

Сергеев Ю. В.  
Шпигель Б. И.  
Сергеев А. Ю.

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ МИКОЗОВ

Москва  
«Медицина для всех»  
2003

УДК 616.596-002  
ББК 55.8  
С 32

Рецензент: профессор, академик МАИ *В.М. Леценко*  
руководитель Московского городского микологического центра.

С32 Фармакотерапия микозов/Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю.  
— М.: Медицина для всех, 2003. — 200 стр.

ISBN 5-93649-012-2

Настоящее руководство посвящено фармакотерапии грибковых инфекций человека. Дана классификация, описаны механизмы действия, фармакокинетика, побочное действие современных антимикотиков. Раскрыта проблема устойчивости возбудителей микозов. Сформулированы принципы эффективной и безопасной фармакотерапии микозов. Представлено описание противогрибковых лекарственных препаратов, применяющихся в настоящее время. Отдельные главы посвящены системным и местным антимикотикам. Подробные рекомендации по терапии микозов даны согласно классификации МКБ-10, что облегчит работу практических врачей. Впервые представлены данные о фармакоэкономике, состоянии рынка антимикотиков в России, оценка затрат на лечение грибковых инфекций, освещена проблема генериков и др. Книга содержит указатель синонимов и названий противогрибковых препаратов, зарегистрированных и используемых в России, а также указатель лекарственных форм и дозировок.

Издание предназначено для врачей дерматовенерологов, гинекологов, терапевтов, клинических микробиологов и микологов, врачей других клинических специальностей и общей практики, фармацевтов, аспирантов, клинических ординаторов и интернов, преподавателей и студентов медицинских ВУЗов.

УДК 616.596-002  
ББК 55.8

*Издано в Российской Федерации в рамках программы  
Национальной академии микологии*

Все права на данное издание принадлежат издательству «Медицина для всех» и коллективу авторов.

Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде  
части или целого издания не могут быть осуществлены без разрешения издательства.

ISBN 5-93649-012-2

© «Медицина для всех», 2003

© Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю., 2003

## Содержание

<b>Введение .....</b>	<b>11</b>
<b>Глава 1. АНТИМИКОТИКИ: СТРОЕНИЕ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ПРИЧИНЫ УСТОЙЧИВОСТИ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ.....</b>	<b>13</b>
1.1 Происхождение и химическая структура антимикотиков.....	13
1.2 Механизмы действия антимикотиков.....	15
Фунгистатические и фунгицидные эффекты .....	15
Классификация антимикотиков по механизму действия .....	16
1.3 Устойчивость к антимикотикам и ее виды.....	19
Исходная устойчивость.....	19
Приобретенная устойчивость .....	20
Уровни устойчивости .....	20
1.4 Механизмы устойчивости на примере биосинтеза эргостерина.....	21
Стадии биосинтеза эргостерина как мишени для антимикотиков .....	23
Механизмы устойчивости на клеточном уровне.....	23
Нарушения доставки и выведения .....	23
Модификация мишени .....	24
Другие механизмы адаптации .....	24
1.5 Особенности фармакокинетики системных антимикотиков .....	25
1.6 Причины побочного действия антимикотиков .....	26
<b>Глава 2. ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ МИКОЗОВ .....</b>	<b>28</b>
2.1 Этиология инфекции .....	28
2.2 Форма заболевания.....	29
2.3 Безопасность лечения .....	31
2.4 Взаимодействие препаратов.....	32
2.5 Особенности терапии глубоких микозов.....	33
2.6 Устойчивость к антимикотикам в клинике и определение чувствительности.....	37
<b>Глава 3. ФАРМАКОЭКОНОМИКА СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ ТЕРАПИИ.....</b>	<b>40</b>
3.1 Антимикотики – важный сегмент современного фармацевтического рынка .....	42
3.2 Состояние рынка антимикотиков в России.....	43
3.3 Фармакоэпидемиология и востребованность противогрибковых препаратов .....	44
3.4 Оценка затрат на лечение грибковых инфекций .....	47
3.5 Генерики противогрибковых препаратов в России: достижения и проблемы.....	50
3.6 Перспективы рынка противогрибковых средств.....	53

<b>Глава 4. СОВРЕМЕННЫЕ СИСТЕМНЫЕ АНТИМИКОТИКИ</b> .....	55
<b>4.1 Амфотерицин В</b> .....	55
Химическое строение .....	55
Механизм действия.....	55
Спектр действия.....	56
Устойчивость к препарату.....	56
Фармакокинетика .....	56
Показания к применению.....	57
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	57
Лекарственные формы.....	57
Способ назначения и дозировка.....	58
Побочное действие .....	61
Лабораторный мониторинг.....	62
Взаимодействие препаратов.....	63
<b>4.2 Липидные формы амфотерицина В</b> .....	63
Строение липидассоциированных форм .....	64
Особенности механизма действия .....	65
Особенности фармакокинетики .....	65
Показания к применению.....	66
Лекарственные формы.....	67
Способ назначения и дозировка.....	68
Побочное действие .....	69
<b>4.3 Флуконазол</b> .....	69
Химическое строение .....	69
Механизм действия.....	69
Спектр действия.....	70
Устойчивость к препарату.....	70
Фармакокинетика .....	71
Показания к применению.....	71
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	72
Лекарственные формы.....	72
Способ назначения и дозировка.....	73
Побочное действие .....	74
Взаимодействие препаратов.....	74
<b>4.4 Итраконазол</b> .....	74
Химическое строение .....	74
Механизм действия.....	74
Спектр действия.....	75
Устойчивость к препарату.....	75
Фармакокинетика .....	75
Показания к применению.....	76
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	76

Лекарственные формы.....	76
Способ назначения и дозировка.....	77
Побочное действие .....	77
Взаимодействие препаратов.....	78
<b>4.5 Кетоконазол .....</b>	<b>78</b>
Химическое строение .....	78
Механизм действия .....	78
Спектр действия .....	79
Устойчивость к препарату.....	79
Фармакокинетика .....	79
Показания к применению.....	80
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	80
Лекарственные формы.....	81
Способ назначения и дозировка.....	81
Побочное действие .....	81
Взаимодействие препаратов.....	82
<b>4.6 Тербинафин .....</b>	<b>82</b>
Химическое строение .....	83
Механизм действия.....	83
Спектр действия.....	83
Устойчивость к препарату.....	84
Фармакокинетика .....	84
Показания к применению.....	85
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	85
Лекарственные формы.....	85
Способ назначения и дозировка.....	86
Побочное действие .....	86
Взаимодействие препаратов.....	87
<b>4.7 Гризеофульвин .....</b>	<b>87</b>
Химическое строение .....	87
Механизм действия.....	87
Спектр действия.....	88
Устойчивость к препарату.....	88
Фармакокинетика .....	88
Показания к применению.....	89
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	89
Лекарственные формы.....	89
Способ назначения и дозировка.....	90
Побочное действие .....	90
Взаимодействие препаратов .....	90
<b>4.8 Каспофунгин .....</b>	<b>90</b>
Химическое строение .....	91

Механизм действия.....	91
Спектр действия.....	91
Устойчивость к препарату.....	92
Фармакокинетика .....	92
Показания к применению.....	92
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	92
Лекарственные формы.....	92
Способ назначения и дозировка.....	93
Побочное действие .....	94
Взаимодействие препаратов.....	94
<b>Глава 5. СОВРЕМЕННЫЕ МЕСТНЫЕ АНТИМИКОТИКИ.....</b>	<b>95</b>
<i>ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ .....</i>	<i>95</i>
<b>5.1 Нистатин.....</b>	<b>95</b>
Химическое строение .....	95
Механизм действия.....	95
Спектр действия.....	96
Устойчивость к препарату.....	96
Фармакокинетика .....	96
Показания к применению.....	96
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	96
Лекарственные формы.....	96
Способ назначения и дозировка.....	98
Побочное действие .....	99
Особые указания .....	99
<b>5.2 Леворин.....</b>	<b>99</b>
Механизм действия.....	99
Показания к применению.....	99
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	99
Лекарственные формы.....	99
Способ назначения .....	100
<b>5.3 Амфотерицин В .....</b>	<b>101</b>
Показания к применению.....	101
Лекарственные формы.....	101
Способ назначения .....	101
<b>5.4 Натамицин .....</b>	<b>101</b>
Химическое строение .....	101
Механизм действия .....	102
Показания к применению.....	102
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	102
Лекарственные формы.....	102
Способ назначения .....	103

<b>ПРОИЗВОДНЫЕ АЗОЛОВ .....</b>	<b>104</b>
<b>5.5 Бифоназол .....</b>	<b>104</b>
Химическое строение .....	104
Механизм действия.....	104
Показания к применению.....	104
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	105
Лекарственные формы.....	105
Способ назначения .....	106
<b>5.6 Изоконазол.....</b>	<b>106</b>
Химическое строение .....	106
Механизм действия.....	106
Показания к применению.....	107
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	107
Лекарственные формы.....	107
Способ назначения .....	107
<b>5.7 Кетоконазол .....</b>	<b>108</b>
Показания к применению.....	108
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	108
Лекарственные формы.....	108
Способ назначения .....	109
Особые указания .....	109
<b>5.8 Клотримазол .....</b>	<b>109</b>
Химическое строение .....	109
Механизм действия.....	110
Показания к применению.....	110
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	110
Лекарственные формы.....	110
Способ назначения .....	113
Особые указания .....	113
<b>5.9 Миконазол.....</b>	<b>114</b>
Химическое строение .....	114
Механизм действия.....	114
Показания к применению.....	114
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	114
Лекарственные формы.....	114
Способ назначения .....	115
Особые указания .....	116
<b>5.10 Оксиконазол.....</b>	<b>116</b>
Химическое строение .....	116
Механизм действия.....	117
Показания к применению.....	117
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	117

Лекарственные формы.....	117
Способ назначения .....	117
Особые указания .....	117
<b>5.11 Омоконазол.....</b>	<b>117</b>
Химическое строение .....	117
Механизм действия.....	118
Спектр действия .....	118
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	118
Показания к применению.....	118
Лекарственные формы.....	118
Способ назначения .....	119
Особые указания .....	119
<b>5.12 Эконазол .....</b>	<b>119</b>
Химическое строение .....	119
Механизм действия.....	119
Показания к применению.....	119
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	120
Лекарственные формы.....	120
Способ назначения .....	121
Особые указания .....	121
<i><b>ДРУГИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ .....</b></i>	<i><b>121</b></i>
<b>5.13 Нафтифин .....</b>	<b>121</b>
Химическое строение .....	121
Механизм действия.....	121
Показания к применению.....	122
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	122
Лекарственные формы.....	122
Способ назначения .....	122
Особые указания .....	122
<b>5.14 Тербинафин .....</b>	<b>123</b>
Показания к применению.....	123
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	123
Лекарственные формы.....	123
Способ назначения .....	124
Особые указания .....	124
<b>5.15 Циклопирокс .....</b>	<b>124</b>
Химическое строение .....	124
Механизм действия.....	124
Показания к применению.....	125
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	125
Лекарственные формы.....	125
Способ назначения .....	126



Особые указания .....	126
<b>5.16 Аморолфин .....</b>	<b>126</b>
Химическое строение .....	126
Механизм действия.....	126
Показания к применению.....	127
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	127
Лекарственные формы.....	127
Способ назначения .....	128
Особые указания .....	128
<b>5.17 Хлорнитрофенол.....</b>	<b>128</b>
Химическое строение .....	128
Показания к применению.....	128
Нозологическая классификация (МКБ-10).....	129
Лекарственные формы.....	129
Способ назначения .....	129
Особые указания .....	129
<b>Глава 6. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ МИКОЗОВ .....</b>	<b>130</b>
<b>В35. Дерматофития.....</b>	<b>130</b>
В35.0 Дерматофитии волосистой части головы и области бороды .....	130
В35.1 Дерматофитии ногтей.....	132
В35.2 Дерматофитии кистей .....	134
В35.3 Дерматофитии стоп .....	135
В35.5 Черепитчатый микоз .....	137
В35.6 Паховая дерматофития .....	137
<b>В36. Другие поверхностные микозы.....</b>	<b>137</b>
В36.0 Разноцветный лишай .....	137
В36.1 Tinea nigra .....	138
В36.2 Белая пьедра.....	138
В36.3 Черная пьедра .....	139
В36.8 Плесневые онихомикозы .....	139
<b>В37. Кандидоз .....</b>	<b>139</b>
В37.0 Кандидоз полости рта и глотки.....	139
В37.1 Кандидоз легких и бронхов .....	142
В37.2 Кандидоз кожи и ногтей .....	143
В37.3 Вульвовагинальный кандидоз.....	146
В37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций .....	150
В37.5 Кандидный менингит .....	152
В37.6 Кандидный эндокардит и перикардит.....	152
В37.7 Кандидная септицемия .....	152
В37.8 Кандидоз других локализаций .....	156
<b>В38. Кокцидиоидоз .....</b>	<b>158</b>
<b>В39. Гистоплазмоз.....</b>	<b>160</b>

<b>В40. Бластомикоз.....</b>	<b>161</b>
<b>В41. Паракокцидиоидоз .....</b>	<b>163</b>
<b>В42. Споротрихоз .....</b>	<b>163</b>
<b>В43. Хромомикоз.....</b>	<b>165</b>
В43.0 Хромомикоз .....	165
В43.2 Феогифомикоз подкожный (феогифомикотическая киста).....	166
<b>В44. Аспергиллез .....</b>	<b>167</b>
В44.0 Инвазивный аспергиллез легких.....	167
В44.1 Другие формы аспергиллеза легких.....	168
В44.2 Аспергиллез придаточных пазух носа .....	171
В44.7. Диссеминированный аспергиллез.....	172
В44.8. Другие формы аспергиллеза .....	173
<b>В45. Криптококкоз.....</b>	<b>174</b>
<b>В46. Мукороз.....</b>	<b>177</b>
В46.0. Мукороз легких.....	178
В46.1. Риноцеребральный мукороз.....	178
<b>В47. Мицетома .....</b>	<b>179</b>
В47.0. Истинная мицетома.....	180
В47.1. Актиномицетома.....	180
<b>В48. Другие микозы, не классифицированные в прочих рубриках.....</b>	<b>180</b>
В48.0. Болезнь Лобо .....	180
В48.1. Риноспоридиоз.....	181
В48.2. Псевдаллешериоз .....	181
В48.4. Пенициллиоз эндемический.....	181
<b>Приложение 1. Указатель синонимов противогрибковых средств.....</b>	<b>182</b>
<b>Приложение 2. Указатель лекарственных форм противогрибковых средств ..</b>	<b>184</b>

## Введение

Число противогрибковых средств, состоящих на вооружении врачей, постоянно пополняется. Сейчас оно включает около 10 системных и десятки местных препаратов.

Однако в начале прошлого века для лечения грибковых инфекций можно было воспользоваться только йодидом калия, а из местных средств — только антисептиками, многие из которых (жидкость Кастеллани и др.) были созданы лишь позднее. Ситуация не менялась до середины XX века, когда появился гризеофульвин для лечения дерматофитии. Его внедрение в практику дерматологов повлияло на изменение взглядов на характер терапии дерматомикозов и онихомикозов. Акцент в их лечении стал постепенно смещаться в сторону системной терапии, но местная терапия оставалась все же основным методом лечения. Часть методов наружной терапии, в наши дни представляющиеся несостоятельными (эпиляция, удаление ногтей и др.) стали медленно уступать комбинированной терапии с использованием гризеофульвина.

Создание и внедрение амфотерицина В — первого системного антимикотика для лечения глубоких микозов совпало с накоплением знаний о глубокой и оппортунистической грибковой инфекции и ее актуализации на фоне развивающихся методов иммуносупрессивной и цитостатической терапии. Амфотерицин В стал и остается основой системной терапии большинства глубоких микозов. Практически одновременно был разработан нистатин, один из наиболее широко применяемых антимикотиков для лечения поверхностных форм кандидоза, особенно врачами-терапевтами после антибиотикотерапии. Однако эти препараты отличались существенными недостатками: первый токсичностью, а второй — практически ничтожной абсорбцией в кишечнике.

Следующим достижением в терапии микозов стало создание целого класса системных и местных антимикотиков — производных имидазола, которых мы относим к препаратам 2 поколения. Миконазол для парентерального введения, а затем и таблетки кетоконазола внесли значительный вклад в терапию ряда глубоких микозов, кандидозов и дерматофитий. Однако, если внедрение антимикотиков 3 поколения привело к выходу системных имидазолов из употребления, то местные имидазолы в самых разных лекарственных формах успешно используются и в настоящее время.

Внедрение противогрибковых средств 3 поколения — триазолов (итраконазол, флуконазол) и тербинафина можно справедливо назвать причиной настоящей революции в терапии микозов. Впервые стало возможно безопасное лечение и профилактика ряда глубоких микозов и, что не менее важно, — лечение дерматомикозов и онихомикозов в короткие сроки. Разработка прогрессивных схем системной терапии препаратами 3 поколения сделала лечение инфекций кожи широко доступным. Только теперь основой лечения дерматофитии стала системная терапия. Параллельно внедрению этих средств в клиническое обращение поступили новые лекарственные формы местных антимикотиков: аэрозоли, шампуни и лаки для ногтей.

Следующее поколение антимикотиков включает в себя новые триазолы, поступившие в клиническую практику (вориконазол) или ожидающие внедрения (позаконазол, равуконазол), а также липидные формы полиеновых антибиотиков («амбизом», «ниотран»). К новому поколению можно отнести препараты принципиально новых классов и механизмов действия, в частности — эхинокандины, из которых каспофунгин внедрен в клиническую практику. Эти средства, по-видимому, станут очередным этапом совершенствования терапии микозов в ближайшие годы. В настоящее время средства разных поколений сосуществуют в практике лечащих врачей. Почти каждое из них по-прежнему может найти применение в зависимости от тяжести и особенностей инфекции, возможностей врача, медицинского учреждения или пациента.

В задачи настоящего руководства входит ознакомление лечащих врачей с противогрибковыми лекарственными препаратами, доступными в настоящее время в России. Постоянно меняющееся положение на фармацевтическом рынке страны приводит к появлению все новых аналогов имеющихся антимикотиков, новых лекарственных форм. Реже появляются препараты с новыми действующими веществами. Некоторые препараты и их формы, широко применявшиеся в терапевтической практике, в настоящее время стали недоступны. В то же время, богатое разнообразие — более 100 наименований и более 20 лекарственных форм — имеющихся противогрибковых препаратов позволяют российским врачам выбирать нужное средство соответственно природе и форме грибковой инфекции. Мы надеемся, что настоящее руководство поможет сделать правильный выбор.

## Глава 1

# АНТИМИКОТИКИ: СТРОЕНИЕ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ПРИЧИНЫ УСТОЙЧИВОСТИ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

В настоящее время в разных странах используются десятки противогрибковых средств, относящиеся к разным химическим производным и имеющие разные механизмы действия. Более десяти препаратов проходит стадии разработки, внедряются антимикотики с совершенно новыми принципами действия.

### 1.1 Происхождение и химическая структура антимикотиков

Группируя противогрибковые препараты, большинство авторов учитывает два главных признака:

1) химическая структура препарата. Это наиболее удобный принцип классификации. Строение вещества определяет его механизм действия, а также возможные побочные эффекты. Наглядным примером родственных веществ, обладающих принципиально одинаковым механизмом действия (первично фунгистатический эффект за счет угнетения 14- $\alpha$  деметилазы ланостерина) и сходными побочными эффектами (взаимодействие с системой микросомальных ферментов печени), являются препараты из группы азолов.

2) способ назначения препарата: системный или местный/наружный. Под системными препаратами мы понимаем те, которые попадают в системное кровообращение и с кровью доставляются к пораженным тканям. К системному назначению стоит отнести и введение под оболочки мозга.

