемости микозами стоп и кистей снизились на 31,8%, микроспорией – на 11,2%, трихофитией – на 46,2%, в то время как заболеваемость онихомикозами выросла на 13,3%. Отмечено увеличение заболеваний микроспорией и трихофитией в Российской Федерации детей в возрасте 0-14 лет [9].

Противогрибковые средства, такие как азолы, полиены, флуцитозин и эхинокандины, направленные на инфекционного агента и его молекулярные и клеточные мишени, являются препаратами выбора для лечения большинства микозов. Эффективность лечения пациентов при применении данных препаратов достигает порядка 80-90%, что позволяет считать результаты терапии вполне удовлетворительными [10].

Аналогично медицинской практике терапии микозов в ветеринарной практике доказана важность местных лекарственных форм с антифунгальным эффектом. Такие средства также обеспечивают высокую эффективность по отношению к грибковым

инфекционным агентам и низкий уровень побочных эффектов [10]. Для местного применения в ветеринарии разработан большой ассортимент средств с такими лекарственными формами, как гели, лосьоны, спреи, шампуни, мази, кремы, присыпки с противогрибковыми препаратами (ППП), использование которых обеспечивает клинический эффект при местном нанесении на поверхность кожи или шерсти животного. ППП быстро и эффективно уничтожают грибковые клетки, проникая в кожный эпидермис и его роговые производные.

Изучение ассортимента наружных противогрибковых средств показало недостаточность на российском розничном рынке ветеринарных растворов для наружного применения [11].

Цель исследования: актуализировать сведения о розничном маркетинговом ассортименте ППП для наружного применения, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации для ветеринарного использования.

Материалы и методы исследования

Предметом исследования являлись лекарственные средства с противогрибковым эффектом, имеющие регистрацию в РФ и разрешенные к применению для лечения поверхностных грибковых инфекций кожи и поверхностей животных. Исследование вели на основании данных официального сайта Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) [12] и данных электронного справочника лекарственных препаратов (ЛП) Видаля [13]. Для полноты и достоверности получения результатов в качестве методов исследования применяли метод описания, систематизации, сравнения и структурного анализа [14]. Для визуализации результатов использовали компьютерную программу Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Разрешенные к применению в России антифунгальные лекарственные средства исследовали по нескольким критериям: лекарственная форма (ЛФ), страна-производитель, моно- и многокомпонентность, комбинированность ЛП. На фармацевтическом рынке Российской Федерации, по данным сайта ГРЛС, на февраль 2021 г. представлено 129 противогрибковых ЛП для местного и наружного применения [15]. ППП представлены тремя фармакологическими группами, 69 торговыми марками, 16 международными непатентованными наименованиями (МНН). Распределение ЛП по типам лекарственных форм показано на рисунке 1.