Местные препараты наносятся на пораженную кожу, волосы, ногти и слизистые оболочки. Те вещества, которые назначаются внутрь, но не всасываются в кишечнике и, следовательно, не попадают в кровь, по существу, являются местными (некоторые полиеновые антибиотики, производные имидазола). Высокоэффективные местные антимикотики не применяются в системной терапии из-за низкой биологической доступности или вследствие побочных/токсических эффектов.

Кроме того, местные препараты принято делить на специфические и неспецифические. К специфическим противогрибковым средствам относятся те вещества, которые действуют на возбудитель — клетку гриба, причем их действие является избирательным (только или преимущественно на грибы). Следует различать термины «препараты для лечения грибковых инфекций» и «противогрибковые препараты»: первое определение шире и содержит под собой второе. В настоящей главе и в предлагаемой ниже классификации речь будет идти только о специфических препаратах.

По источнику получения все противогрибковые препараты можно делить на две группы: выделенные из различных микроорганизмов продукты жизнедеятельности, у которых была открыта противогрибковая активность — антибиотики, или их синтетические/полусинтетические аналоги и производные; и синтезированные вещества, изначально полученные химическим путем — хи-

миотерапевтические средства. Последние, в свою очередь, некоторыми авторами делятся на синтезированные специально для лечения микозов (азолы, аморолфин), и на те, противогрибковая активность которых была открыта позднее (аллиламины, флуцитозин).

В нашей классификации (табл. 1-1) мы относим все препараты к определенным группам, исходя из химической структуры веществ, определяющей механизм их действия. Прочими, не классифицируемыми, препаратами мы назвали те вещества, механизм действия которых неизвестен.

Таблица 1-1.

**Классификация современных противогрибковых средств**

	Химическая группа		Системные препараты	Только местные препараты
Антибиотики	Гризаны		Гризеофульвин	
	Полиены-макролиды		Амфотерицин В* Нистатин*	Леворин Натамицин
	Полипептиды-кандины		Каспофунгин	
Химioterapevтические препараты	Производные пиримидина		Флуцитозин**	
	Группа азолов	Производные имидазола	Миконазол** Кетоконазол	Бифоназол Клотримазол Изоконазол Оксиконазол Омоконазол Эконазол Другие **
		Производные триазола	Флуконазол Итраконазол Вориконазол	Терконазол** Флутримазол**
	Аллиламины		Тербинафин	Нафтифин Бутенафин**
	Тиокарбаматы			Толнафат*** Толциклат***
	Морфолины			Аморолфин
	Производные гидроксипиридона			Циклопирокс
	Прочие препараты:		Калия йодид	Декамин Нитрофунгин Галопрогин** Ундециленовая кислота***

\* имеется или разрабатывается липосомальная форма

\*\* препараты, не зарегистрированные в России

\*\*\* в настоящее время не поставляется/не производится

Некоторые из указанных системных препаратов используются и в местной терапии.

Указаны только препараты, внедренные в клиническую практику

## 1.2 Механизмы действия антимикотиков

Знание механизма действия современных антимикотиков важно, в частности, для понимания причин и типов устойчивости к ним возбудителей микозов, а также побочного и токсического действия.

### *Фунгистатические и фунгицидные эффекты*

Эффект, создаваемый действием противогрибковых средств, может быть фунгицидным, приводящим к гибели клеток, или фунгистатическим, когда останавливается образование новых клеток грибов. Количественными показателями активности препарата являются величины МИС (МПК, минимальная подавляющая концентрация) и МФС (МФК, минимальная фунгицидная концентрация). Если МПК и МФК приблизительно одинаковы, препарат считают первично (преимущественно) фунгицидным.

Те антимикотики, для которых велика разница между МПК и МФК, называются первично фунгистатическими. Под действием этих препаратов также происходит гибель клеток, но при определенных условиях: или на протяжении известного периода времени, или при повышении концентрации.

Механизмы действия современных антимикотиков, обеспечивающие фунгистатические и фунгицидные эффекты, изучены не полностью. Сегодня с уверенностью можно судить только о наиболее общих, групповых механизмах действия тех или иных классов противогрибковых средств. Помимо этих общих механизмов каждый из препаратов может обладать своими, дополнительными способами противогрибкового действия. Иногда «индивидуальные» механизмы действия препарата оказываются значительнее групповых.

Фунгистатические эффекты достигаются, в частности, когда препарат останавливает процессы синтеза, направленные на построение биоматериала новых клеток, образуемых при размножении. По такому механизму действует большинство современных противогрибковых средств — ингибиторы синтеза эргостерина. Иной механизм фунгистатического действия имеется у гризеофульвина. Этот препарат останавливает сам процесс размножения, связываясь с микротрубочками веретена деления и останавливая митоз.

Фунгицидные эффекты достигаются, когда препарат разрушает имеющиеся структуры или останавливает процессы, поддерживающие основные жизненные функции грибковой клетки. Чаще всего это происходит за счет разрушения мембраны. Такой механизм является основным для полиеновых антибиотиков и может дополнять фунгистатическое действие некоторых ингибиторов синтеза эргостерина.

Причину гибели грибов под действием фунгистатического препарата видят в том, что при высоких концентрациях этого препарата или через определенное время в клетках грибов возникает нехватка веществ, идущих на восстановление и обновление жизненно необходимых структур, или накапливаются токсические побочные продукты метаболизма.

Количество мишеней в клетке гриба, взаимодействуя с которыми антимикотики обеспечивают фунгистатический или фунгицидный эффект, ограничено. Это связано с тем, что клетки и грибов, и животных являются эукариотическими по строению со многими одинаковыми или родственными компонентами.

Особенностями строения клеток грибов являются клеточная стенка, отсутствующая у животных, и состав клеточной мембраны, включающей не холестерин, как у животных и человека, а эргостерин. Эти субстраты (компоненты клеточной стенки и эргостерин) являются основными специфическими мишенями для действия современных противогрибковых средств.

При изучении некоторых из современных антимикотиков было установлено, что мишенью для них служат те же структуры, что имеются и в организме человека. Причиной того, что эти средства повреждают только грибковые структуры, считают наличие у грибов транспортных систем, доставляющих препарат к конечным мишеням. В клетках человека таких транспортных систем нет, поэтому они находятся в относительной безопасности.

### *Классификация антимикотиков по механизму действия*

Ниже представлена общая схема предполагаемых механизмов действия используемых в настоящее время и перспективных противогрибковых средств, поражающих как специфичные, так и неспецифичные для грибов мишени.

**А. Препараты, повреждающие внешние оболочки клеток грибов — клеточную стенку и мембрану.** Конечные мишени действия являются специфичными для грибов. К таким препаратам относят следующие.

1. Препараты, нарушающие строение клеточной мембраны грибов за счет взаимодействия с эргостерином (непосредственно или путем подавления его образования).

Молекулы эргостерина, взаимодействуя с фосфолипидами мембраны, обеспечивают ее стабильность. Снижение количества эргостерина в мембране грибов приводит к нарушению ее проницаемости, снижению или утрате ее роли как барьера, отграничивающего клетку от внешней среды, и к повреждению всех метаболических процессов, происходящих на мембране.

По характеру взаимодействия с эргостерином выделяют следующие.

1.1. Препараты, непосредственно взаимодействующие с эргостерином. К ним относятся полиеновые макролидные антибиотики — амфотерицин В, нистатин, натамицин, микофептин и другие. Они необратимо связываются со стеринами мембраны, нарушая ее проницаемость. Из-за повреждения барьерной функции мембраны теряется градиент протонов и поэтому расстраивается работа мембранной АТФазы, обеспечивающей энергией многие метаболические процессы. Образование мелких пор в мембране под действием полиеновых антибиотиков приводит к потере внутриклеточных компонентов, а также позволяет проникновение внутрь разных токсических веществ. Все эти явления обеспечивают преимущественно фунгицидное действие полиеновых антибиотиков.



1.2. Препараты, нарушающие синтез эргостерина на одной или нескольких его стадиях. К ним относятся следующие классы антимикотиков: азолы, аллиламины, тиокарбаматы и морфолины. Они подавляют синтез эргостерина — сложный многоступенчатый процесс, включающий ряд ферментных систем (табл. 1-2). Препараты связываются с отдельными звеньями в цепи биосинтеза эргостерина: ферментами 14 $\alpha$ -деметилазой ланостерина (азолы), эпоксидазой сквалена (аллиламины и тиокарбаматы) или  $\Delta_{14}$ -редуктазой и  $\Delta_7$ - $\Delta_8$ -изомеразой (морфолины). В результате снижается содержание эргостерина, идущего на построение новых клеточных мембран.

В зависимости от способа подавления синтеза, то есть от фермента-мишени, каждая из перечисленных групп препаратов может обладать своим, дополнительным к общему групповому, механизмом действия. Чаще всего это связано с накоплением токсичных побочных продуктов разорванной биосинтетической цепи: сквалена (как при действии аллиламинов) или игностерина, эргоста — 8, 14, 24 (28) — триенола (при действии морфолинов), возможно и C14 — метилированных стеринов (при действии азолов). Такие побочные продукты могут встраиваться в клеточную мембрану, но поскольку они, в отличие от эргостерина, не удовлетворяют стерической конформации, пригодной для стабилизации мембраны, их присутствие в мембране приводит к ее повреждению. Эти и некоторые другие «индивидуальные» эффекты ряда представителей ингибиторов эргостерина обеспечивают их фунгицидное действие, помимо общего для группы 1.2 фунгистатического.

2. Препараты, нарушающие синтез сфинголипидов мембраны. Мишенью действия служит специфичная для грибов синтаза инозитол-фосфоцерамида. Представителями данного класса веществ являются антибиотики ауребазидин А, гальбонолиды, хафрефунгин.

3. Препараты, нарушающие строение клеточной стенки за счет взаимодействия с ее компонентами.

Специфическими компонентами клеточной стенки грибов являются глюкан и хитин. Сегодня известны вещества — противогрибковые антибиотики, подавляющие синтез глюкана и хитина. Соответственно конечной мишени, выделяют следующие.

3.1. Препараты, нарушающие синтез хитина. К ним относят полиоксины и никкомицины, противогрибковые антибиотики. Эти вещества подавляют активность хитин-синтазы, что приводит к снижению содержания хитина, идущего на построение новой клеточной стенки. Оказываемый эффект является фунгистатическим, поскольку хитин-синтаза работает только в фазе роста, вырабатывая материал для новых клеток. Кроме полиоксинов и никкомицинов подавлять активность хитин-синтазы могут ингибиторы синтеза эргостерина, так как этот фермент связан с клеточной мембраной гриба.

- 3.2. Препараты, нарушающие синтез глюкана. К ним относят противогрибковые антибиотики эхинокандины и папулакандины, подавляющие активность  $\beta$ -1, 3-глюкан-синтазы. Все эти средства, как правило, обладают довольно узким спектром действия, поскольку глюкан формирует клеточные стенки преимущественно у дрожжевых грибов, в частности у *Candida spp.* Оказываемое действие является фунгистатическим. Единственным препаратом этого класса, уже внедренным в практику, является каспофунгин («кансидас»).
- Б. Препараты, действующие на внутриклеточные процессы (размножение, синтез белков, нуклеиновых кислот и других важных веществ).** Конечные мишени действия этих средств не являются специфичными, находясь во всех эукариотических клетках, а избирательность противогрибкового действия объясняется, как правило, наличием особых транспортных систем, находящихся только в клетках грибов. Соответственно мишеням, такие вещества делят следующим образом.
1. Препараты, нарушающие синтез нуклеиновых кислот. К таковым относится антиметаболит флуцитозин. В клетке гриба флуцитозин превращается в 5-фторурацил, известный цитостатик. Являясь структурным аналогом урацила, 5-фторурацил встраивается в РНК грибов, подавляя процесс синтеза белка на рибосомах. Другим механизмом действия 5-фторурацила является подавление активности тимидилат-синтазы, приводящее к остановке синтеза ДНК. Поскольку образование нуклеиновых кислот и белка требуется для образования новых клеток при размножении, эффект флуцитозина является преимущественно фунгистатическим. Но при действии на дрожжевые грибы флуцитозин оказывает выраженный фунгицидный эффект. Это объясняют тем, что в клетках некоторых грибов (в частности, дрожжевых) происходит феномен несбалансированного роста: подавление синтеза ДНК и белка происходит не одновременно, и внутри клетки, готовящейся к делению, накапливаются избыточно большие количества белка.
  2. Препараты, нарушающие синтез белков. К ним, в частности, относятся перспективные препараты класса сордаринов: антибиотики, производные грибов *Sordaria*, *Penicillium* и *Graphium*. Сордарины подавляют биосинтез белков, стабилизируя комплекс между фактором удлинения (элонгации, EF2) 2 и рибосомой. Специфическое действие объясняется особенностями не транспорта, а самой мишени. Другим ингибитором белкового синтеза является антибиотик цис-пентацин, циклическая бета-аминокислота. Одним из механизмов действия производных данного класса является угнетение изолейцин-тРНК синтазы. Кроме того, цис-пентацин и его аналоги нарушают транспорт аминокислот. К перспективным препаратам с родственным механизмом действия относится также азоксибациллин.
  3. Препараты, непосредственно останавливающие процесс размножения. К таковым относится противогрибковый антибиотик гризеофульвин, нарушаю-

щий агрегацию микротрубочек веретена деления и останавливающий митоз на стадии метафазы. Таким образом, гризеофульвин оказывает фунгистатическое действие. Фунгицидный эффект гризеофульвина объясняют тем, что он может нарушать сборку микротрубочек цитоплазмы, ответственных за внутриклеточный транспорт и поддержание структуры клетки гриба.

Перечень мишеней для действия антимикотиков и список потенциальных противогрибковых средств постоянно пополняются. К ним в настоящее время причисляют ингибиторы транспорта электронов, топоизомеразы и другие соединения.

### 1.3 Устойчивость к антимикотикам и ее виды

Устойчивость к противогрибковому препарату можно определить, как неспособность этого препарата эффективно останавливать рост определенного штамма гриба. Показателем устойчивости является повышенная МПК для данного штамма, то есть МПК, существенно превышающая плазменные концентрации препарата. Значение устойчивости к препарату заключается в его неспособности остановить инфекционное заболевание, связанное с размножением гриба в организме человека. Поэтому при определении устойчивости действительную ценность имеют только те повышенные результаты определения МПК, которые сочетаются с отсутствием эффекта от лечения.

Устойчивость грибов может быть исходной, существующей с начала лечения (воздействия препарата), или приобретенной, развивающейся во время лечения.

#### *Исходная устойчивость*

Исходная устойчивость является, как правило, видовой характеристикой, или встречается у части штаммов вида, остальные штаммы которого чувствительны к препарату. Устойчивость целых этиологических групп грибов (например, дерматофитов к амфотерицину, Mucorales к азолам) является проблемой спектра действия препаратов. Среди известных в наши дни причин изначальной устойчивости, можно выделить две наиболее общих — отсутствие взаимодействия препарата с мишенью и выживание гриба под действием препарата.

Строение клеток у разных грибов может отличаться настолько, что некоторые из них вообще не имеют специфических мишеней для действия противогрибковых препаратов. Так, например, у *Cryptococcus neoformans* нет фермента глюкан-синтазы, который подавляется противогрибковыми антибиотиками-кандинами. Отсутствие фунгицидного действия флуцитозина на *Aspergillus spp.* обусловлено, как полагают, одновременно протекающими процессами синтеза ДНК и белков у этих грибов.

Иной механизм неэффективности препарата заключается в его неспособности достигнуть конечной мишени. До того, как подействовать на субстраты,

тимидилат-синтазу и РНК, флуцитозину необходимо пройти длинную цепь превращений, производимых ферментными системами гриба. Исходная слабость или отсутствие хотя бы одного звена этой цепи предопределяет устойчивость. Причину узкого спектра действия гризеофульвина также предполагают в существовании особой транспортной системы, имеющейся только у дерматофитов.

### **Приобретенная устойчивость**

Этот вид устойчивости развивается во время лечения препаратом у штаммов, изначально чувствительных к нему. Причиной приобретенной устойчивости являются мутации грибов, приводящие к появлению и отбору штаммов с необычно высокой МПК. От приобретенной устойчивости следует отличать селекцию изначально устойчивых штаммов грибов, при заражении сразу несколькими, и чувствительными, и устойчивыми штаммами.

Случаи возникновения устойчивости *in vitro* описаны для каждого из известных в наши дни противогрибковых препаратов. Однако клинически значимые случаи приобретенной устойчивости, сочетающейся с неудачным лечением микоза, чаще осложняют применение флуцитозина и флуконазола. Поэтому механизмы, приводящие к развитию устойчивости, наиболее полно описаны именно для этих препаратов. Встречающиеся на практике случаи приобретенной устойчивости происходят, как правило, у грибов, располагающих энергозависимыми системами, контролирующими поступление препарата внутрь клетки. Длинная цепь транспортировки и превращений флуцитозина в клетке гриба предопределяет частое возникновение устойчивости к нему.

Развитию приобретенной устойчивости способствует длительное лечение. Много случаев наблюдается у больных СПИДом, долгое время получающих азолы (в частности, флуконазол) в малых дозах в качестве профилактической или поддерживающей терапии. Перекрестная устойчивость к азолам, основе пероральной терапии микозов, существенно осложняет подход к ведению больного.

В связи с частым развитием устойчивости к флуцитозину этот препарат больше не назначают отдельно, а только в комбинации с амфотерицином или другими средствами. При лечении в комбинации с амфотерицином случаи устойчивости к флуцитозину очень редки. Это объясняют тем, что амфотерицин способствует проникновению флуцитозина внутрь клеток, и тем, что фунгицидное действие амфотерицина не позволяет отбор устойчивых штаммов.

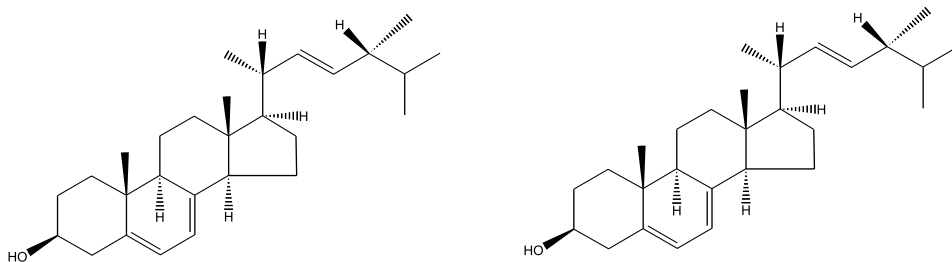
### **Уровни устойчивости**

Устойчивость к противогрибковым препаратам может проявляться на разных уровнях. Разные виды одного рода и штаммы одного вида неодинаково чувствительны к каждому из антимикотиков. На родовом уровне развитие устойчивости заключается в селекции более резистентного вида при одновременной инфекции или колонизации сразу несколькими видами. На уровне вида может происходить сохранение более устойчивых штаммов или, за счет мутаций, образование новых штаммов с их последующей селекцией. Вари-

большая чувствительность проявляется и на популяционном уровне, среди колоний одного штамма. За счет выраженной изменчивости часть возбудителей (по крайней мере, *C. albicans*) способна к существенной смене фенотипа клеток и колоний.

## 1.4 Механизмы устойчивости на примере биосинтеза эргостерина

По механизму действия большинство антимикотиков направлено против эргостерина, компонента клеточной мембраны грибов. Эргостерин считается одним из важнейших компонентов клеточной мембраны грибов, по структуре и функции он сопоставим с холестерином человека (рис.1). Наибольшее клиническое значение в настоящее время имеют исходная и приобретенная устойчивость к препаратам — ингибиторам синтеза эргостерина.



**Рисунок 1.** Эргостерин и холестерин.

Примечание. Слева: эргостерин,  $C_{28}H_{44}O$  ([22E]-эргоста-5,7,22-триен-3 $\beta$ -ол; справа: холестерин,  $C_{27}H_{46}O$  (холест-5-ен-3 $\beta$ -ол).

Эргостерин обеспечивает целостность и текучесть мембраны, ее барьерную функцию и деятельность ассоциированных с мембраной ферментов. Снижение удельного веса эргостерина приводит к фунгистатическому эффекту, поскольку эргостерин требуется как для построения мембран дочерней клетки, так и для работы связанных с мембраной материнских ферментов (например, хитин-синтазы), которые образуют материал новых клеток. Значительная нехватка эргостерина или его разрушение при непосредственной связи с противогрибковыми препаратами приводят к фунгицидному эффекту из-за дестабилизации мембраны, нарушения градиента ионов и, в конечном счете, образования пор в мембране и потери компонентов цитоплазмы.

Наибольшее число современных противогрибковых препаратов относится к ингибиторам биосинтеза эргостерина. Это сложный многоступенчатый, катализируемый многими ферментами процесс, при котором из ацетил-КоА через ряд промежуточных стадий образуется эргостерин. В настоящее время описано большинство генов дрожжей, кодирующих ферменты биосинтеза эргосте-

рина (табл. 1-2). Часть этих генов выделена и картирована и для *S. albicans*: это HCS1, ERG1, 7-9 и др.; остальные описаны только у *Saccharomyces cerevisiae*. Многие из ферментов биосинтетической цепи принадлежат к семейству цитохрома P450.

Таблица 1-2

**Ферменты биосинтеза эргостерина и кодирующие их гены у дрожжей**

Стадия биосинтеза		Фермент	Ген	
Ацетил-КоА	⇒	Ацетоацетил-КоА	Ацетоацетил-КоА-тиолаза	ERG10
Ацетоацетил-КоА	⇒	ГМГ-КоА	ГМГ-КоА-синтаза	HCS1
ГМГ-КоА	⇒	Мевалонат	ГМГ-КоА-редуктаза	HMG1 HMG2
Мевалонат	⇒	Фосфомевалонат	Мевалонат-киназа	ERG12
Фосфомевалонат	⇒	Дифосфомевалонат	Фосфомевалонат-киназа	ERG8
Дифосфомевалонат	⇒	Изопентенилдифосфат	Дифосфомевалонат-декарбоксилаза	ERG19
Изопентенилдифосфат	⇒ ↺	Диметилаллилдифосфат	Диметилаллилдифосфат-изомераза	IDI1
Диметилаллилдифосфат	⇒ ↺	Геранилдифосфат	Фарнезилдифосфат-синтетаза	ERG20
Геранилдифосфат	⇒	Фарнезилдифосфат	Фарнезилдифосфат-синтетаза	ERG20
Фарнезилдифосфат	⇒	Сквален	Сквален-синтетаза	ERG9
Сквален	⇒	2,3-оксидосквален	Сквален-эпоксидаза	ERG1
2,3-оксидосквален	⇒	Ланостерин	Ланостерин-синтетаза	ERG7
Ланостерин	⇒	4,14-диметилэргостатриенол	C <sub>14</sub> α-деметиلاза ланостерина	ERG11
4,14-диметилэргостатриенол	⇒	4,14 диметилзимостерин	C <sub>14</sub> Δ редуктаза	ERG24
4,14-диметилзимостерин	⇒	Зимостерин	C4 деметилирующие ферменты	ERG25 ERGX,Y
Зимостерин	⇒	Фекостерин	C <sub>24</sub> метилтрансфераза	ERG6
Фекостерин	⇒	Эпистерин	C <sub>8-7</sub> Δ изомераза	ERG2
Эпистерин	⇒	22,23-дигидроэргостерин	C <sub>5</sub> и C <sub>22</sub> десатуразы	ERG3 ERG5
22,23-дигидроэргостерин	⇒	Эргостерин	C <sub>24</sub> редуктаза	ERG4

Истощение клеточных резервов эргостерина обуславливает преимущественно фунгистатическое действие ингибиторов его биосинтеза. Дополнительным, но подчас более значимым является эффект образования промежуточных и побочных продуктов стеринового биосинтеза. Некоторые из этих продуктов, например сквален, являются токсичными для грибковой клетки и оказывают фунгицидное действие.

### ***Стадии биосинтеза эргостерина как мишени для антимикотиков***

Разные антимикотики взаимодействуют с ферментами, катализирующими различные стадии биосинтетической цепи. Аллиламины с помощью нафталенсодержащего центра своих молекул не конкурентно подавляют эпоксидазу сквалена. Такое же действие предполагается и для тиокарбаматов. Азолы взаимодействуют с зависимым от цитохрома P450 ферментом C<sub>14</sub>α-деметилазой ланостерина. Связываясь с железом гема за счет азота своих колец, азольные препараты затрудняют востребование кислорода, необходимого для деметилирования ланостерина. Кроме того, второй атом азота этих препаратов (см. их формулы в приложении В) может непосредственно взаимодействовать с апопротеином C<sub>14</sub>α-деметилазы. Допускается влияние азолов на другие стадии биосинтеза, например на фермент C<sub>22</sub> десатуразу, и другие эффекты для отдельных представителей класса азолов. Морфолины угнетают биосинтез сразу на двух стадиях — C<sub>14</sub>Δ редуктазы и C<sub>7,8</sub>Δ изомеразы.

### ***Механизмы устойчивости на клеточном уровне***

Для того чтобы ингибиторы эргостеринового синтеза оказывали свое действие, необходимо их проникновение внутрь грибковой клетки, накопление там в достаточной концентрации, перемещение к микросомам, на которых расположены ферменты-мишени и связь с этими ферментами. Соответственно, в развитии устойчивости могут быть задействованы механизмы снижения концентрации препарата в клетке за счет сокращения его поступления или наоборот, усиленного выведения из клетки, разрушение или химическая модификация препарата на его пути к мишени, нарушенное взаимодействие с мишенью за счет ее видоизменения или исчезновения. Кроме того, существуют адаптационные механизмы, при которых количество ферментов-мишеней возрастает до такой степени, что препарата для связи с ними не хватает, а также запасные пути метаболизма (например, у флуцитозина). Ниже будут рассмотрены некоторые из этих механизмов.

### ***Нарушения доставки и выведения***

Механизмы устойчивости за счет сокращенного поступления препаратов в клетку изучены недостаточно, поскольку неизвестны сами способы поступления. Есть свидетельства в пользу того, что это насыщаемый и энергозависимый процесс, хотя бы на ранних стадиях. Начавшееся изменение концентраций эргостерина мембраны может оказывать влияние на последующее пассивное поступление в клетку препаратов — ингибиторов эргостерина. Доказано, что амфотерицин и разные ингибиторы синтеза эргостерина способствуют накоплению

кетоконазола. Допускается как улучшение притока препарата за счет повышения проницаемости мембраны, так и ухудшение за счет снижения ее текучести.

Более подробно изучены механизмы усиления оттока препарата из клетки, что приводит к резкому снижению его концентрации. Описаны насосные механизмы (помпы), общие для многих эукариот. Насосы, расположенные на мембране, выводят из клетки токсичные для нее вещества, в т. ч. циклогексимид, метотрексат, а для грибов — и антимикотики. Для работы насосных систем требуется энергия. У разных эукариот, и среди них — у дрожжей и *S. albicans* имеются два типа таких насосов-переносчиков, использующих разные источники энергии. Современные исследования доказывают корреляцию повышенной экспрессии разных генов, кодирующих молекулы белков-переносчиков с развитием устойчивости к противогрибковым препаратам. По результатам проведенных исследований оказывается, что активность переносчиков коррелирует с перекрестной устойчивостью к разным азолам, а также аллиламинам и морфолинам, т. е. практически всем ингибиторам синтеза эргостерина.

Нарушение доставки препарата к мишени: химическая модификация или разрушение после его поступления в клетку не характерны для развития устойчивости к ингибиторам синтеза эргостерина.

### **Модификация мишени**

Изменения мишени — ферментов биосинтетической цепи эргостерина в последнее время рассматриваются как один из весьма вероятных механизмов устойчивости. Мутации генов, кодирующих ферменты-мишени, могут обуславливать исчезновение этих ферментов и их функций. Тем самым как бы воспроизводится действие препарата. Вместе с развитием устойчивости штаммы-мутанты утрачивают и часть физиологических и патогенных способностей, в частности способность образовывать гифы.

Изучены мутации, приводящие к смене конформации ланостерин-деметилазы, фермента-мишени для азольных препаратов. Они приводят к смене конформации активного центра ферментов-мишеней, препятствуют их распознаванию и связи с противогрибковыми препаратами и тем самым — к устойчивости.

### **Другие механизмы адаптации**

К адаптационным механизмам, позволяющим клетке гриба приспособиться к неблагоприятным метаболическим последствиям, вызванным действием антимикотика, можно отнести повышенное образование фермента-мишени. Причиной этого могут служить повышенная экспрессия и амплификация соответствующих генов. Подобные механизмы описаны для гена ERG11, что коррелирует с развитием устойчивости.

К другому адаптационному механизму относят мутации генов и изменения ферментов эргостериновой цепи, не служащих мишенями для препаратов-ингибиторов. Токсическое действие промежуточных продуктов эргостерина может зависеть от работы следующих после нарушенного звеньев цепи, в частности от конечных звеньев, кодируемых генами ERG2 и ERG3. Мутации этих генов



и выпадение функции соответствующих ферментов предотвращают токсическое действие антимикотиков и сопровождаются развитием устойчивости.

Все перечисленные выше механизмы являются лишь немногими известными сегодня, установленными экспериментально и не доказанными, но вероятными причинами устойчивости к противогрибковым препаратам. При этом допускается устойчивость, обусловленная не отдельными, а сразу несколькими механизмами из приведенных.

## 1.5 Особенности фармакокинетики системных антимикотиков

Существующие лекарственные формы современных антимикотиков предполагают два пути проникновения препаратов в кровь — per os, со всасыванием в кишечнике, или непосредственно при внутривенном введении (табл. 1-3).

Таблица 1-3

Пути введения системных антимикотиков

Препарат*	Внутривенное введение	Введение внутрь
Амфотерицин В	+	-
Флуконазол	+	Капсулы, суспензия
Итраконазол	**	Капсулы, суспензия
Кетоконазол	-	Таблетки
Тербинафин	-	Таблетки
Гризеофульвин	-	Таблетки

\* зарегистрированные лекарственные формы

\*\* формы, находящиеся в разработке

На всасывание препарата и на распределение его в организме во многом оказывает влияние растворимость. Так, только два системных антимикотика: флуконазол и флуцитозин — являются водорастворимыми, и поэтому быстро и почти полностью всасываются, а в крови существуют преимущественно в свободной форме. Последнее обуславливает хорошее распределение в жидких средах организма: содержание этих препаратов в ликворе приближается к плазменной концентрации. Флуконазол весьма слабо метаболизируется печенью и выводится почками, в основном в неизменном виде, поэтому при снижении клубочковой фильтрации его выведение замедляется, и доза препарата при этом должна быть снижена.

Остальные препараты не растворимы в воде и являются липофильными. Из них амфотерицин совсем не всасывается в кишечнике, а кетоконазол, итраконазол, тербинафин и гризеофульвин всасываются не полностью. Абсорбция этих жирорастворимых препаратов улучшается при приеме с жирной пищей. Итраконазол и кетоконазол хорошо всасываются в кислой среде, поэтому у больных с ахлоргидрией абсорбция может оказаться сниженной. Из препаратов этой группы лучше всех всасывается тербинафин.

Липофильные препараты в крови находятся преимущественно в несвободной, связанной с белками плазмы, форме. Поэтому их содержание в разных жидких средах организма, в том числе в спинномозговой, незначительно.

Формы амфотерицина, предназначенные для парентерального применения и не проникающие через гематоэнцефалический барьер, в некоторых случаях вводят непосредственно под оболочку головного или спинного мозга (интратекально).

Липофильные препараты хорошо накапливаются в тканях, особенно богатых липидами, в частности в печени, селезенке, жировой ткани, в каждом сале. Это свойство, а также кератофильность (способность связываться с кератином эпидермиса) используется в лечении микозов кожи. Жировая ткань служит депо для липофильных препаратов: в ней они концентрируются и из нее медленно высвобождаются в кровь.

Интенсивной биотрансформации в печени подвергаются все липофильные препараты (хотя метаболиты амфотерицина пока не обнаружены). Быстрый метаболизм кетоконазола, итраконазола и тербинафина с эффектом первого прохождения через печень, может существенно снижать их концентрации. За редкими исключениями, образующиеся метаболиты не активны. Биотрансформация, происходящая при участии микросомальных ферментов печени, ускоряется препаратами — индукторами этих ферментов (например, рифампицином и дифенином). Выведение липофильных препаратов происходит с калом (особенно для производных азола) и мочой (амфотерицин, тербинафин), в виде метаболитов и реже в неизменной форме.

## **1.6 Причины побочного действия антимикотиков**

Трудности в разработке новых противогрибковых средств заключаются, в частности, и в том, что грибы являются такими же организмами-эукариотами, как человек. Ядро и органеллы грибковых клеток устроены так же, как у представителей царства животных, ферментные системы грибов во многом схожи с человеческими. Даже если мишенью для действия препарата становится субстрат, отсутствующий в клетках человека, не удастся избежать влияния того же препарата на родственные структуры в организме человека, что проявляется побочными и токсическими эффектами.

Сгруппировать противогрибковые средства на основе избирательности их действия, обуславливающей безопасность применения, можно следующим образом.

I. Препараты, действующие на специфичную для грибов мишень. Такая мишень должна иметься в клетке гриба и отсутствовать в организме человека.

В строгом смысле, из применяемых сегодня антимикотиков специфичными являются только ингибиторы синтеза глюкана и хитина клеточной стенки грибов, например эхинокандины (каспофунгин), поскольку человеческие клетки не имеют клеточной стенки.

II. Препараты, действующие на мишень, общую для клеток эукариот. Имея мишень и в организме человека, эти средства должны располагать способом «не задеть» ее. Можно привести два таких способа.

1. Чувствительность (сродство) грибкового субстрата к противогрибковому препарату оказывается значительно выше, чем чувствительность субстрата в организме человека.

Общей для клеток эукариот структурой являются стерины клеточной мембраны. Однако у животных и человека мембрана содержит холестерин, у грибов — эргостерин. Полиеновые антибиотики связываются со стеринами, «пробивая бреши» в клеточной мембране. В клинической практике используются только те полиеновые антибиотики, сродство которых к эргостерину значительно выше, чем к холестерину, например амфотерицин В. Но даже самая большая разница в чувствительности у амфотерицина не позволяет избежать тяжелых токсических эффектов при использовании его стандартной формы. Безопасность использования амфотерицина В обеспечивают липид-ассоциированные формы.

Примером разницы в чувствительности являются препараты, угнетающие синтез эргостерина: азолы и алиламины. Азолы, подавляющие активность деметилазы ланостерина, зависимость от системы цитохрома Р450, могут действовать на ту же систему и в организме человека. Разница в сродстве этих препаратов к человеческому и грибковому субстратам ощутима: наиболее выражено селективное действие у относительно безопасного флуконазола, слабо выражено у кетоконазола, подавляющего синтез стероидных гормонов и оказывающего гепатотоксическое действие. Тербинафин, относительно мало токсичный препарат, действует на эпоксидазу сквалена, имеющуюся и в организме человека. Но сродство препарата к человеческому ферменту незначительно.

Помимо разницы в чувствительности важных для клеток грибов и человека субстратов предполагается защитное влияние многочисленных изоферментов в организме человека, которые «отвлекают» на себя потенциально токсичный препарат, возможно из-за своей более высокой, чем у защищаемого фермента, чувствительности.

2. При общем субстрате и, возможно, одинаковом сродстве препарат достигает мишени только в клетках грибов.

Отличным примером такой избирательности является флуцитозин, или 5-фторцитозин. Он относится к классу антиметаболитов, как и его «родственники» 5-фторурацил и цитарабин, и был разработан как противоопухолевое средство. Однако фермент цитозин-деаминаза, превращающий флуцитозин в активное токсическое вещество 5-фторурацил, имеется только или преимущественно в клетках грибов, поэтому флуцитозин не оказывает выраженного цитотоксического действия в организме человека.

Наличие специальной транспортной системы грибов предполагается и для относительно безопасного гризеофульвина, связывающегося с микротрубочками веретена деления эукариот.

Выше мы привели основные, на наш взгляд, механизмы облигатных токсических эффектов, непосредственно связанные с механизмами действия препаратов. Такие побочные эффекты, как анафилактические и постинъекционные реакции, токсидермии и прочие, характерные для отдельных препаратов, здесь не рассматриваются.

## Глава 2 ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ МИКОЗОВ

Набор противогрибковых средств, эффективных и используемых при глубоких микозах, в наши дни ограничен. В России их пока всего пять — амфотерицин, липосомальный амфотерицин, флуконазол, итраконазол и кетоконазол, в последнее время к ним присоединился каспифунгин. Ожидает внедрения вориконазол. Эти препараты имеют разные спектр действия, особенности фармакокинетики, побочные и токсические действия. Располагая сведениями о любом из этих препаратов, врач может судить, годится ли этот препарат для лечения диагностированного им заболевания.

Общие принципы этиотропного лечения глубоких микозов сводятся к тому, чтобы назначаемый препарат соответствовал этиологии инфекции и форме заболевания, т. е. пораженному органу. При этом желательно избежать серьезных побочных и токсических эффектов, а также взаимодействия с другими одновременно назначаемыми препаратами (табл. 2-1).

Таблица 2-1

**Принципы этиотропной терапии глубоких микозов**

Общие принципы		Средства их соблюдения
<b>эффективность</b>	Соответствие препарата этиологии инфекции	Знание этиологии инфекции <ul style="list-style-type: none"> <li>• Идентификация возбудителя до уровня вида</li> <li>• Определение чувствительности к препарату</li> </ul> Знание спектра действия препарата и показаний к его назначению
	Соответствие препарата форме заболевания	Знание фармакокинетики препарата <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рациональный путь введения</li> <li>• Распределение препарата в пораженном органе</li> <li>• Время создания эффективной концентрации</li> </ul>
<b>безопасность</b>	Предотвращение тяжелых побочных и токсических эффектов	Знание побочных и токсических эффектов препарата <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сопоставление выгоды и риска лечения</li> <li>• Выявление противопоказаний</li> <li>• Подбор адекватной дозы</li> </ul> Контроль лечения <ul style="list-style-type: none"> <li>• Регулярное обследование</li> <li>• Корректирующая терапия</li> </ul>
	Предотвращение нежелательного взаимодействия препаратов	Знание взаимодействия и совместимости препарата <ul style="list-style-type: none"> <li>• Исключение несовместимых препаратов</li> <li>• Коррекция дозы и режима назначения</li> </ul>

### 2.1 Этиология инфекции

Точное знание этиологии глубокого микоза предопределяет эффективность лечения. Каждый из 6 имеющихся в распоряжении современного врача препаратов обладает ограниченным спектром действия и достаточно серьезными побочными и токсическими эффектами. Незнание точной видовой этиологии инфекции в расчете на повышение дозы недопустимо. В практике врачей принято

назначать амфотерицин при микозе не полностью установленной этиологии. Это оправдано, поскольку амфотерицин отличается самым широким спектром действия. Но при этом нельзя забывать о видах, зачастую устойчивых к амфотерицину, например *Trichosporon beigellii*, *Pseudallescheria boydii* или *Candida lusitanae*. То же можно сказать и о флуконазоле, иногда назначаемом как средство профилактики или эмпирической терапии.

Таким образом, перед началом лечения необходимо получить подробные сведения об этиологии инфекции. К сожалению, это не всегда удается, поскольку для определения вида нужно получить культуру гриба, а состояние больного не позволяет ждать.