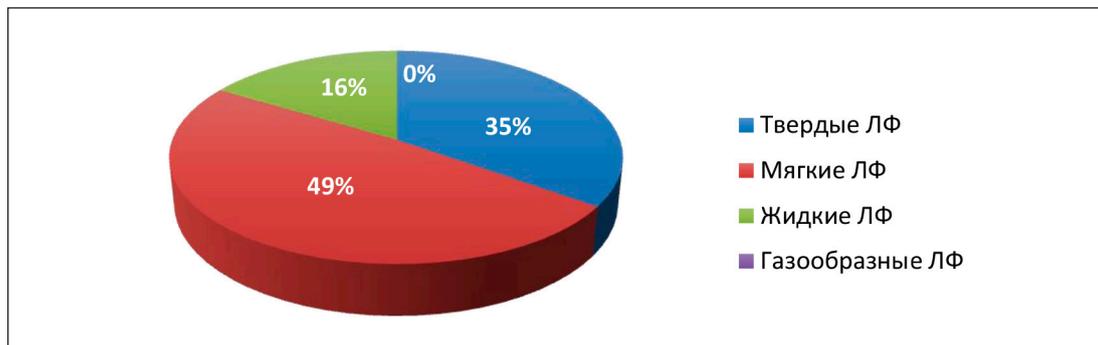


Рис. 1. Распределение наружных ППП по типам ЛФ

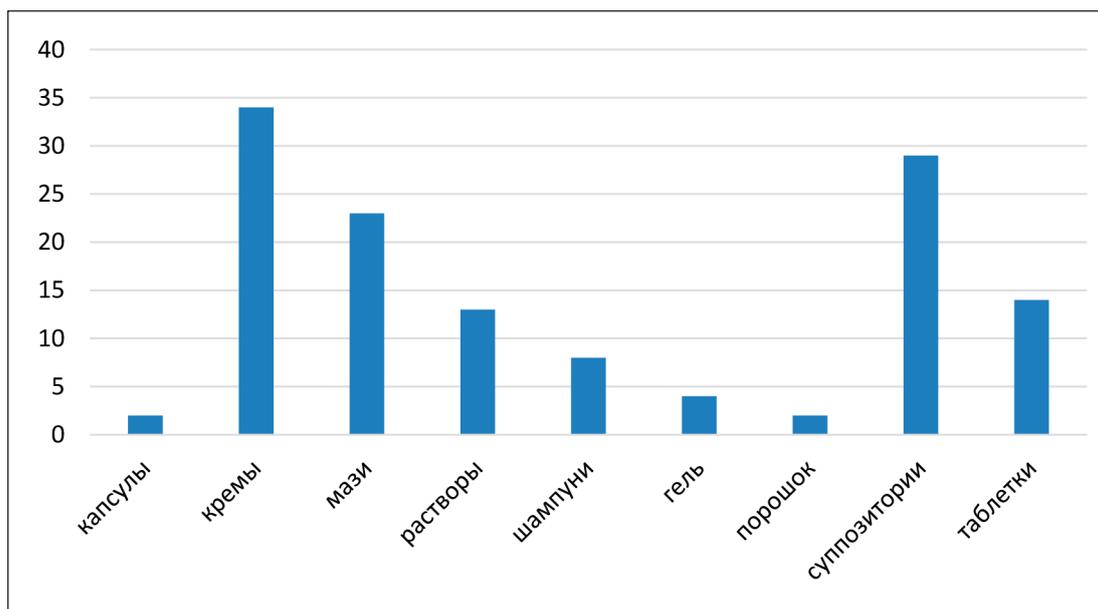


Рис. 2. Распределение наружных ППП по ЛФ



Рис. 3. Распределение ЛПП по составу ППП

Газообразных форм с применением ППП не обнаружено. Жидкие формы для наружного применения не занимают важных позиций, составляют 16% и представлены шампунями, гелями и растворами. Среди

лидирующих в ассортименте твердых форм для местного применения ППП представлены таблетками, порошками и суппозиториями. Мягкие формы представлены кремами, мазями и линиментами (рис. 2).

Распределение ЛП по включению противогрибковых препаратов показано на рисунке 3. В структуре ЛП, разрешенных для применения в ветеринарной практике, преобладают производные имидазола 81%.

В структуре ЛП, разрешенных для применения в ветеринарной практике, по компонентному составу абсолютное большинство принадлежит многокомпонентным средствам (74%), комбинированные и поликомпонентные препараты занимают всего 26% (рис. 4).

Распределение всех ЛП по компонентному составу и составу ППП представлено на рисунке 5 (НПП – натрия 5-[(3,5-дихлор-2- гидроксibenзилиден) амино]-2,4-диоксо- 3,4-дигидро-2Н- пиримидин-1-ид).

Наиболее популярным действующим веществом является клотримазол, составляя

до 36% от всего ассортимента, его производители используют как в многокомпонентных, так и в комбинированных ЛП, при этом в монокомпонентных ЛП клотримазол задействован в доле 82,6% против 17,4% – в комбинации. Вторым по популярности является кетоконазол, его доля в ЛП достигает 19,4%, в монокомпонентных препаратах его доля составила 92% против 8% – в комбинации. Третьим по популярности является натамицин – его доля составила 10%, в монокомпонентных препаратах его доля составила 61,5%, в комбинированных – 38,5%.

В комбинированных препаратах преобладают такие ППП, как нистатин и миконазол, их доля в общем количестве ЛП составила по 6,2%. Миконазол в комбинированных препаратах представлен в 87,5% средств, нистатин – в 62,5%.