Знание этиологии включает не только вид возбудителя, но и его чувствительность к противогрибковым препаратам. Чувствительность определяют в двух случаях: во-первых, когда сомневаются в эффективности назначаемого препарата, и, во-вторых, когда лечение оказывается неэффективным.

До начала лечения чувствительность определяют редко. Определять чувствительность к амфотерицину обычно не требуется. Это следует делать при редких плесневых микозах — гиалогифомикозах и феогифомикозах. Определять чувствительность к флуконазолу рекомендуется при глубоком и диссеминированном кандидозе, особенно вызванном не-*albicans* видами. Определение чувствительности рекомендуется проводить по одному из стандартизированных и проверенных протоколов, например NCCLS M27-P.

Если проводимое лечение оказывается неэффективным, несмотря на соответствие этиологии и рекомендованным показаниям, проводят определение чувствительности возбудителя ко всем препаратам и подбирают препарат по результатам исследования или в соответствии с рекомендациями по лечению микоза этой этиологии.

## 2.2 Форма заболевания

Форма заболевания определяется пораженным органом или органами, а также тяжестью течения и риском для жизни больного. В зависимости от этих показателей выбирают тот препарат, который способен достигнуть пораженного органа и накопиться там в достаточной концентрации. Конечно, при этом препарат должен соответствовать этиологии инфекции.

В качестве примера можно привести грибковые менингиты. Хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер только флуконазол и флуцитозин, поэтому данные препараты используют при грибковых менингитах самой разной этиологии, обычно добавляя их к амфотерицину. То же относится и к поражениям других полостей, содержащих биологические жидкости (плевральной, внутрисуставной), поскольку эти гидрофильные препараты равномерно распределяются в биологических жидкостях.

Стандартный амфотерицин В и миконазол плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому их иногда приходится вводить под оболочки мозга. Но одна из липидассоциированных форм амфотерицина, липосомальный

«Амбиозом», из-за малого размера частиц и высокой плазменной концентрации хорошо проникает в ликвор и другие жидкие среды организма. Липосомальный амфотерицин рекомендуется к применению при грибковых менингитах.

Липофильные препараты, такие как итраконазол или кетоконазол, в плазме находятся в связанном с белками виде. Они накапливаются в тканях и органах, богатых жировой тканью, например, в печени, селезенке и легких. Особенно хорошо проникают в ткани липидассоциированные препараты амфотерицина ABCD и ABLC из-за крупного размера частиц и возможного транспорта макрофагами. Перечисленные препараты рекомендуется назначать при поражениях паренхиматозных органов.

Тяжесть течения инфекции и состояния, угрожающие жизни больного, заставляют выбирать те препараты, которые очень быстро достигают пораженного органа, т. е. инъекционные формы. При диссеминированных микозах, быстро прогрессирующих и угрожающих жизни больного, назначают амфотерицин, наращивая его концентрацию по быстрой схеме. Амфотерицин предпочтителен не только из-за широкого спектра действия и внутривенного пути введения. Это преимущественно фунгицидный препарат, оказывающий действие сразу после его доставки к пораженным тканям.

При хроническом течении инфекции и формах, не угрожающих жизни больного, можно назначать препараты внутрь (итраконазол, флуконазол, кетоконазол). При этом следует помнить, что липофильные итраконазол и кетоконазол всасываются не полностью и у ряда больных всасывание может идти очень плохо. Если назначение препаратов внутрь не позволяет создать эффективные концентрации в плазме, используют парентеральные формы этих же препаратов или заменяют их другими (табл. 2-2).

В некоторых случаях приходится учитывать не только путь введения, но и пути выведения препарата из организма. Например, при кандидозе мочевых путей следует назначать флуконазол, который выводится почками в неизменном виде и накапливается в моче.

Таблица 2-2

**Выбор препарата в зависимости от формы инфекции**

Форма инфекции	Препараты выбора*
Менингиты и абсцессы мозга	Флуконазол Флуцитозин в комбинации с амфотерицином Липосомальный амфотерицин
Септицемия и кардиты	Амфотерицин Липосомальный амфотерицин Флуцитозин
Поражения легких, печени и селезенки при диссеминированной инфекции	Липидные формы амфотерицина Итраконазол
Нефриты и абсцессы почек	Амфотерицин Флуконазол
Поражения кишечника	Амфотерицин Флуконазол

\* если эти препараты соответствуют этиологии.

## 2.3 Безопасность лечения

Выше уже говорилось о том, что лечение системными противогрибковыми препаратами нередко сопровождается риском развития тяжелых побочных и токсических эффектов (табл. 2-3). Применение амфотерицина, главного средства терапии глубоких микозов, изначально сопряжено с высоким риском токсических эффектов. Менее токсичные препараты приходится назначать в больших дозах и на продолжительные сроки, что также сопряжено с высоким риском.

Перед началом лечения следует убедиться, стоит назначать препарат при данной форме инфекции, или можно обойтись менее опасными средствами. Например, при кандидозе пищеварительного тракта и нижних мочевыводящих путей не нужно назначать системные препараты, не убедившись в бесполезности местных средств.

Все же при большинстве глубоких микозов токсичные системные препараты, и особенно амфотерицин, необходимы. Нередко тяжесть заболевания и состояние больного заставляют забыть о токсичности препарата. В аннотациях к амфотерицину вы не найдете сведений о его применении у беременных, поскольку этот препарат назначают по строгим показаниям в случаях, когда относительные противопоказания не учитываются. Единственным противопоказанием к назначению амфотерицина является почечная недостаточность.

Токсическое действие препаратов зависит от их дозы. В большинстве случаев сразу назначают эффективные, но потенциально токсичные дозы, уменьшая их при регрессе заболевания. Особенности фармакокинетики препаратов влияют на выбор дозы. К примеру, амфотерицин накапливается в организме, и при его назначении следует учитывать не только суточную дозу (не более 1,5 мг/кг), но и общую курсовую дозу (желательно не более 2-3 г). Флуцитозин и флуконазол выводятся почками в неизмененном виде, поэтому при сниженной клубочковой фильтрации их дозу снижают, ориентируясь по клиренсу креатинина. При назначении флуцитозина с амфотерицином снижают дозу каждого из препаратов.

Токсичность противогрибковых препаратов вынуждает к постоянному контролю проводимого лечения. Помимо регулярного клинического обследования приходится не менее раза в неделю проводить общий анализ крови (для амфотерицина, флуцитозина и миконазола), определять уровни ферментов печени (для всех азольных препаратов), креатинина (для амфотерицина, флуцитозина и флуконазола). Контрольные исследования выполняются до начала лечения и несколько раз после него.

Использование заведомо токсичных противогрибковых средств должно быть обеспечено средствами корригирующей терапии, что позволяет ослабить тяжесть токсического действия. Назначая амфотерицин, дают водно-солевую нагрузку, высокие дозы итраконазола и кетоконазола рекомендуется давать под прикрытием таких препаратов, как эссенциале-форте. Кроме того, стараются

снизить дозу или изменить режим назначения препарата. Например, амфотерицин можно назначать через день, итраконазол и кетоконазол — по схемам прерывистой терапии. Но снижение дозы возможно только при стабильном состоянии больного или разрешении болезни.

Таблица 2-3

**Токсические эффекты системных противогрибковых средств**

Препарат	Токсический эффект	Токсические дозы	Средства предотвращения
Амфотерицин	Повреждение почек Анемия Нейропатия Острые анафилактические и постинфузионные реакции	Выше 1 мг / кг Курсовая доза выше 3 г	Пробная доза Премедикация Прерывистая схема дозирования Водно-солевая нагрузка
Флуконазол	Гепатотоксичность	Обычные дозы при длительном лечении	Прерывистая схема дозирования Гепатопротекторы
Итраконазол	Гепатотоксичность Гипокортицизм	От 600 мг Нет при обычных дозах	Гепатопротекторы
Кетоконазол	Гепатотоксичность Гипокортицизм	Выше 400 мг	Гепатопротекторы Не назначать на длительное время

## 2.4 Взаимодействие препаратов

Большинство глубоких микозов является оппортунистическими инфекциями, развивающимися на фоне тяжелых заболеваний и состояний. Эти состояния, а также вызванные инфекцией расстройства жизненно важных функций организма требуют лекарственной терапии. Поэтому, приступая к лечению глубокого микоза, врач встречается с необходимостью назначения сразу очень многих препаратов.

Взаимодействия системных противогрибковых средств с другими препаратами могут приводить и к снижению эффективности лечения, и к повышению риска и утяжелению токсических эффектов (табл. 2-4).

Снижение концентрации противогрибкового средства может происходить за счет снижения всасывания (при назначении итраконазола и кетоконазола вместе с антацидами и другими средствами, снижающими кислотность желудочного сока) или за счет ускоренного выведения (при назначении любого из азолов с индукторами печеночных ферментов фенитоином и рифампицином). Падение концентрации ведет к снижению эффективности лечения.

Повышение концентрации приводит к увеличению риска токсических эффектов. Например, препараты, замедляющие биотрансформацию в печени, приводят к повышению концентрации и более медленному выведению азолов. Препараты, снижающие клубочковую фильтрацию, замедляют выведение флуцитозина и флуконазола.



Кроме того, сами азольные препараты могут задерживать метаболизм других лекарственных средств, поэтому их не назначают, например, вместе с некоторыми антигистаминными средствами.

Следует учитывать также и родственные (однонаправленные) токсические эффекты совместно назначаемых препаратов. Так, флуцитозин не рекомендуется назначать вместе с цитостатиками, а амфотерицин — с аминогликозидами.

Чтобы избежать токсического действия и обеспечить эффективное лечение микоза при совместном назначении разных препаратов, некоторые из них приходится исключать или заменять. Кроме того, можно изменить режим назначения так, чтобы прием лекарств приходился на разное время. Снижение или повышение концентрации, не связанное с токсическими эффектами, корректируется изменением дозировки.

Таблица 2-4

**Лекарственные взаимодействия системных противогрибковых средств**

<b>Противогрибковый препарат</b>	<b>Несовместимые с ним препараты</b>	<b>Токсический эффект</b>
Амфотерицин	Аминогликозидные антибиотики и другие нефротоксичные препараты Кортикостероиды и препараты наперстянки	Почечная недостаточность (усугубляют нефротоксичность) Аритмия на фоне гипокалиемии
Флуконазол	Цизаприд (холиномиметик)	Судороги
Итраконазол Кетоконазол	Астемизол и терфенадин (антигистаминные препараты) Цизаприд (холиномиметик) Мидазолам и триазолам (анксиолитики)	Аритмия Судороги Угнетение функций ЦНС

## 2.5 Особенности терапии глубоких микозов

### Профилактическое лечение

Профилактическое (превентивное) лечение, т. е. лекарственная профилактика глубоких микозов, в особенности кандидоза, проводится предрасположенным пациентам для предотвращения действительной или ожидаемой колонизации условно-патогенными грибами.

Задача профилактического лечения — устранение потенциального источника инфекции на слизистых оболочках кишечника, полости рта или гениталий, дыхательных путей. Тем самым предотвращается возможность инфекции при воздействии сильного предрасполагающего фактора (иммунодефицит, нейтропения, другое тяжелое состояние). Кроме того, профилактическое по характеру лечение назначают больным и без ожидаемого воздействия таких факторов: для восстановления баланса микрофлоры, например после массивной терапии антибактериальными антибиотиками.

Для предотвращения кандидной гиперколонизации слизистых оболочек можно использовать местные препараты, предназначенные для применения на этих типах слизистой. Для предотвращения колонизации полости рта и кишечника обычно используют пероральные полиеновые антибиотики (нистатин, леворин, натамицин). Эти препараты, выпускаемые в таблетках, в виде геля или раствора для приема внутрь, не обладают системным действием, поскольку их абсорбция в кишечнике минимальна. Эффект действия пероральных полиеновых антибиотиков, в том числе при некоторых хронических формах глубокого кандидоза, объясняется санацией кишечной трубки и устранением источника инфекции. Для борьбы с кишечной колонизацией применяют и местные формы азольных средств — клотримазол, миконазол в виде таблеток и геля для приема внутрь. В профилактике кандидоза гениталий (доказанной лабораторно колонизации в отсутствие клинических проявлений) также используют местные формы антимикотиков — вагинальные таблетки и свечи, растворы и мази.

В профилактике кандидоза и плесневых микозов у лиц с действующими тяжелыми предрасполагающими факторами (особенно нейтропения и иммунодефицит) пероральные полиеновые антибиотики и местные азольные средства считаются неэффективными. Реально эффективными признаны только системные азольные препараты и амфотерицин. Возможной причиной этого можно считать сохраняющиеся при несистемной терапии другие очаги инфекции: на коже, слизистых оболочках дыхательных путей и другие. Кроме того, лечение местными формами полиеновых антибиотиков не позволяет предотвратить развитие кандидоза полости рта или пищевода при ВИЧ-инфекции.

Лучшими средствами для профилактики кандидоза и оппортунистических микозов вообще у лиц с тяжелыми предрасполагающими факторами являются флуконазол и итраконазол. При нейтропении и СПИДе эти препараты (вне активной инфекции) назначают в средних терапевтических дозах на все время действия предрасполагающего фактора. Ранее были получены удовлетворительные результаты при профилактике с помощью кетоконазола. Использование парентерального амфотерицина в целях профилактики допустимо и рекомендуется, однако представляет трудности из-за высокой токсичности стандартных форм этого препарата. Менее токсичные липидассоциированные формы амфотерицина применять нецелесообразно в связи с высокой стоимостью этих препаратов. Общепринятые рекомендации по лекарственной профилактике в настоящее время отсутствуют.

Безусловными показаниями к профилактической терапии кандидоза в настоящее время признаны продолжительный агранулоцитоз (число нейтрофилов периферической крови менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) у реципиентов трансплантатов цветочворных стволовых клеток, а также при трансплантации печени. Для профилактики кандидоза в данных группах риска назначают флуконазол по 400 мг в течение периода нейтропении или периода другой продолжительности, определяемой состоянием пациента и действием факторов риска.

## Агрессивная этиотропная терапия инфекции

При развившейся инфекции с инвазией в ткани задача лечения заключается в полной элиминации возбудителя. Эта задача под силу только системным противогрибковым препаратам, которые поступают в кровь и с ней распределяются по всем тканям макроорганизма. Местные антимикотики, такие как пероральные или ингаляционные формы нистатина, амфотерицина, миконазола и других средств с минимальной абсорбцией, редко позволяют распределение препарата в пораженной на глубину ткани. Целесообразность использования инъекционных форм антимикотиков для непосредственного введения в очаг инфекции — оболочки спинного мозга, полость суставов, плевры или брюшины в настоящее время оспаривается.

Системные противогрибковые препараты, используемые при лечении глубоких микозов в наши дни, — это амфотерицин В, флуцитозин, флуконазол, кетоконазол и итраконазол, в ближайшей перспективе — вориконазол и каспифунгин. Наиболее широко применяются амфотерицин и флуконазол.

Агрессивная терапия в условиях тяжелого, порой критического состояния больного предполагает быстрое вмешательство и создание в организме максимально эффективной концентрации антимикотика в кратчайшие сроки. Для этого используются препараты, выпускаемые в парентеральной форме, т. е. амфотерицин, флуцитозин, флуконазол, очень редко — миконазол. Для токсичного амфотерицина, который вообще рекомендуется вводить медленно и постепенно наращивать дозу, в таких случаях предусмотрена специальная схема быстрого наращивания.

Агрессивная терапия предрасположенного больного — основание для быстрого назначения высоких доз препаратов — амфотерицина от 0,5-1,0 мг/кг, флуконазола от 600-800 мг, флуцитозина в комбинации от 100 мг/кг и использования таких комбинаций. В последующем доза препаратов может быть снижена или выбран дробный (не ежедневный) режим их назначения. Для обеспечения максимального эффекта в первые дни лечения желательно использовать дорогостоящие липидассоциированные формы амфотерицина с последующим переходом на традиционную форму или другой антимикотик.

Использование пероральных противогрибковых средств вообще и в особенности препаратов с неполной абсорбцией и менее предсказуемым распределением, т. е. кетоконазола и итраконазола, на фоне тяжелого состояния больного и иммунодефицита, тем более нейтропении не рекомендуется, за исключением случаев устойчивости к остальным препаратам.

## Эмпирическая терапия

Разновидностью агрессивной терапии кандидоза является эмпирическая терапия. Этот вид этиотропного лечения назначают больным с нейтропенией и лихорадкой/признаками инфекции на фоне лечения антибактериальными антибиотиками, учитывая риск грибковой инфекции. В эмпирической терапии различают раннюю (с начала лихорадки), отсроченную (на 3-4-й день) и позднюю

(на 7-й день и позднее). В этиотропной терапии обычно используется амфотерицин, в связи с возможностью плесневой этиологии. Амфотерицин назначают в средней дозе, применяемой при плесневых микозах, т. е. 1 мг/кг в сутки, что в 2 раза выше средней дозы амфотерицина при кандидозе. В эмпирической терапии может быть задействован и малотоксичный флуконазол, но в этом случае сохраняется риск развития плесневого инвазивного микоза (не менее 10%).

Пероральные формы азольных препаратов используются в лечении тех форм инфекции, которые не угрожают жизни больного и обычно протекают не на фоне критического состояния. Показаниями к назначению служат поражение кожи и/или слизистых оболочек.

Показаниями к эмпирической терапии при риске развития острого инвазивного кандидоза являются лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4-6 сут, резистентная к адекватной терапии антибактериальными антибиотиками широкого спектра действия; распространенная (2 локализации и более) колонизация *Candida spp.*; наличие двух и более факторов риска развития острого диссеминированного кандидоза (внутривенный катетер, абдоминальное хирургическое вмешательство, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, применение иммуносупрессантов). Назначают флуконазол по 6,0 мг/кг/сут или амфотерицин В по 0,6-0,7 мг/кг/сут. Продолжительность терапии составляет не менее 5 дней после нормализации температуры тела.

### Противорецидивная терапия

Противорецидивная терапия — разновидность профилактической терапии, назначаемой после перенесенной кандидной инфекции, по поводу которой проводилась агрессивная этиотропная терапия. Задача противорецидивной терапии — предотвратить рецидив или реколонизацию с реинфекцией на время действия предрасполагающего фактора, т. е., пока пациент входит в группу риска. Поскольку противорецидивная терапия, как правило, проводится исключительно больным с нейтропенией или тяжелым иммунодефицитом, в ее схемах используются только системные антимикотики. Как правило, это парентеральный амфотерицин В, а из препаратов, назначаемых внутрь, — флуконазол, итраконазол или кетоконазол. Эти препараты назначают в сниженных или средних дозах, иногда — по прерывистым схемам (например, через день). Продолжительность назначения определяется временем и степенью действия предрасполагающего фактора (обычно нейтропении). В основном противорецидивная терапия проводится тем же препаратом, что и агрессивная терапия ранее, но в измененной дозе.

При длительном использовании небольших доз фунгистатического по механизму действия препарата, например флуконазола для профилактики кандидного эзофагита при СПИДе, нередко встает проблема устойчивости. В этих случаях рекомендуется давать большие дозы, чем просто достаточные для подавления рецидивов. Конкретные дозировки, равно как и целесообразность прерывистой и пульсовой противорецидивной терапии, пока только обсуждаются.

При выраженном повторном действии предрасполагающего фактора (нейтропения, агранулоцитоз) проводится лечение по схеме эмпирической терапии,

т. е. с использованием амфотерицина и учетом возможной плесневой инфекции. Так, при планируемом повторном лечении цитостатиками больному, перенесшему инвазивный кандидоз, назначают амфотерицин в дозе 1 мг/кг в сут.

## 2.6 Устойчивость к антимикотикам в клинике и определение чувствительности

Необходимость в точной, в т. ч. видовой идентификации, в частности *Candida spp.*, обусловлена, прежде всего, неодинаковой чувствительностью грибов к современным антимикотикам. Однако внутри каждого вида/рода также нередко наблюдается неодинаковая чувствительность. Таким образом, выделение определенного вида возбудителя не всегда может предсказать успешное лечение инфекции тем или иным антимикотиком.

Чтобы гарантировать успех этиотропной терапии до ее начала, проводится определение чувствительности выделенных от больного грибов к противогрибковым препаратам. В идеале лаборатория должна быть готова к исследованию чувствительности как к завершающей стадии любого микологического исследования.

### Стандарты определения чувствительности

Главными проблемами, с которыми сталкиваются при определении чувствительности, являются воспроизводимость результатов в разных лабораториях и наличие единых стандартов — критериев чувствительности и устойчивости к каждому из изучаемых препаратов. Известно, что результаты определения чувствительности в значительной мере подвержены влиянию условий проведения теста: состава и рН среды, температуры и продолжительности культивирования, массы и типа инокулята. При этом данные разных лабораторий могут расходиться на несколько порядков.

Для решения этих проблем в 1982 г. в США национальной комиссией по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS) были начаты исследования по стандартизации определения чувствительности. В 1992 г. был опубликован документ M27-P, где в качестве стандартного метода предлагалось использовать технику разведений препаратов в бульоне со средой RPMI, а для практических целей допускалось использование техники микроразведений в той же среде. Предложенные методики, несмотря на хорошую воспроизводимость в разных лабораториях, неоднократно подвергались критике за трудоемкость, субъективность оценки результатов и не лучшие условия культивирования. Положения документа M27 подверглись пересмотру, и в 1996 г. вышла его третья, исправленная и дополненная версия M27-A, которая в настоящее время является международным стандартом тестирования чувствительности. Для определения чувствительности ряда плесневых грибов разработан протокол M38-P (1998).

В современных системах для определения чувствительности используются различные среды, методики инокуляции грибов и введения препаратов, средства чтения результатов. Однако общей рекомендацией для всех систем явля-

ется соответствие стандарту M27, для чего проводят исследования по сопоставлению результатов, полученных в этих системах и в стандартной методике разведения NCCLS. Наш опыт показывает, что на практике в России получили широкое распространение довольно примитивные методы определения чувствительности, весьма далекие от соответствия каким-либо стандартам. Эти методы, как правило, используются в диагностике устойчивых к лечению поверхностных микозов (вагинальный кандидоз и др.).

### Критерии чувствительности и устойчивости

Изучаемый штамм по критериям NCCLS может быть признан чувствительным или устойчивым к определенному препарату. Концентрации антимикотиков, которые определяют чувствительность (отсутствие роста при данной концентрации) или устойчивость (наличие роста), устанавливаются, исходя из концентраций системных препаратов, достижимых при назначении их больному. При этом вводится промежуточное определение: зависящая от дозы чувствительность, допускаемая для тех препаратов, концентрации которых могут быть наращены в организме больного (т. е. обладающих терапевтической широтой). Критерии NCCLS для пяти современных антимикотиков приведены в табл. 2-5.

Таблица 2-5

**Критерии NCCLS для системных антимикотиков**

Препарат	МПК		
	Чувствительность, ≤ мг/л	Зависит от дозы, интервал в мг/л	Устойчивость, ≥ мг/л
Амфотерицин В	0,25	0,5-1	2
Флуцитозин	4	8-16	32
Кетоконазол	0,5	около 1	2
Итраконазол	0,125	0,25-0,5	1
Флуконазол	8	16-32	64

При повышении терапевтической широты препарата критерии могут быть изменены. В частности, это касается новых липидассоциированных форм амфотерицина, которые позволяют безопасно наращивать концентрации до 5 мг/л и более.

### Клиническое значение определения чувствительности

Значение тестирования чувствительности определяется соответствием результатов, полученных в лаборатории, эффективности лечения инфекции, вызванной данным штаммом гриба, изучаемым препаратом. К сожалению, данные о чувствительности *in vitro* не позволяют предсказать успешное лечение инфекции, а данные об устойчивости не всегда соответствуют неэффективности лечения системными препаратами.

Последнее в значительной степени может зависеть от неправильных подходов к определению чувствительности, в частности от ориентирования на стандарты NCCLS при использовании методов, не соответствующих этим стан-

дартам. Несоответствие чувствительности *in vitro* и неэффективного лечения встречается намного чаще и может быть обусловлено большим количеством факторов (табл. 2-6). В целом предсказать неэффективность лечения по обнаруженной резистентности легче, чем эффективность на фоне чувствительности выделенного от больного штамма.

В связи с частым несоответствием лабораторных данных и результатов лечения список клинических случаев, при которых рекомендуется проводить тестирование чувствительности, ограничен. В настоящее время он включает случаи кандидоза полости рта и пищевода, резистентного к терапии азолами, у больных ВИЧ-инфекцией и при глубоком кандидозе.

Исходя из практических целей, мы рекомендуем проводить видовую идентификацию с определением чувствительности в случаях кандидоза кожи и слизистых оболочек, а также кандидоза пищевода и мочевых путей, не поддающихся длительному лечению системными препаратами класса азолов. В этих случаях определение чувствительности и подбор подходящего антимикотика явятся также более эффективными экономически, чем эмпирическая замена одного препарата другим.

Не является целесообразным определение чувствительности к местным антимикотикам, поскольку их концентрации намного превосходят любые концентрации, определяемые *in vitro*, и, кроме того, для местных средств стандарты NCCLS отсутствуют.

Определение чувствительности при глубоком кандидозе на фоне нейтропении и (или) тяжелого состояния больного нередко также представляется нецелесообразным, поскольку, во-первых, требует драгоценного в этих случаях времени, а во-вторых, приведенные состояния существенно снижают вероятность корреляции результатов тестирования с исходом заболевания.

Таблица 2-6

**Факторы, обуславливающие неэффективность лечения на фоне чувствительности *in vitro***

Фактор	Причина
Концентрация препарата в организме (крови) больного не соответствует МПК*	Неадекватная суточная доза Неправильный режим назначения Недостаточные продолжительность лечения и курсовая доза Нарушения абсорбции/метаболизма/выведения Взаимодействие препаратов Несоблюдение схемы пациентом
Этиотропная терапия неэффективна на фоне критического состояния больного, иммунодефицита	Нейтропения Поздно начатое лечение Тяжелая сопутствующая патология
Особенности инфекции	Обширность поражения Труднодоступные локализации (абсцессы, полости, ЦНС) Сохранение источника инфекции (катетеры, протезы)

\* проводится измерение концентрации препарата в плазме больного.

## Глава 3

# ФАРМАКОЭКОНОМИКА СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ ТЕРАПИИ

Настоящая глава посвящена экономическим аспектам противогрибковой терапии. Быстро изменяющееся положение с ассортиментом антимикотиков на современном рынке лекарственных препаратов в России, наличие множества генериков известных противогрибковых средств, поступление или ожидание новых препаратов заставляют рассматривать и сопоставлять затраты на лечение микозов. Насколько существующее предложение от производителей лекарственных средств удовлетворяет спросу? Насколько современный спрос на те или иные антимикотики соответствует реальной потребности в лечении конкретных микозов? Как оценить затраты на лечение? Оправданна ли замена одних препаратов другими? Постараемся ответить на эти вопросы.

### 3.1 Антимикотики – важный сегмент современного фармацевтического рынка

Согласно исследованиям, проведенным в последние годы, противогрибковые препараты занимают важное место на фармацевтическом рынке России. Класс системных антиинфекционных препаратов (включая антимикотики J02 по классификации АТС), по данным ЦМИ «Фармэксперт», в первом полугодии 2002 г. занимал 5-е место в структуре розничных продаж лекарственных средств. В списке торговых названий с наибольшими продажами за этот период «низорал» занимал 5-е место, «ламизил» — 10-е место, причем данные показатели были выше позиций наиболее распространенных антибактериальных средств системного или местного применения и вообще любых местных средств. В то же время, антимикотики, выпускаемые только в формах для перорального приема, не вошли в список 50 наиболее продаваемых препаратов. Согласно списку 25 международных названий препаратов — лидеров продаж первого полугодия 2002 г., кетоконазол находился на 10-м месте, уступая из антибактериальных средств лишь ципрофлоксацину. На 12-м месте находился тербинафин, а флуконазол — строго системный противогрибковый препарат — занимал 17-е место, превосходя такие широко употребляемые антибиотики, как амоксициллин и азитромицин. В 2001 г. позиции кетоконазола и тербинафина соответствовали 12-му и 13-му местам в списке 20 лидеров продаж по международным названиям.

По итогам 2001 г., продажи противогрибковых средств в России составили более 68 млн долларов США (оптовые цены), что заняло около 3% всего отечественного рынка медикаментов. По итогам I квартала 2002 г. объем продаж противогрибковых средств достиг 19,5 млн долларов США, что почти в 1,5 раза превысило показатели I квартала 2001 г. Таким образом, как системные, так и местные противогрибковые препараты в настоящее время занимают существенную долю современного фармацевтического рынка России.



В процентном выражении на рынке медикаментов России доля продаж конкретных препаратов выглядит следующим образом: кетоконазол по числу упаковок — 0,07; тербинафин и флуконазол — соответственно, по 0,03. По продажам, выраженным в суммарной стоимости, доли этих препаратов составляли для кетоконазола 0,63%, для тербинафина — 0,56%, а для флуконазола — 0,47%. Что касается доли продаж по торговым названиям указанных лекарственных средств, то для «низорала» она составила 0,61%, а для «ламизила» — 0,49%. При этом «ламизил» оказался единственным из антимикотиков в списке 40 наиболее рекламируемых брэндов, заняв 13-е место.

По уровню продаж и спроса наибольшие показатели приходятся на антимикотики для местного и наружного применения и на безрецептурные препараты. На долю противогрибковых препаратов приходится до 60% лекарственных препаратов, приобретаемых пациентами только для себя лично. В данной категории антимикотики уступают только средствам для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

На общемировом рынке лекарственных средств к концу 2002 г. суммарные продажи системных антимикотиков составили более 4,3 млрд долларов США. Продажи местных антимикотиков по назначению врача составили более 780 млн долларов США, а безрецептурных — 850 млн. Общий уровень продаж к 2002 г. составил 5,94 млрд долларов США. Ожидается средний ежегодный прирост продаж около 7,8% до 2007 г. В этом году ожидаемые продажи всех антимикотиков составят 7,8 млрд долларов США.

Тем не менее в списке 200 наиболее популярных/продаваемых рецептурных лекарственных средств указателя RxList (США) находятся только 2 антимикотика: «дифлюкан» (флуконазол) и нистатин. «Дифлюкан» занимает 71-е место, а нистатин — 151-е.

### 3.2 Состояние рынка антимикотиков России

О состоянии отечественного рынка антимикотиков можно судить ретроспективно, по данным последних лет, когда предложение системных препаратов было существенно ниже. Как показали результаты анализов ЦМИ «Фармэксперт», в 2001 г. в финансовом выражении, то есть по сумме вырученных от продажи средств, места по рангу торговых марок распределялись следующим образом: «низорал», «ламизил», «нистатин», «орунгал», «клотримазол», «полижинакс», «дифлюкан», «пимафуцин», «экзодерил», «микосептин». Однако в натуральном выражении, то есть по числу проданных упаковок/единиц препарата, распределение мест выглядело иначе. На 1-м месте оказался «нистатин», на 2-м «клотримазол», на 3-м — «низорал».

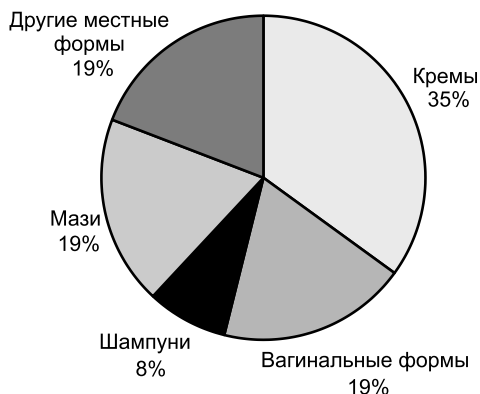
Так, количество проданных упаковок нистатина составляло 34% от всех противогрибковых препаратов, в то время как клотримазола — 13,4%, а «низорала» — лишь 8,2%. Нетрудно заметить, что лидерами по числу проданных единиц препарата стали наиболее дешевые наименования. По этой же причине существенная доля продаж (по числу упаковок) принадлежит старым препаратам, в частности препаратам ундециленовой кислоты (микосептин).

Кроме того, ведущие позиции по числу проданных препаратов заняли формы для наружного и местного употребления или пероральные антимикотики местного действия, но не системные препараты. Лидерство широко известных торговых марок «низорал» и «ламизил», вошедших и в общие списки наиболее продаваемых лекарственных средств в России, обусловлено продажами не столько таблеток, сколько наружных средств с аналогичным названием и действующим веществом — 2% крем или шампунь и 1% крем или спрей, соответственно. Так, среди продаж препаратов с аналогичными названиями действующих веществ доля наружных форм кетоконазола составляла 79%, а тербинафина 57%. В целом доля местных/наружных форм на рынке противогрибковых средств в 2001 г. достигала 63%.

В списке наиболее популярных противогрибковых средств для приема внутрь лидерство, после нистатина (не является системным антимикотиком), принадлежит препарату «орунгал» (итраконазол), и лишь затем, в порядке убывания, располагаются «ламизил», «низорал» и «дифлюкан».

В то же время именно препараты для наружного применения «низорал» и «ламизил» возглавляют список наиболее популярных местных антимикотиков. Им уступают такие препараты для местного и наружного применения как «клотримазол», «полижинакс» и «пимафуцин».

Среди лекарственных форм антимикотиков для наружного и местного применения лидируют кремы, мази, вагинальные препараты (рис. 3-1).

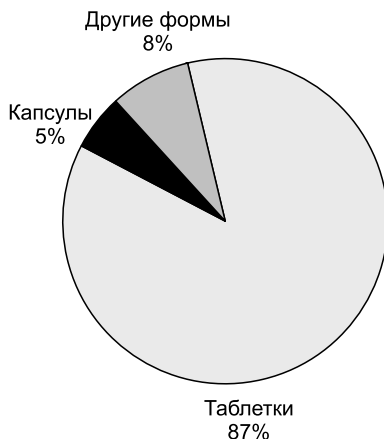


**Рисунок 3-1.** Соотношение продаж местных и наружных форм антимикотиков (по числу проданных единиц/упаковок препарата)

Как видно из рис. 3-1, на рынке преобладают традиционные формы противогрибковых средств — кремы и мази. Сфера их применения — микозы стоп, а также микозы гладкой кожи. Более современные и совершенные средства для профилактики и лечения поверхностных микозов — лаки для ногтей, спреи и спрей-пудра, растворы для обработки полости рта — находят меньшее применение. Вместе с тем доля противогрибковых шампуней составляет около 8%. При-

нимая во внимание тот факт, что единственным шампунем с противогрибковым действием, рассматриваемым как лекарственное средство, являлся «низорал», становится понятным участие этого препарата на рынке антимикотиков. Представляется очевидным, что столь значительная доля в продажах шампуня «низорал» объясняется не его назначениями при разноцветном лишае или микозах волосистой части головы, но широко распространенным, чему способствовала активная рекламная кампания, лечением перхоти и себорейного дерматита.

Среди системных препаратов преобладают формы для приема внутрь, прежде всего выпускаемые в виде таблеток (рис. 3-2).

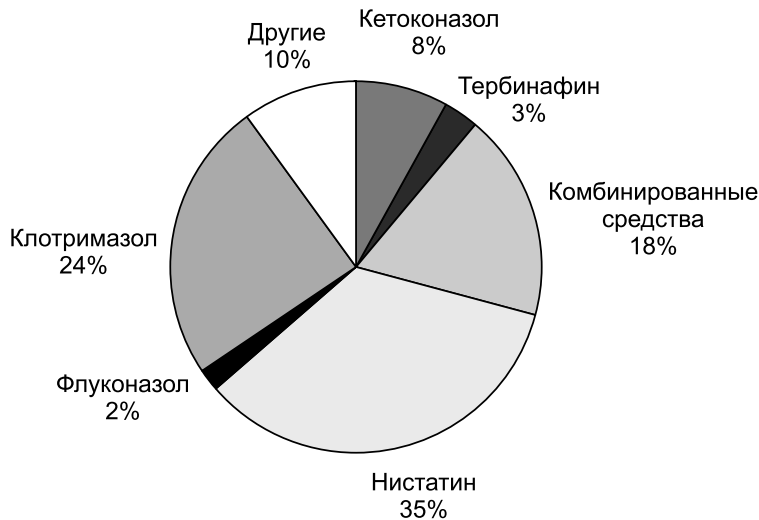


**Рисунок 3-2.** Соотношение продаж форм антимикотиков, предназначенных для приема внутрь и парентерального использования (по числу проданных единиц/упаковок препарата)

Такое неравномерное распределение связано с включением в число рассматриваемых форм таблеток нистатина, не являющегося системным антимикотиком, но нередко рассматриваемого наряду с таковыми, предназначенными для приема внутрь. С исключением нистатина может наблюдаться и равенство между продажами таблеток (кетоназол, гризеофульвин и тербинафин) и капсул (итраконазол и флуконазол). Без этого будет трудно составить представление о доле продаж парентеральных препаратов и новых пероральных форм (суспензия для приема внутрь, сироп).

Были произведены также подсчет и сравнение продаж препаратов по их действующим веществам (рис. 3-3).

Как видно на рис. 3-3, лидирующее положение нистатина затрудняет анализ востребованности многих системных антимикотиков, оттесняя более современные препараты и системные средства (амфотерицин В, итраконазол). С другой стороны, наличие одновременно и системных, и наружных форм (кетоназол, тербинафин) или одновременно наружных и местных форм (клотримазол) затрудняет точную оценку востребованности тех или иных препаратов при конкретной патологии.



**Рисунок 3-3.** Структура продаж наиболее широко используемых противогрибковых средств (по числу проданных единиц/упаковок препарата)

### 3.3 Фармакоэпидемиология и востребованность противогрибковых препаратов

Спрос на определенные противогрибковые препараты может находиться вне прямой зависимости от распространенности тех или иных грибковых инфекций или их отдельных форм, требующих определенных подходов к терапии. В то же время этот спрос может определяться как врачом (назначение препарата пациентам на амбулаторном приеме или в стационаре), так и пациентом (самолечение распространенных заболеваний с типичными и общеизвестными проявлениями или повторных инфекций/рецидивов).

Отдельным примером спроса, определяемого устоявшимися или узаконенными представлениями врачей, причем не в полной мере отвечающими действительному положению, является спрос на нистатин в таблетках. Нистатин — абсолютный лидер продаж (по числу единиц препарата) противогрибковых средств как среди пероральных антимикотиков, так и среди всех противогрибковых препаратов вообще. Вместе с тем нистатин не абсорбируется в кишечнике и потому не является системным антимикотиком и не может быть использован для лечения большинства форм кандидоза, за исключением кандидоза и кандидного дисбиоза кишечника. Существующие лекарственные формы нистатина — таблетки, покрытые оболочкой не предназначены и для терапии кандидоза полости рта — осложнения терапии антибактериальными антибиотиками. Большинство назначений нистатина осуществляется врачами в целях профилактики кандидного дисбиоза и молочницы после лечения антибиотиками.

Каких-либо доказательных основ профилактического использования нистатина в общей практике не существует, соответствующие исследования не проводились. Таким образом, спрос на нистатин в целом определяется не реальной потребностью в лечении кандидоза, а существующими взглядами на необходимость профилактики данного заболевания.