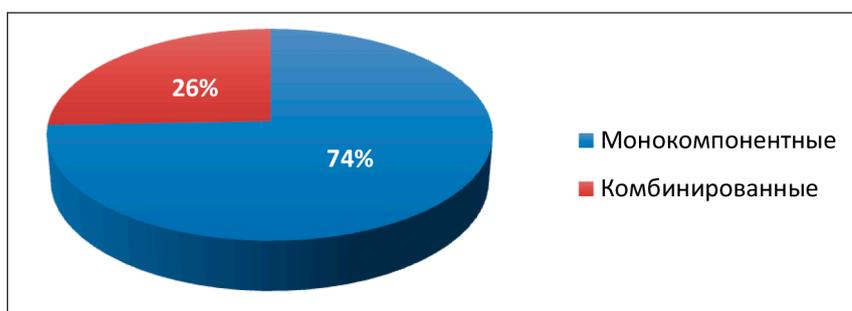


Рис. 4. Распределение ЛП по компонентности

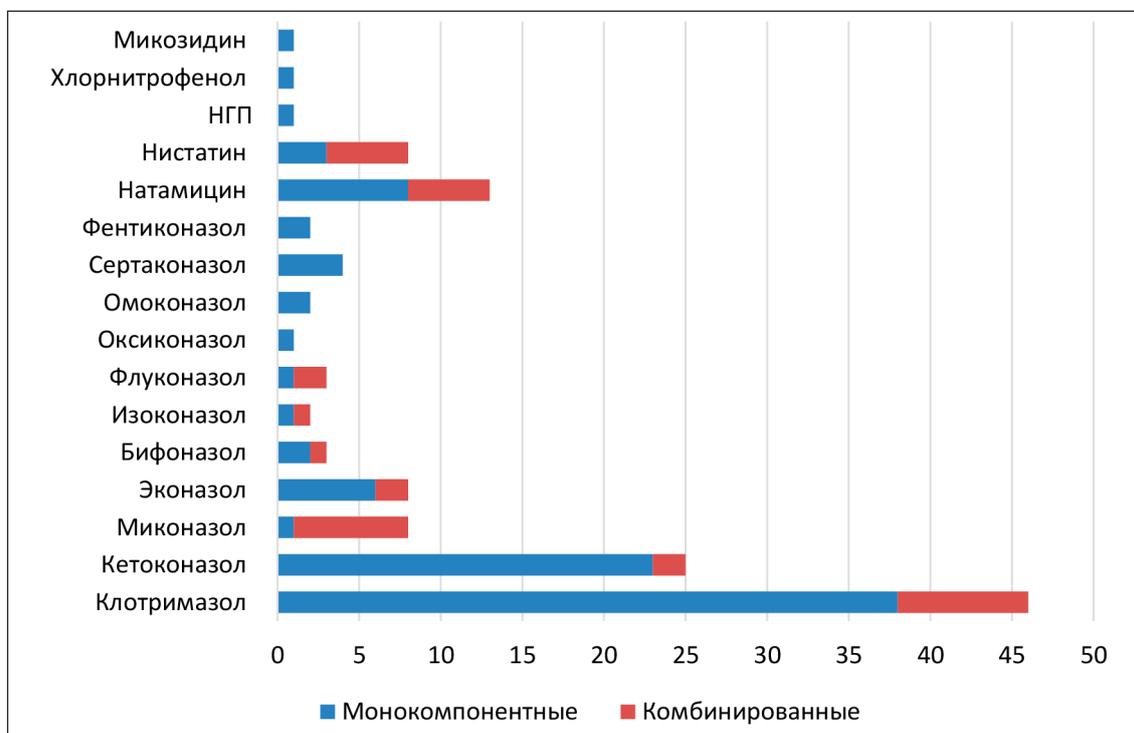


Рис. 5. Распределение ЛП по компонентному составу и составу ППП

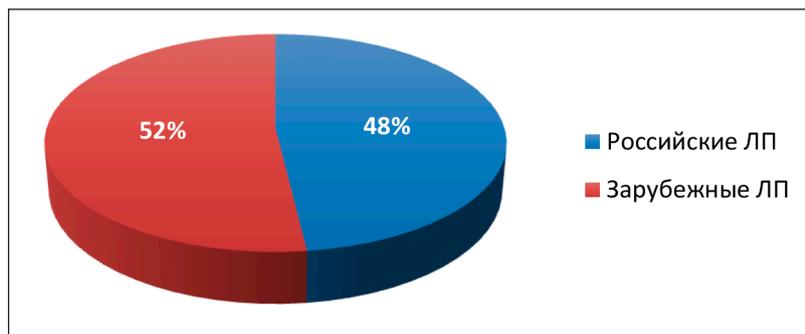


Рис. 6. Распределение ЛП по производителям

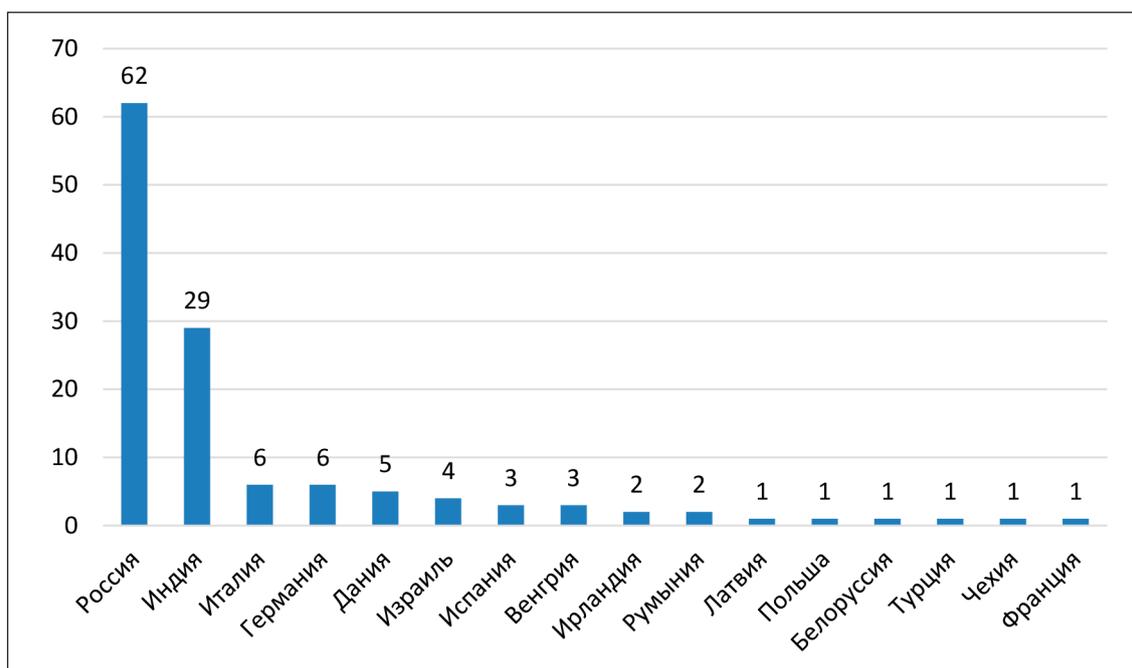


Рис. 7. Распределение ЛП по странам-производителям

Распределение ЛП российских и зарубежных производителей показано на рисунке 6.

Среди всех ППП в настоящее время преобладают зарубежные средства. Ассортимент ППП для наружного применения производит порядка 29 российских фармацевтических предприятий, лидирующие позиции занимают такие фармацевтические колоссы, как химико-фармацевтический комбинат АО «АКРИХИН» (11,3% от всего ассортимента ЛП), ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» (9,7%) и АО «Муромский приборостроительный завод» (9,7%). Среди зарубежных фармацевтических фирм, чья продукция разрешена на территории Российской Федерации, представлено значительное число стран, подавляющее число которых составляют европейские произво-

дители (рис. 7), при этом 46,8% ППП производят фармацевтические компании Индии.

Заключение

ППП являются важнейшей частью фармацевтического рынка, обеспечивая терапевтический сегмент для применения в медицинской и ветеринарной практике в обеспечении домашних и сельскохозяйственных животных терапией первой линии при крайне распространенных, опасных и сложно излечиваемых микотических поверхностных поражениях кожи и слизистых оболочек. Актуализация маркетингового ассортимента ППП на фармацевтическом рынке страны позволила отметить недостаточную содержательность ассортимента, связанную с отсутствием на рынке газообразных ЛФ и наиболее удобной в исполь-

зовании с животными жидкой лекарственной формы – спрея. Среди действующих веществ ППП в основном рынок насыщен средствами – производными имидазола. Лидирующую позицию занимают препараты клотримазола и кетоконазола. В комбинированных препаратах преобладают такие ППП, как нистатин и миконазол, однако доля комбинированных препаратов значительно ниже монокомпонентных. По-прежнему на рынке преобладают препараты зарубежных фармацевтических производителей, среди которых лидером является Индия. Очевидна необходимость увеличения комбинированных ППП и средств российских производителей.