Объяснимыми являются востребованность и высокий спрос на местные противогрибковые препараты, предназначенные для лечения микозов кожи и особенно микозов стоп (лидирующие препараты — «низорал» и «ламизил»). Этот спрос объясняется широкой распространенностью дерматофитии, поражающей, по предварительным оценкам, не менее 10% всего населения. Широкая распространенность микозов стоп в принципе позволяет дать объяснение преобладанию спроса на антимикотики для наружного применения. Однако только местная терапия микозов стоп может оказаться недостаточно эффективной. При наличии у пациента и микоза стоп, и онихомикоза излечение только микоза стоп будет лишь временным, и впоследствии можно ожидать рецидива инфекции из сохраняющегося источника в пораженном ногте.

Онихомикозам в настоящее время принадлежит самая крупная доля в числе форм дерматофитии. В исследовании эпидемиологии дерматофитии, микозов стоп и онихомикозов, проведенном на базе Медицинского центра УДП РФ (Сергеев А. Ю. и соавт., 2002), было показано, что доля дерматофитии ногтей в общем числе зарегистрированных случаев дерматофитии составила 77,75%. Онихомикоз (дерматофития ногтей) являлся преобладающим среди всех диагнозов дерматофитии. Дерматофития ногтей регистрировалась более чем в 3 раза чаще, чем дерматофитии всех остальных локализаций, взятые вместе. Таким образом, у современного больного с микозом стоп, как правило, имеется и онихомикоз. При этом, согласно проведенным в России исследованиям, средняя продолжительность заболевания при онихомикозе составляет от 10 до 20 лет. Как правило, клинические проявления современного онихомикоза характеризуются как распространенные и выраженные, располагающиеся на медленно растущих ногтях. Они требуют как минимум терапии системными антимикотиками, а нередко и комбинированной терапии.

Значит ли это, что спрос на антимикотики для наружного применения не соответствует реальной потребности в лечении микозов стоп и онихомикозов? Ответ на этот вопрос потребует дальнейших исследований. В настоящее время представляется очевидным, что высокий спрос на данные формы противогрибковых препаратов является косвенным показателем широкой распространенности микозов стоп.

В рамках крупномасштабной массовой лечебно-профилактической кампании «горячая линия», посвященной проблеме онихомикозов, проводились также эпидемиологические и фармакоэпидемиологические исследования. При изучении терапии, ранее назначавшейся обратившимся пациентам с онихомикозом, было установлено, что какой-либо препарат хотя бы 1 раз получали 54%. Хотя

бы 1 системный препарат получали 5,3%, 2 препарата — 0,2%. Среди системных препаратов, назначавшихся ранее, «орунгал» был назначен 2,4%, «ламизил» — 2,3%, «низорал» — 1%, «экзифин» — 0,1%. Среди местных противогрибковых средств разные препараты клотримазола назначали 6,4% обратившихся, лак «батрафен» — 3,8%, «лоцерил» — 1,1%, удаление ногтевых пластин — 0,5%. Только 1 препарат (системный или местный) назначался 47%, 2 любых препарата — 5,9%, 3 — 0,7%. Таким образом, подавляющее число больных онихомикозом получали терапию только наружными антимикотиками. Это указывает на повсеместное использование противогрибковых средств при онихомикозе, совершенно неадекватное его клиническим проявлениям. Отсутствие излечения или рецидивы — следствия такой необоснованной терапии, с одной стороны, заставляют использовать антимикотики повторно, а с другой — способствуют заражению окружающих. Нами было установлено, что более трети всех больных с онихомикозом, обратившихся в медицинские центры «горячей линии», уже один или несколько раз лечились от онихомикоза и микоза стоп ранее.

В итоге это приводит к дальнейшему росту спроса на противогрибковые средства. Не последнюю роль в подобной необоснованной терапии играют самолечение и стремление обойтись не назначенными врачом, а другими средствами.

Нами было проанализировано также соответствие назначавшегося лечения и поставленного ранее диагноза онихомикоза. При этом оказалось, что 4961 (35,8%) больной лечился самостоятельно без обращения к врачу.

Среди обратившихся, которым раньше назначалось лечение от микоза стоп или онихомикоза, проигнорировали лечение или не соблюдали его 8730 человек (34,4%). Из них только 7,8% имело ранее поставленный диагноз онихомикоза, остальные 92,2% (8072) должны были лечиться от микоза стоп.

Соображения, которыми руководствуются больные при отказе от терапии, ее самостоятельном выборе или изменении, довольно часто являются экономическими по существу. Так большие затраты, связанные с приобретением системных антимикотиков, принимающихся в течение нескольких месяцев, нередко останавливают пациента. В рамках проекта «горячая линия» было, в частности, установлено, что около 11% больных ранее избегали лечения только по экономическим соображениям.

Значительный сегмент рынка противогрибковых средств составляют формы антимикотиков, предназначенные для использования в гинекологии: вагинальные суппозитории и таблетки, вагинальный крем. Кроме того, существенная доля продаж пероральных антимикотиков, в частности капсул флуконазола, также приходится на гинекологический сектор. Показанием к терапии, объясняющим столь значительный спрос, является вульвовагинальный кандидоз (молочница) — одно из наиболее распространенных заболеваний человека. Согласно данным анонимных опросников, хотя бы один эпизод вульвовагинального кандидоза отмечается у 75% женщин, достигших 25-летнего возраста.

Нами совместно с Т.А. Романовской было проведено социально-эпидемиологическое исследование у женщин с вульвовагинальным кандидозом. В задачи

исследования входило, в частности, изучение истории, предшествовавшей терапии, и предпочтений пациенток. Было установлено, что вагинальные свечи использовали 25% женщин, спринцевания и промывания — 5%, смазывания тампонами с растворами (бура в глицерине и другие) — 2%, противогрибковые кремы — 3%, таблетки или капсулы внутрь — 5,5%, разные местные (наружные) средства — 19%, системные и местные средства комбинированно — 30,5%.

При этом наблюдалась более высокая эффективность терапии, назначаемой врачом, чем эффективность тех же лекарственных форм, применяемых без консультации специалиста.

Таким образом, и при вульвовагинальном кандидозе отдается предпочтение противогрибковым средствам местного действия. Вместе с тем охваченный исследованием период, 2000-2002 гг., характеризовался внедрением краткосрочной системной терапии вульвовагинального кандидоза с соответствующим увеличением спроса на капсулированные системные антимикотики. В последние годы стала использоваться схема однократного приема флуконазола, в том числе без назначения врача. Это обещает возрастающий объем продаж препарата, особенно с учетом все умножающегося числа его аналогов.

Спрос на препараты для лечения глубоких микозов находится «в тени» потребности в терапии микозов стоп, онихомикозов или вульвовагинального кандидоза. Те же препараты, которые используют в лечении глубоких микозов — флуконазол и итраконазол — в гораздо большей степени назначаются для лечения поверхностных инфекций. Позиция амфотерицина В совершенно теряется в списке наиболее популярных противогрибковых средств, несмотря на то, что этот препарат — единственный стандарт в терапии многих микозов. Спрос на препараты для лечения глубоких микозов можно рассматривать как проекцию роли глубоких микозов в современной медицинской микологии. Несмотря на то, что эти инфекции все еще сопровождаются высокой летальностью, устойчивы к терапии и представляют серьезное осложнение во многих областях медицины, текущая ситуация заставляет уделять больше внимания проблеме менее опасных, но контагиозных и имеющих массовый эпидемический характер поверхностных микозов.

### 3.4 Оценка затрат на лечение грибковых инфекций

В связи с наибольшей распространенностью и фармакоэпидемиологической актуальностью поверхностных микозов, прежде всего онихомикозов и вульвовагинального кандидоза, мы рассмотрим прямые и косвенные затраты на их лечение. В самом деле, лечение микозов стоп наружными препаратами связано с незначительными, кратковременными расходами и проводится амбулаторно. Лечение неосложненного вульвовагинального кандидоза — другой распространенной грибковой инфекции — также связано с кратковременными расходами, обусловленными сравнительно коротким курсом лечения. Затраты на лечение

глубоких и оппортунистических микозов оценить довольно трудно. За редкими исключениями, такое лечение проводится в стационаре, у больного с тяжелой фоновой патологией, причем доля затрат собственно на противогрибковую терапию не всегда представляется значимой по сравнению с общими затратами по госпитализации и фармакотерапии основного заболевания.

Рассматривая терапию онихомикозов как наиболее актуальную проблему современной медицинской микологии в России, постараемся установить, из чего складываются затраты на их лечение. Помимо стоимости самих лекарственных препаратов (или медицинских процедур при удалении ногтя, наложении пластыря, чистках и пр.) к затратам относятся стоимость первичной и повторной консультаций врача, микроскопии и посева для подтверждения диагноза и контроля излеченности, а при системной терапии — лабораторных анализов для контроля безопасности лечения (табл. 3-1).

Таблица 3-1

**Составляющие общих затрат на лечение онихомикозов**

Компоненты стоимости лечения	Обуславливающие их факторы	Местная терапия	Системная терапия	Комбинированная терапия
Первичная консультация	Визит к дерматологу	+	+	+
	Микроскопия	+	+	+
	Посев и выделение возбудителя	±	+	±
Непосредственная стоимость схемы лечения	Стоимость системного препарата	-	+	+
	Стоимость местного препарата	+	-	±
	Стоимость медицинских процедур	±	-	±
Стоимость контроля безопасности лечения	Повторные консультации в течение курса лечения	-	+	+
	Исследование функции печени: АСТ, АЛТ, др.	-	+	+
	Общий анализ крови	-	±	±
Стоимость контроля излеченности	Повторная консультация по окончании курса	+	+	+
	Клинический контроль через 12 мес.	±	±	±
	Микологический контроль (микроскопия) через 12 мес.	+	+	+

+ затраты необходимы; — терапия не сопряжена с подобными затратами; ± данные затраты зависят от конкретной схемы терапии или не признаются необходимыми однозначно.



Как видно из табл. 3-1, использование системной монотерапии или системных препаратов в схеме комбинированной терапии сопряжено с дополнительными расходами, в частности на контроль безопасности лечения. Целесообразность некоторых мероприятий, сопровождающих лечение онихомикозов, и, соответственно, обусловленных ими затрат до конца не согласована. Так, в частности, не установлено однозначно, всем ли пациентам нужно проводить контроль функции печени и гемограммы, когда и сколько раз должен проводиться клинико-лабораторный контроль излеченности, и т.д. Более подробно эти вопросы мы рассматривали ранее. В отношении комбинированной терапии затраты не всегда являются простым суммированием расходов на системный и местный компоненты данного метода. Кроме того, эти затраты существенно различаются в зависимости от того, что понимают под комбинированной терапией. Так, удаление нескольких ногтей и сопряженная с этим временная нетрудоспособность может существенно повысить результирующую стоимость комбинированной терапии.

Несмотря на множество сопутствующих факторов, добавляющих к общей стоимости лечения помимо затрат на приобретение самого местного или системного препарата, именно последнее обуславливает основные расходы на лечение. Данная ситуация актуальна не только для России, но и для большинства зарубежных стран, где проводились исследования фармакоэкономики. Так, по данным из европейских стран, доля затрат на анализы и консультацию врача, по произведенным нами подсчетам, составляет в среднем около 27% для 3-4-месячной схемы лечения итраконазолом или тербинафином. Остальные 73% расходов — стоимость самих препаратов. В США доля затрат на приобретение тех же препаратов составляет также около 72%. В России уже 3-месячная схема лечения любым из указанных препаратов почти на порядок превышает стоимость консультаций и анализов в любых медицинских центрах.

Таким образом, решающее значение в определении расходов на лечение имеет подсчет общей стоимости препаратов. Поэтому в выяснении того, применение какого препарата экономически более целесообразно, основной акцент делается не на сопутствующие расходы, а на соотношение стоимости препарата и эффективности терапии этим препаратом (показатель стоимость — эффективность). Если стоимость препаратов оказывается равной или сопоставимой, эффективности терапии придается еще большее значение.

Нами предложен подход к фармакоэкономической оценке терапии онихомикозов на основе КИТОС, который позволяет упростить расчеты затрат на лечение и избежать ошибок при сравнении эффективности. В основу данного подхода положен принцип клинической оценки заболевания и пересчета общих затрат на единицу тяжести поражения. С помощью нового подхода показана экономическая эффективность системной терапии онихомикозов, в частности, пульс-терапии в сравнении с другими схемами. Таким образом, анализ затрат на лечение такого заболевания как онихомикоз показывает, что большая

стоимость системной противогрибковой терапии является оправданной с клинической точки зрения. Широко практикуемое лечение и самолечение онихомикоза только средствами наружной терапии, предпринимаемое из экономических соображений, представляется нам ошибкой, приводящей и клиническому (отсутствие излечения) и экономическому (напрасное расходование препарата) проигрышу в большинстве случаев заболевания.

### **3.5 Генерики противогрибковых препаратов в России: достижения и проблемы**

К так называемым генерикам (иногда также неверно называются «джерерики», от англ. generic) относят воспроизведенные препараты — аналоги известных фирменных, то есть первично разработанных фирмой-производителем, обладателем патента на их производство, препаратов. До недавнего времени генерики известных зарубежных противогрибковых средств включали только местные препараты, например «канестен» и препараты клотримазола. В конце 90-х годов, вслед за появлением на отечественном рынке новых пероральных антимикотиков появились и их аналоги-генерики. Первыми из них стали аналог тербинафина («ламинил») — «экзифин», и аналог флуконазола («дифлюкан») — «форкан» и «медофлюкон». В настоящее время список генериков системных антимикотиков в России насчитывает десятки наименований разных лекарственных форм и содержит аналоги каждого системного препарата. Перечень наименований наружных и местных форм антимикотиков с одним и тем же действующим веществом не менее широк. Однако, говоря о генериках противогрибковых препаратов, обычно рассматривают только системные препараты.

Сложившаяся ситуация с генериками противогрибковых средств характерна не только для России. Если в ряде развитых индустриальных государств (США, страны Западной Европы) в целом сохраняется положение фирменных препаратов, то для некоторых из них в ближайшем будущем ожидается истечение срока патента и быстрое внедрение генериков. В ряде государств так называемой новой Европы, в быстро развивающихся державах (Индия, Китай) генерики известных противогрибковых средств — уже довольно распространенное явление. Страны СНГ и Россия в этой ситуации не являются исключением. В то же время аналогов новых противогрибковых средств (липосомальные полиены, перспективные триазолы) пока не существует.

Спорным вопросом, зачастую поднимаемым в отношении генериков, является соответствие их качества качеству оригинальных препаратов, действующие вещества которых они воспроизводят. Не является секретом то, что значительная часть обращающихся на мировом рынке генериков выпускается предприятиями, специализирующимися на поставках по открытым тендерам. При этом производство отдельных препаратов организуется на принципах

кампании, то есть не на постоянной многолетней основе, но от одного гендера к другому, вернее от случая к случаю. Победа в конкурсах достигается за счет режима жесткой экономии, в том числе в сфере обеспечения качества продукции. Несмотря на то, что все поступающие на рынок воспроизведенные препараты обязательно проходят исследование на биоэквивалентность оригиналу, среди врачей бытует мнение о заведомо худшем качестве генериков. Более того, имеются и клинические исследования, указывающие на различия в клинической эффективности генериков, в частности большие сроки, необходимые для излечения, более скорое наступление рецидива и т.п. В частности, Г. А. Самсыгина (2002) отметила более высокий процент рецидивов при использовании генерика флуконазола (17,2) по сравнению с оригинальным препаратом (7,4). Автором указано на то, что «применение неоригинальных препаратов требует более длительного курса лечения или требует применения более высоких доз и дает меньшую гарантию от рецидивирования». Среди работ отечественных авторов, оценивавших свойства оригинального и воспроизведенных препаратов *in vitro*, следует отметить работу Т. А. Яковлевой и соавт. (2003), согласно результатам которой активность генериков флуконазола на 40–50% уступает активности оригинального препарата «дифлюкан» в отношении клинических изолятов — возбудителей вагинального кандидоза. По данным Н. В. Васильевой и соавт. (2002), активность генериков в отношении *C. albicans in vitro* на разных средах в 2-4 раза уступала активности оригинального препарата «дифлюкан».

В любом случае, следует признать, что до настоящего времени не проводилось достаточно масштабных и обоснованных исследований, которые убедительно, в соответствии с нормами современных клинических испытаний, доказали бы или опровергли различия в эффективности и безопасности оригинальных и воспроизведенных препаратов.

Несомненными преимуществами генериков, которые, собственно, и послужило причиной их появления на рынке, является меньшая цена препарата и, соответственно, меньшие прямые затраты на лечение. Согласно произведенным нами подсчетам, при анализе покупной стоимости оригинального препарата тербинафина («ламизил») и четырех его наиболее известных и продаваемых генериков, зарегистрированных в России и также выпускающихся в дозе 250 мг, в упаковке из 14 таблеток, оказалось, что стоимость генериков оказывается на 22-53% ниже, чем оригинального препарата. При этом наиболее низкой (почти в 2 раза ниже) оказывается стоимость индийских аналогов, а препараты, произведенные в центральноевропейских странах, имеют меньшую ценовую разницу (рис. 3-4).

Неизвестно, однако, насколько разница в цене отражает разницу в качестве воспроизведенных препаратов по сравнению с оригинальным. Приведем некоторые из составляющих производства готовых лекарственных форм, которые могут влиять на конечные различия в эффективности и безопасности оригинального и воспроизведенных препаратов.

### 1) Активные ингредиенты (лекарственные субстанции).

На стоимость сырья часто приходится более 50% себестоимости производства генерика, что может подтолкнуть производителей к поискам дешевых, а потому нередко низкосортных лекарственных субстанций с целью обеспечить конкурентно привлекательные цены.

### 2) Вспомогательные вещества.

Поскольку вспомогательные вещества часто составляют основную часть прописи, к ним применимы те же требования к критериям качества, что и к активным ингредиентам. Изменения в составе вспомогательных веществ могут привести к ухудшению биодоступности и вызвать токсические явления или аллергию.

### 3) Упаковочные материалы и контейнеры.

Необходимо помнить, что контейнер находится в прямом контакте с фармацевтическим продуктом. Изменения состава препаратов в результате взаимодействия с первичной упаковкой способны снизить стабильность, ухудшить переносимость и вызвать токсические явления.

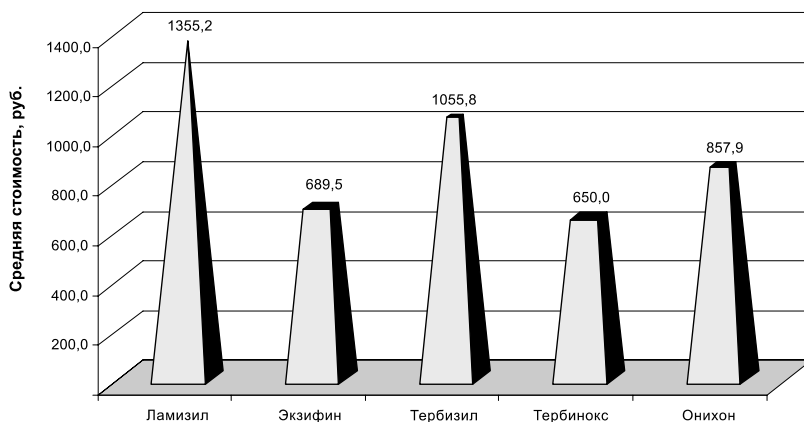
### 4) Испытания стабильности.

Стабильность препарата оценивается по его способности сохранять химические, физические, микробиологические и биофармацевтические свойства в установленных пределах в течение всего срока годности.

Реальная эффективность или неэффективность клинического применения препарата не всегда может быть объяснена просто и зависит от многих факторов, которые трудно оценить без проведения сравнительных клинических испытаний.

Одним из главных доводов, приводимых против генериков, является отсутствие данных клинических и прочих испытаний, аналогичных проведенным с оригинальными препаратами. В то время как последние были назначены и изучены у миллионов пациентов, опыт использования генериков и проведения соответствующих исследований ограничен. В наибольшей степени это касается генериков азолов (особенно флуконазола), областью применения которых нередко являются глубокие микозы у больных с иммунодефицитом, микозы в онкологии, гематологии, отделениях интенсивной терапии, педиатрии и неонатологии. Вопросы соответствия эффективности оригинала и генерика при опасных и критических состояниях, и безопасности их применения в особых группах риска (дети и т.д.) являются крайне важными, при них выигрыш в стоимости препарата отступает на последний план или вообще не рассматривается.

Несмотря на все противоречия, нельзя не отметить положительную тенденцию, проявившуюся в последние годы. Она, на наш взгляд, заключается в том, что впервые в истории современной отечественной фармакотерапии эффективное лечение наиболее распространенных микозов стало выходить из-под тотального контроля зарубежных производителей. Начиная с 80-х годов, и практически



**Рисунок 3-4.** Средняя стоимость различных препаратов тербинафина (таблетки 250 мг № 14) в 2003 г.

Представлены доступные в аптеках Москвы препараты («ламизил», Novartis (Швейцария); «экзифин», Dr. Reddy's Laboratories (Индия); «тербизил», Gedeon Richter (Венгрия); «тербинокс», Unique (Индия); «онихон», Leciva (Чехия).

до конца XX века все новые антимикотики, появившиеся в России, были произведены за рубежом. Сегодня рынок противогрибковых средств постепенно стал наполняться отечественными аналогами. Это особенно важно ввиду необычайно широкой распространенности целевой патологии, прежде всего поверхностных микозов, которыми поражены миллионы жителей России. Оставляя в стороне вопросы соответствия качества аналогов-генериков качеству оригинальных препаратов, заметим, что современные генерики представляют уже не просто копии наиболее употребляемых лекарственных форм оригинала. Среди них появляются и специализированные формы, иногда недоступные среди зарегистрированных лекарственных форм оригинального препарата, особенно среди наружных форм: растворы, мази, порошки, шампуни, аэрозоли. Отрадно появление комбинированных препаратов и лекарственных форм сложного состава: шампуней с противогрибковым компонентом, комбинированных противогрибково-кератолитических мазей и наборов и др.

Несомненно, появление множества генериков — это, прежде всего, расширение врачебного выбора и потому шаг вперед на пути к совершенствованию противогрибковой терапии и вместе с тем — закономерное следствие актуализации проблемы микозов.

### 3.6 Перспективы рынка противогрибковых средств

В настоящее время отечественный рынок противогрибковых препаратов выглядит более насыщенным и разнообразным, чем несколько лет назад. На смену единицам старых препаратов (амфотерицин, гризеофульвин, нистатин и др.) пришли сначала единицы новых препаратов от одного производителя (кетоконазол, затем итраконазол, флуконазол и тербинафин), затем целый ряд местных средств; наконец, настала эпоха генериков. Некоторые системные препараты традиционно удерживают свое место в списке противогрибковых средств (амфотерицин, гризеофульвин), роль других возрастает (итраконазол, флуконазол) или сокращается (кетоконазол). Часть препаратов вообще не удержалась на рынке: примером служит флуцитозин, используемый во многих схемах терапии глубоких микозов за рубежом, но недоступный в России. Возможно, поэтому важно производство антимикотиков в нашей стране, независимое от зарубежных производителей, несмотря на все нерешенные вопросы с генериками.

Сегодня в России имеется богатый выбор лекарственных форм антимикотиков как для системного, так и для наружного/местного использования. Наличие множества одинаковых препаратов от разных производителей порождает разные вопросы, но в целом должно восприниматься с одобрением. Ближайшие годы покажут, насколько сопоставимы качество и клиническая эффективность оригинальных препаратов и их аналогов.

Что касается появляющихся на рынке принципиально новых антимикотиков, то все они (по крайней мере, системные) являются зарубежными препаратами. Некоторые из них внедряются практически в одно и то же время как за рубежом, но, как правило, имеет место запоздание от одного года до нескольких лет.

Общая перспектива развития рынка противогрибковых средств, на наш взгляд, сводится к разработке и внедрению препаратов, ориентированных на лечение глубоких и оппортунистических микозов, а не широко распространенных поверхностных инфекций. Поэтому ближайшее будущее рынка системных противогрибковых средств будет, скорее всего, определяться не появлением принципиально новых препаратов, а конкурентной борьбой разных производителей уже имеющихся, проверенных временем антимикотиков: итраконазола, флуконазола и тербинафина. Рынок местных антимикотиков достаточно насыщен и характеризуется большим разнообразием лекарственных форм от многих производителей. Время покажет, насколько успешно и интенсивно будет идти внедрение специализированных и новых лекарственных форм по сравнению с традиционными.

## Глава 4

# СОВРЕМЕННЫЕ СИСТЕМНЫЕ АНТИМИКОТИКИ

### 4.1 Амфотерицин В

Амфотерицин — противогрибковый антибиотик из ряда полиенов-макролидов, вырабатывается аскомицетом *Streptomyces nodosus*<sup>1</sup>. Амфотерицин был открыт в 1953 г., а использоваться в клинике начал с 60-х годов как первое эффективное средство для системной терапии глубоких микозов и до сих пор остается препаратом выбора при большинстве из них.

#### Химическое строение

[1R-1R\*, 3S\*, 5R\*, 6R\*, 9R\*, 11R\*, 15S\*, 16R\*, 17R\*, 18S\*, 19E, 21E, 23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R\*, 35S\*, 36R\*, 37S\*)]-33-[(3-амино-3, 6-дидеокси-бета-D-маннопиранозил)-окси]-1, 3, 5, 6, 9, 11, 17, 37-октагидроксо-15, 16, 18-триметил-13-оксо-14, 39-диоксабицикло[33.3.1]нонатриаконта-19, 21, 23, 25, 27, 29, 31-гептаен-36-карбоксильная кислота (рис. 4-1). Эмпирическая формула  $C_{47}H_{73}NO_{17}$ . Молекулярная масса 924,1.

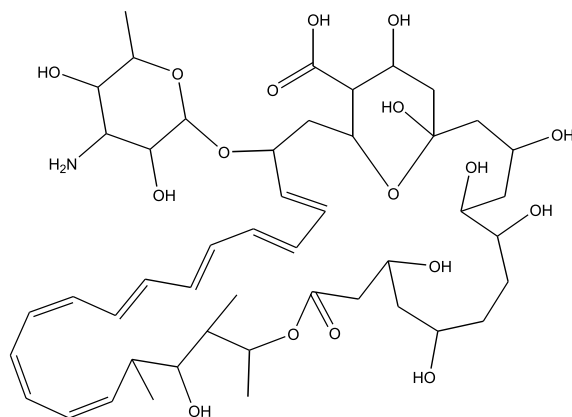


Рисунок 4-1. Строение амфотерицина В

#### Механизм действия

Амфотерицин необратимо связывается с эргостеролом клеточной мембраны грибов. Это приводит к образованию пор в мембране, нарушению проницаемости. Повреждение барьерной функции мембраны, исчезновение протонного градиента, потеря мелких клеточных составляющих ведут к дезорганизации метаболизма и в конечном счете к гибели клетки гриба. В значительно меньшей степени амфотерицин связывается с другими стеро-

<sup>1</sup>Наряду с амфотерицином *B. S. nodosus* продуцирует также амфотерицин А, не используемый в клинике. Современные препараты амфотерицина могут содержать до 5% амфотерицина А.

лами, например с холестерином клеточной мембраны человека. Этим, как полагают, обусловлены побочные и токсические эффекты препарата. Помимо изменения проницаемости амфотерицин вызывает реакции перекисного окисления, приводящие к повреждению клеточной мембраны грибов.

### Спектр действия

Амфотерицин имеет широкий спектр действия, охватывающий большинство возбудителей микозов человека, включая *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* и *Paracoccidioides brasiliensis* (МПК в пределах 0,5-1 мкг/мл). *Coccidioides immitis* и зигомицеты порядка Mucogales менее чувствительны к препарату (МПК около 1 мкг/мл). Многие грибы из формального семейства *Dematiaceae*, *Fusarium spp.*, *Pseudallescheria boydii* и *Trichosporon beigeli* считаются устойчивыми (МПК более 2 мкг/мл). Амфотерицин — препарат выбора для лечения микозов с невыясненной полностью (т.е. до уровня вида) этиологией. Эффект амфотерицина преимущественно фунгицидный *in vitro*, но в клинических условиях фунгицидные концентрации не всегда легко достигаются.

### Устойчивость к препарату

Неэффективность лечения, связанная с развитием устойчивости к амфотерицину, очень редка. Исходно устойчивыми могут оказаться штаммы *Candida lusitanae* (не подтверждается последними данными), реже *Candida tropicalis*, описаны случаи устойчивости *Cryptococcus neoformans* при длительном лечении больных СПИДом. Определение чувствительности до начала лечения в большинстве случаев не требуется.

### Фармакокинетика

Амфотерицин В не растворим в воде, не проникает через кожу и слизистые оболочки; минимальная абсорбция происходит в желудочно-кишечном тракте.

Парентеральное введение обычного коллоидного раствора амфотерицина позволяет создать максимальную концентрацию в плазме в 1,0-2,0 мг/л.

Амфотерицин очень быстро проникает в ткани, оставляя в крови менее 10% от введенной дозы, в основном в связанном с белками плазмы виде. Поэтому в биологических жидкостях (плевральной, перитонеальной, синовиальной) концентрация амфотерицина остается низкой. Концентрация препарата в ликворе еще ниже, не более 5% от плазменной. Наиболее высокие концентрации создаются в печени, селезенке, почках и легких.

Метаболиты амфотерицина пока не обнаружены, но считается, что метаболизм происходит в печени. Выведение амфотерицина не линейное, с промежуточным периодом полужизни в плазме 24-48 часов, конечным периодом полувыведения около двух недель. Амфотерицин медленно, в течение нескольких недель, выводится почками, причем до 5% от введенной дозы вы-



водится неизменными. Недостаточность почек и гемодиализ не оказывают существенного влияния на выведение препарата.

### **Показания к применению**

Назначаемый внутривенно, амфотерицин В остается препаратом выбора при многих глубоких микозах, включая аспергиллез, кандидоз, криптококкоз, бластомикоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, кокцидиоидоз, мукороз. Кроме того, препарат может быть назначен при гиалогифомикозе. Амфотерицин является препаратом выбора при большинстве случаев, отличающихся тяжелым течением, угрожающим жизни больного.

Введение раствора амфотерицина в оболочки головного мозга (интратекально) проводится при кокцидиоидном и криптококковом менингите. Раствор может быть введен внутривентриально и внутрь сустава, однако на практике этого стараются избегать. Возможно введение под конъюнктиву или внутрь стекловидного тела при эндофтальмитах. При аспергиллезе легких и пневмомикозах другой этиологии раствор амфотерицина изредка применяется в виде ингаляций. Инстилляций раствора в мочевой пузырь могут быть проведены при кандидозе мочевыводящих путей.

Внутривенное введение обычного раствора амфотерицина дезоксихолата нередко бывает сопряжено с тяжелыми побочными и токсическими эффектами, вынуждающими ограничивать дозу или отменять лечение. Снижение дозы при сохранении терапевтической эффективности возможно при комбинированном лечении с флуцитозином.

### **Нозологическая классификация (МКБ-10)**

B35-B49 Микозы. B37 Кандидоз. B39 Гистоплазмоз. B40 Бластомикоз. B44 Аспергиллез. B45 Криптококкоз. B46 Мукорозы (зигомикоз). B55 Лейшманиоз.

### **Лекарственные формы**

Амфотерицин В выпускается в виде раствора для внутривенного введения. Используют лиофилизированный препарат, в количестве 50 мг амфотерицина вместе с 41 мг дезоксихолата натрия и фосфатным буфером — так называемый дезоксихолатный комплекс (табл. 4-1). Во флакон шприцем добавляют 10 мл стерильной воды для инъекций и встряхивают, что дает чистую коллоидную взвесь. Перед введением препарат дополнительно разводят в 490 мл 5% раствора глюкозы, чтобы получить конечную концентрацию в 0,1 мг/мл (при введении в периферическую вену, а при введении через катетеризированную центральную вену концентрация может достигать 0,15-0,2 мг/мл). Чтобы избежать преципитации, рН раствора глюкозы должен быть не менее 4,2. Рекомендуется использовать только раствор глюкозы (или декстрозы), прилагаемый к препарату. При обнаружении признаков преципитации необходимо отменить введение. Готовый раствор надо использовать в течение 24 часов, он не нуждается в защите от света.

Таблица 4-1

**Лекарственные формы амфотерицина, зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Внутривенно, инъекционно	«Амфотерицин В для внутривенного введения» лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, флаконы 10 мл	50 мг (50 000 ЕД)	Синтез АКО (Россия)	№ 70/528/2
Внутривенно, инъекционно	«Фунгизон» лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, флаконы	50 мг (50 000 ЕД)	Bristol-Myers Squibb (Франция)	П-8-242 N008628, от 26.05.98

**Способ введения и дозировка**

Раствор амфотерицина В вводится внутривенно, через периферическую или катетеризированную центральную вену вместе с 5% раствором глюкозы. Приготовленный раствор должен быть использован в течение суток, нельзя добавлять в него другие препараты для инъекций, смешивать с солевыми растворами.

До введения первой дозы рекомендуется дать пробную дозу амфотерицина, 1 мг (0,5 мг у детей с массой тела менее 30 кг) в 50 мл раствора глюкозы вводят в течение 1-3 ч, при этом проводя общий осмотр, измеряя температуру, пульс и артериальное давление через каждые 15 мин. Это необходимо с учетом возможности идиосинкразических реакций, проявляющихся тяжелой гипотензией, и анафилаксии у части пациентов. При появлении опасных реакций введение препарата прекращают, назначается терапия, включающая вливание физиологического раствора, глюкокортикоиды, антигистаминные препараты. Повторная пробная доза вводится через значительный промежуток времени (не менее 2 дней). Если пробная доза переносится хорошо, возможно назначение больших (терапевтических) доз, введение начинают через 2 часа.

У взрослых пациентов с неизменной функцией почек обычная суточная доза препарата составляет 0,3-1,0 мг/кг; для эмпирического лечения предполагаемой грибковой инфекции у больных с иммунодефицитом доза составляет 1,0 мг/кг.

Эффективная концентрация амфотерицина создается с учетом тяжести состояния пациента, течения инфекции и переносимости препарата.

Если течение инфекции не угрожает жизни больного и сам больной не относится к группе высокого риска (нейтропения и выраженный иммунодефицит), то оптимальная концентрация лучше достигается путем постепенного наращивания дозы. Начиная со стартовой инъекции, содержащей 10 мг амфотерицина, доза увеличивается на 10 мг каждые сутки, пока не составит 50 мг препарата или 1 мг/кг массы тела пациента (табл. 4-2).

Таблица 4-2

**Схема постепенного увеличения дозы амфотерицина у взрослых**

№ вливания	Время с начала введения	Длительность вливания	Доза амфотерицина	Объем готового раствора амфотерицина	Объем 5% раствора глюкозы	Общий объем вливания
пробная доза (начало)		0,5-2 ч	1 мг	10 мл	40 мл	50 мл
1	2 ч	4-6 ч	9 мг	90 мл	360 мл	450 мл
2	24 ч	4-6 ч	10 мг	100 мл	400 мл	500 мл
3	48 ч	4-6 ч	20 мг	200 мл	300 мл	500 мл
4	72 ч	4-6 ч	30 мг	300 мл	700 мл	1 л
5	96 ч	4-6 ч	40 мг	400 мл	600 мл	1 л
6	120 ч	4-6 ч	50 мг	500 мл	500 мл	1 л
Затем продолжают вливания через каждые 24 часа, суточная доза не должна превышать 50 мг, или 1 мг/кг массы тела, если последнее меньше.						

Примечание: готовый раствор амфотерицина имеет концентрацию 100 мг/л. Методика приготовления раствора указана выше.

Постепенное увеличение дозы можно проводить с еще меньшим шагом, на 5 мг каждые сутки, если этого требует плохая переносимость препарата. У пациентов с нейтропенией, выраженным иммунодефицитом, а также при тяжелом течении инфекции необходимая концентрация амфотерицина должна быть создана как можно скорее. Это достигается быстрым, форсированным (насколько это позволяет индивидуальная переносимость пациента) повышением дозы препарата. Следует помнить о том, что быстрое повышение дозы связано с риском развития почечной недостаточности. Все же большинство пациентов хорошо переносят приводимые схемы (табл. 4-3).

Таблица 4-3

**Схема быстрого увеличения дозы амфотерицина у взрослых**

№ вливания	Время с начала введения	Длительность вливания	Доза амфотерицина	Объем готового раствора амфотерицина	Объем 5% раствора глюкозы	Общий объем вливания
Пробная доза (начало)		0,5-2 ч	1 мг	10 мл	40 мл	50 мл
1	4 ч	4-6 ч	24 мг	240 мл	760 мл	1 л
2	16 ч	4-6 ч	25 мг	250 мл	750 мл	1 л
3	40 ч	4-6 ч	50 мг	500 мл	500 мл	1 л
Затем продолжают вливания через каждые 24 часа, суточная доза не должна превышать 50 мг, или 1 мг/кг массы тела, если последнее меньше.						

Примечание: готовый раствор амфотерицина имеет концентрацию 100 мг/л. Методика приготовления раствора указана выше.

Обычно применяемые схемы предусматривают безопасную продолжительность вливания одной дозы препарата, равную 6 ч. Вливание в течение 4 ч переносится пациентами с неизменной функцией почек так же хорошо. Некоторые авторы допускают и более быстрое введение препарата, ограничивая вливание дозы в 50 мг амфотерицина сроком всего лишь в 1 ч.

Курс лечения амфотерицином обычно занимает 6-10 нед, средняя курсовая доза для взрослых составляет 1-2 г. После второй недели лечения в результате эффекта кумуляции концентрация препарата в крови становится стабильной, препарат начинает накапливаться в тканях. В этот период возможно введение препарата через 48- или 72-часовые интервалы (то есть через день или трижды в неделю). Максимальная суточная доза может быть увеличена с 1,0 до 1,5 мг/кг, однако при кандидозе этого, как правило, не требуется. Дозы, большие, чем 1,5 мг/кг, приводят к усилению нефротоксических эффектов без повышения эффективности.

Дозировки у детей не должны превышать 1,0 мг/кг/сут (при кандидозе редко выше 0,5 мг/кг/сут), повышение дозы начинают с 0,25 мг/кг с шагом 0,125-0,25 мг/кг.

У больных грибковым менингитом может быть назначено интратекальное (внутриоболочечное) введение парентерального раствора амфотерицина. Препарат вводится внутрь желудочков головного мозга или в паутинную оболочку спинного мозга, в поясничном отделе. Внутрицистерная (внутрижелудочковая) инъекция лучше эндолюмбальной, так как последняя может осложниться развитием поясничного арахноидита. Инъекции делают дважды или трижды в неделю, однократная доза увеличивается с 0,025 мг и далее, смотря по переносимости препарата, до 0,25-1,0 мг. Развитие воспалительных реакций в месте инъекций предотвращают одновременным введением гидрокортизона. По мере улучшения состояния пациента интервал между дозами может быть увеличен. Введение препарата в желудочки мозга должно проводиться только опытными специалистами.

При грибковой эмпиеме плевры раствор, содержащий 50 мг амфотерицина в 40-60 мл изотонического раствора, может быть введен в полость плевры. Инъекции проводятся ежедневно или через день, в течение 10-14 дней.