Список литературы

1. Osman M., Kasir D., Rafei R., Kassem I.I., Ismail M.B., Omari K.E., Dabboussi F., Cazer C., Papon N., Bouchara J.-P., Hamze M. Trends in the epidemiology of dermatophytosis in the Middle East and North Africa region // *Int J Dermatol*. 2022. № 61(8). P. 935-968. DOI:10.1111/IJD.15967.
2. Seyedmousavi S., de M.G. Bosco S., de Hoog S., Ebel F., Elad D., Gomes R.R., Jacobsen I.D., Jensen H.E., Martel A., Mignon B., Pasmans F., Piecková E., Rodrigues A.M., Singh K., Vicente V.A., Wibbelt G., Wiederhold N.P., Guillot J. Fungal infections in animals: a patchwork of different situations // *Medical Mycology*. 2018. № 56. P. 165-187. DOI: 10.1093/MMY/MYX104.
3. Strickland A.B., Shi M. Mechanisms of fungal dissemination // *Review Cell Mol Life Sciences*. 2021. № 78(7). P. 3219-3238. DOI: 10.1007/C00018-020-03736-3.
4. Thomson P., González C., Blank O., Ramirez V., Del Rio C., Santibanez S., Penaet P. Sporotrichosis Outbreak Due to *Sporothrix brasiliensis* in Domestic Cats in Magallanes, Chile: A One-Health-Approach Study // *Case Reports J Fungi (Basel)*. 2023. № 9(2). P. 226. DOI: 10.3390/JOF9020226.
5. Герунова Л.К., Герунов В.И., Корнейчук Д.В. Профилактика микотоксикозов в животноводстве // *Вестник ОмГАУ*. 2018. № 3 (31). С. 36-43.
6. Campoy S., Adrio J.L. Antifungals // *Biochem Pharmacol*. 2017. №1(133). P. 86-96. DOI: 10.1016/J.BCP.2016.11.019.
7. Sahoo A.K., Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review // *Indian Dermatol Online J*. 2016. № 7(2). P. 77-86. DOI: 10.4103/2229-5178.178099.
8. Dworecka-Kaszak B., Biegańska M.J., Dąbrowska I. Occurrence of various pathogenic and opportunistic fungi in skin diseases of domestic animals: a retrospective study // *BMC Veterinary*. 2020. № 16. P. 248. DOI: 10.1186/s12917-020-02460-x.
9. Огрызко Е.В., Шевченко А.Г., Иванова М.А. Динамика заболеваемости дерматофитиями в Российской Федерации за 2005-2020 гг. // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2023. № 69(3). С. 3.
10. Hay R. Therapy of Skin, Hair and Nail Fungal Infections // *J Fungi (Basel)*. 2018. Vol. 20. Is. 4(3). P. 99. DOI: 10.3390/JOF4030099.
11. Воробьева Н.В., Ахметова Т.А., Нягматуллина В.Р., Айгишева Д.Г. Изучение ассортимента ветеринарных растворов для наружного применения // *Ветеринарный врач*. 2022. № 3. С. 33-39.
12. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения: 26.04.2024).
13. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» [Электронный ресурс]. URL: <https://www.vidal.ru/> (дата обращения: 26.04.2024).
14. Kienko L., Hrystenko V., Iakovleva L., Bobrytska L. Marketing analysis of the assortment of drugs for the treatment of herpes viral diseases at the pharmaceutical market of Ukraine // *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 3. P. 70-76. DOI: 10.21303/2504-5679.2020.001285.
15. Егорова Е.А., Шейхмамбетова Л.Н., Бекирова Э.Ю. Маркетинговый анализ ассортимента противогрибковых препаратов для местного применения на фармацевтическом рынке Российской Федерации // *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2021. № 8(1). С. 7-13.