Кандидоз нижних мочевых путей обычно поддается местному лечению раствором амфотерицина. Можно использовать постоянное промывание разведенным парентеральным раствором, содержащим 50 мг препарата на 1 л стерильной воды (вводят по 1 л в сутки в течение 3-5 сут) и прерывистые инстилляции (200-300 мл раствора с концентрацией 50 мг/л вводят с интервалами в 6-8 ч) в течение 5-7 дней. Инстилляции раствора амфотерицина могут быть проведены и при грибковых синуситах.

При микозах легких иногда проводят ингаляции с парентеральным раствором амфотерицина В. Содержимое 1 флакона (50 мг препарата) разводят в 10 мл стерильной воды для инъекций. Полученный раствор может быть использован для одной ингаляции. Ингаляции по 10-15 мин проводят 1-2 раза в день. Курс лечения — 10-14 дней. При необходимости

ингаляции возобновляют после недельного перерыва. При использовании ингаляторов, работающих только на вдохе, разовую дозу ингаляции рекомендуется снижать до 5 мл (25 мг амфотерицина).

Чтобы избежать нефротоксического и других нежелательных эффектов амфотерицина, некоторыми исследователями было предложено готовить инъекционный раствор, используя не глюкозу, а жировую эмульсию («интралипид 20%»), наподобие новейших липидассоциированных форм. Данные по эффективности использования подобных растворов противоречивы и недостаточны. В ряде случаев наблюдалось ослабление токсических эффектов, в некоторых случаях — недостаточная терапевтическая эффективность (растворимость амфотерицина, пиковые концентрации и АУС у жирового раствора ниже, чем у обычного раствора с глюкозой). В целом, использовать нелицензированные эмульсионные растворы амфотерицина не рекомендуется.

### **Побочное действие**

Острые и преходящие явления, возникающие в течение 4 ч после первого внутривенного введения амфотерицина В, включают лихорадку и озноб, головную боль, режé тошноту и рвоту. Такие реакции наблюдаются у многих больных и бывают выражены по-разному. Чаще всего они наблюдаются в течение первой недели и затем постепенно ослабевают и исчезают. Эти реакции могут быть ослаблены или предотвращены более медленным введением препарата или предшествующим одномоментным введением 25-50 мг гидрокортизона. Анафилактические реакции, проявляющиеся одышкой и гипотензией, довольно редки.

Для купирования острых реакций используются также нестероидные противовоспалительные препараты, антигистаминные средства. До вливания препарата можно провести премедикацию аспирином или парацетамолом, противорвотными средствами.

В месте введения препарата может развиваться тромбофлебит. При введении препарата через периферическую вену необходимо каждый раз менять место инъекции. Возникновение тромбофлебита можно предотвратить более медленным вливанием или добавлением в раствор небольших количеств гепарина (500-1000 ЕД/л).

Наиболее тяжелый из токсических эффектов амфотерицина — повреждение почек с развитием почечной недостаточности. При лечении амфотерицином отмечаются ухудшение почечного кровотока, что приводит к снижению клубочковой фильтрации и гипоксии мозгового вещества. При гистопатологическом исследовании в тяжелых случаях обнаруживают некрозы канальцев и нефрокальциноз. Поражение канальцев ведет к гипокалиемии и гипомагниемии, наблюдаются гипостенурия, сниженная экскреция кислот. Большинство больных, получающих вливания амфотерицина, как правило, имеют какое-либо нарушение функции почек.

Хотя обычно функция почек нормализуется спустя несколько месяцев после отмены препарата, возможны необратимые повреждения (особенно при

общей курсовой дозе, превышающей 2 г). Степень повреждений зависит от величины дозы амфотерицина. В целом, при назначении доз, больших чем 1,0 мг/кг в сутки, рекомендуется вводить солевые растворы по 3-5 мЭкв/кг в сутки под контролем водно-электролитного баланса. Дети менее подвержены нефротоксическому эффекту и, в целом, не нуждаются во введении солевых растворов. Для предотвращения азотемии также рекомендуют назначать пентоксифиллин и малые дозы дофамина, 1-2 мкг/кг в мин.

Постоянное наблюдение за состоянием пациента и коррекция водно-электролитного баланса в ходе лечения помогут предотвратить или ослабить повреждение почек. Показатели функции почек должны измеряться дважды в неделю у всех пациентов, при содержании креатинина плазмы большем, чем 250 ммоль/л необходимо изменить дозировку. Определение содержания самого амфотерицина при этом не требуется.

Потеря калия и магния может быть сокращена назначением 10-20 мг амилорида, возможны и внутривенные вливания солей этих электролитов при резком падении их концентрации. При канальцевом ацидозе иногда назначают цитраты.

У большинства пациентов, получавших амфотерицин в течение 2 нед и дольше, в результате подавления эритропоэза или ухудшения функции почек развивается нормохромная нормоцитарная анемия, иногда сопровождаемая тромбоцитопенией. В тяжелых случаях проводят переливание крови или эритроцитарной массы, иногда — эритропоэтина, хотя обычно анемия проходит после отмены препарата.

Нейротоксические эффекты амфотерицина, включающие гипертермию, гипотензию, нарушения сознания и поведения, депрессию, расстройства зрения и слуха, наблюдаются редко.

Легочные осложнения с острым диспноэ, гипоксемией и интерстициальными инфильтратами могут возникнуть при совмещении лечения амфотерицином с переливанием лейкоцитарной массы. Эти процедуры лучше проводить раздельно.

Доказано стимулирующее действие амфотерицина на высвобождение фактора некроза опухолей и интерлейкина 1, что также может обуславливать некоторые побочные реакции. Возможно подавляющее действие амфотерицина на пролиферацию лимфоцитов и фагоцитоз грибковых клеток нейтрофилами.

### ***Лабораторный мониторинг***

Для оценки эффективности терапии рекомендуется провести инструментальное, микробиологическое и серологическое обследование до начала лечения. В ходе лечения ежемесячно эти исследования повторяют, по возможности исследуя и концентрации амфотерицина в крови.

Перед введением первой дозы, а затем еженедельно в ходе лечения следует определять уровни креатинина, азота мочевины, клиренс креатинина,

а также уровни натрия, калия и магния. Рекомендуется повторять эти процедуры в течение трех месяцев после отмены препарата, ежемесячно.

### **Взаимодействие препаратов**

Амфотерицин усиливает нефротоксический эффект некоторых лекарств, например аминогликозидов и циклоспорина. Противоопухолевые средства могут усиливать нефротоксичность самого амфотерицина, поэтому сочетать их следует с большой осторожностью.

Кортикостероиды могут усугублять вызванную амфотерицином потерю калия, следует избегать назначения амфотерицина вместе с обычными (не сберегающими калий и магний) диуретиками. Развивающаяся гипокалиемия усиливает действие сердечных гликозидов и курареподобных миорелаксантов.

Отмечен антагонизм амфотерицина с миконазолом и, вероятно, с кетоконазолом. Напротив, совместное назначение амфотерицина и флуцитозина дает синергистический эффект.

## **4.2 Липидные формы амфотерицина В**

История применения связанных с липидами форм амфотерицина В началась в середине 80-х годов, стало известно о случаях успешного лечения амфотерицином, заключенным в липосомы, больных, у которых обычный амфотерицин (дезоксихолатный комплекс) оказался неэффективен или плохо переносился. Первые липосомальные препараты амфотерицина готовились самими исследователями, непосредственно перед введением больному. Новые формы амфотерицина не вызывали ухудшения функции почек и позволяли без опасений проводить лечение большими дозами.

При использовании первых липидных форм амфотерицина выяснили, что крупный размер липидных частичек является причиной некоторых побочных эффектов, поэтому дальнейшие исследования были направлены на поиск лучших вариантов липидных носителей амфотерицина, пригодных для массового производства.

Изучение ранних форм амфотерицина выявило неоднородность их структуры. Было установлено, что первоначальный препарат содержал не только липосомы, но и нелипосомные комплексы амфотерицина и липидов в виде лент. Образование этих «лент» в препарате происходило при концентрации амфотерицина выше 3 моль %, а при концентрации от 25 до 50 моль % наблюдались только «ленты», а не липосомы. В больших концентрациях липидные комплексы не образуются.

В ходе исследований было установлено, что именно нелипосомная часть препарата обуславливала низкую токсичность, причем наименьшие токсические эффекты наблюдались при концентрации амфотерицина в 50%, то есть в соотношении 1:1 с липидами. Это позволило приступить к разработке нелипосомных липидассоциированных форм амфотерицина.

Сегодня известно три серийно выпускаемых разновидности липидассоциированного амфотерицина: липосомальный амфотерицин (AmBisome, «амбизом»), амфотерицин — липидный комплекс (ABLC) и амфотерицин — коллоидная дисперсия (ABCD, холестерилсульфат амфотерицина). Эти препараты прошли предварительные клинические испытания и уже используются в странах Западной Европы и США. Проходит клинические испытания липосомальная форма нистатина.

### Строение липидассоциированных форм

Из трех существующих сегодня липидных форм амфотерицина только одна является собственно липосомальной — это «амбизом». Остальные две представляют собой комплексы амфотерицина с липидными структурами, не являющимися липосомами (табл. 4-4).

«Амбизом» (амфотерицин В липосомальный) представляет собой относительно маленький, размером в 60-70 нм, шарик-липосому, единственный липидный бислой которой состоит из гидрогенизированного фосфатидилхолина, дистеароил фосфатидилглицерола, холестерина и амфотерицина В, в соотношении 2:0,8:1:0,4. Концентрация амфотерицина составляет 10%.

ABLC (амфотерицина В липидный комплекс) является комплексом амфотерицина с димиристоил фосфатидилхолином и димиристоил фосфатидилглицеролом, эти вещества находятся в соотношении 7:3. Концентрация амфотерицина составляет 35%. Под электронным микроскопом группа таких комплексов похожа на ленту, а модель единичного комплекса предполагает чередование пар амфотерицин — липид, причем гидрофильные концы амфотерицина обращены к центру комплекса, имеющего форму звезды. Размер комплекса — от 1,6 до 11 мкм.

ABCD (амфотерицина В коллоидная дисперсия) — комплекс амфотерицина с холестерилсульфатом в соотношении 1:1. Цепочки, в которых чередуются амфотерицин и холестерилсульфат, замыкаются с образованием дисков около 115 нм в диаметре толщиной около 4 нм.

Таблица 4-4

### Структура липидассоциированных форм амфотерицина

Характеристика	«Амбизом»	ABLC	ABCD
Составляющие липиды	Фосфатидилхолин, ДСФГ, холестерол	ДМФХ, ДМФГ	Холестерилсульфат
Содержание амфотерицина В, %	10 %	35 %	50 %
Форма частиц	Липосома (шар)	Пластинка/лента	Диск
Размер частиц	до 0,08 мкм	1,6 — 11 мкм	0,12 мкм

Примечания: ДСФГ — дистеароил фосфатидилглицерол, ДМФГ — димиристоил фосфатидилглицерол, ДМФХ — димиристоил фосфатидилхолин.



### **Особенности механизма действия**

Токсическое действие амфотерицина В отчасти обусловлено его сродством к холестеролу клеточных мембран человека. При использовании обычной формы амфотерицин, высвобождаясь из комплекса с дезоксихолатом, связывается с липопротеинами мембран человека или с эргостеролом мембраны гриба. При использовании липидных форм амфотерицин с меньшей вероятностью свяжется с мембраной человека, поскольку его сродство к липидам носителя выше. Еще выше его сродство к эргостеролу грибов, поэтому из связи с носителем амфотерицин переходит прямо в связь с мембраной гриба.

Установлено, что липидассоциированные формы амфотерицина быстро захватываются макрофагами и накапливаются в органах, богатых клетками ретикулоэндотелиальной системы. Находясь внутри клеток — фагоцитов, амфотерицин разносится по всему организму и может направленно доставляться к очагу грибковой инфекции. Кроме того, в используемых концентрациях липидассоциированных форм не наблюдается угнетающего действия амфотерицина В на функции фагоцитов.

### **Особенности фармакокинетики**

Три разновидности липидассоциированного амфотерицина имеют общие фармакокинетические свойства. Для каждой из этих форм характерно накопление высоких концентраций амфотерицина в печени и селезенке и незначительные, по сравнению с обычным дезоксихолатным комплексом, концентрации в почках.

У ABLC и ABCD максимальные концентрации в плазме ниже, чем у обычной формы амфотерицина. Это связывают с быстрым захватом препаратов клетками ретикулоэндотелиальной системы и последующим проникновением в ткани. У липосомального амфотерицина («амбизом») плазменные концентрации выше. Это обусловлено маленькими размерами, а также отрицательным зарядом на поверхности липосом, из-за чего они труднее захватываются макрофагами.

Основные фармакокинетические показатели каждого из препаратов представлены в табл. 4-5.

Хотя подробные данные по кинетике и распределению липосомальных форм в организме человека пока отсутствуют, можно предположить, что содержание амфотерицина в спинномозговой жидкости будет выше при использовании «амбизома», поскольку его концентрации в плазме очень высоки.

Относительно низкие плазменные концентрации ABLC и ABCD определяют их низкие концентрации и в остальных жидких средах организма.

Липидассоциированные формы амфотерицина хорошо проникают в ткани и накапливаются преимущественно в печени селезенке, легких, а также в лимфатических узлах и костном мозге. Наибольшие концентрации амфотерицина накапливаются в тканях при использовании ABLC и ABCD,

в меньшей степени — «амбизома». ABCD и «амбизом» в меньшей степени накапливаются в почках, чем обычная форма амфотерицина.

Таблица 4-5

**Особенности фармакокинетики липидассоциированных форм амфотерицина В (по сравнению с традиционной формой)**

Форма препарата	Доза, мг/кг	С <sub>max</sub> , мг/л	AUC, мкг×ч/мл	Клиренс, л/ч×кг
Амфотерицин В (дезоксихолат)	1,0	1,0-2,0	8-9	0,02-0,04
«Амбизом»	1,0	7,3	69	0,03-0,04
	3,0	10-35	158-419	0,02-0,04
	5,0	25-59	523-713	0,011
ABLC	5,0	1,7	7-21	0,43
ABCD	1,0	2,19	-	0,08
	3,0	2,6	29	0,105
	4,0	2,9	36	0,112

Примечания: **C<sub>max</sub>** — максимальная концентрация в плазме, **AUC** — площадь под кривой «концентрация — время», **клиренс** (общий плазменный) — общая скорость выведения. Приведенные данные взяты из разных исследований, поэтому могут отчасти не соответствовать друг другу.

**Показания к применению**

Липидные формы амфотерицина можно было бы назначать по тем же показаниям, что и обычный парентеральный раствор дезоксихолатного комплекса. Отличные фармакокинетические свойства, безопасность в применении сделали бы липидассоциированные формы лучшими и наиболее часто используемыми препаратами, учитывая необычайно широкий спектр действия амфотерицина.

Однако существенно более высокая стоимость лечения нередко исключает липидассоциированные формы из списка средств выбора при глубоких микозах. В этих условиях липидные формы выступают в качестве так называемой терапии спасения, их применение оправдано в тех случаях, когда отказ от назначения ведет к гибели пациента.

Сегодня имеется три основных показания к применению липидассоциированных форм. Все эти показания связаны с невозможностью проведения терапии традиционным раствором амфотерицина. Итак, липидные формы амфотерицина предлагают назначать, в следующих случаях:

- 1) предыдущее лечение парентеральным раствором амфотерицина оказалось неэффективным (в терапевтических концентрациях, установленных для этого раствора);
- 2) предыдущее лечение парентеральным раствором амфотерицина пришлось отменить из-за развития тяжелых токсических эффектов;
- 3) лечение традиционным парентеральным раствором амфотерицина не проводилось, поскольку у больного имеется заболевание почек.

В описании препарата указываются, в том числе, следующие показания: диссеминированный криптококкоз, криптококковый менингит, инвазивный и диссеминированный аспергиллез, бластомироз, диссеминированные формы кандидоза, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, зигомикоз, гиалогифомикоз, хроническая мицетома; системный микоз на фоне СПИДа и при иммунодефиците на фоне противоопухолевой терапии; профилактика инвазивных грибковых инфекций у больных с нейтропенией при злокачественных новообразованиях, а также при пересадке паренхиматозных органов и костного мозга. Лихорадочный синдром неясного генеза (резистентный к проводившейся в течение 96 ч антибиотикотерапии, у больных с нейтропенией и высоким риском грибковых инфекций). Висцеральный лейшманиоз (в качестве первичной терапии, в т.ч. у пациентов с иммунодефицитом), американский кожно-висцеральный лейшманиоз.

### Лекарственные формы

«Амбизом» (табл. 4-6) выпускается в лиофилизированной форме, во флаконах, содержащих 50 мг сухого препарата. Перед употреблением во флакон 50 мг добавляют 12 мл стерильной воды (до концентрации 4 мг/мл), несколько раз энергично встряхивают, пока не образуется однородная суспензия. Для лучшего растворения полученный раствор нагревают до 65° С на 10 мин и остужают до комнатной температуры. В таком виде раствор может храниться в холодильнике (при 2-4°С) до 24 ч.

Перед употреблением препарат разводят в 5% растворе глюкозы для инъекций, создавая концентрацию готового раствора от 2 до 0,2 мг/мл (на одну объемную часть 4 мг/мл раствора — от 1 до 19 частей раствора глюкозы, соответственно). При этом водную 4 мг/мл суспензию отфильтровывают в стерильную емкость через прилагаемый фильтр. Готовый раствор подлежит использованию в течение 6 ч с момента приготовления.

Таблица 4-6

#### Лекарственные формы липосомального амфотерицина, зарегистрированные в России

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Внутривенно, инъекционно	«Амбизом» лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, флаконы 30 мл	50 мг	Gilead Sciences (Германия)	№ 008703, 26.08.1998 от Nexstar Pharmaceuticals International Ltd

ABLC, или «Abelcet», выпускается в виде раствора для инъекций, во флаконах, содержащих 100 мг (20 мл) стерильной суспензии. Этот раствор вводят через прилагаемый фильтр-иглу непосредственно перед использованием в инфузионную емкость с 500 мл 5% раствора глюкозы. Готовый раствор можно хранить в холодильнике до 15 ч.

ABCD, или «амфоцил», «amphotec», выпускается в лиофилизированной форме, во флаконах, содержащих 50 или 100 мг сухого вещества. Это вещество разводят, соответственно, в 10 мл или 20 мл стерильной воды для инъекций, создавая концентрацию в 5 мг/мл или ориентируясь по табл. 4-7. Такой раствор может храниться в холодильнике в течение 24 часов. Полученный раствор еще в 8 раз разводят 5% раствором глюкозы, до концентрации в 0,625 мг/мл. Готовый раствор подлежит использованию в течение суток. «Амфоцил» зарегистрирован в России (порошок лиофилизированный для инъекций 100 мг; № 006267, 11.07.1995 (АНН.2000), Zeneca, Великобритания), но практически не используется.

Таблица 4-7

**Приготовление раствора коллоидной дисперсии амфотерицина**

Доза, мг	Объем водной суспензии, мл	Объем инфузионного раствора, мл
10-35	2-7	50
35-70	7-14	100
70-175	14-35	250
175-350	35-70	500
350-1000	70-200	1000

**Способ назначения и дозировка**

Точные дозировки и схемы терапии при конкретных заболеваниях для каждой из имеющихся форм пока не установлены, однако имеются общие рекомендации по лечению.

Приготовленные растворы вводят вместе с 5% раствором глюкозы. При этом не рекомендуется смешивать их с какими-либо другими растворами для инъекций, и особенно с солевыми растворами, вызывающими преципитацию амфотерицина.

При использовании липидассоциированных форм нет необходимости в постепенном наращивании дозы. Однако рекомендуется сначала ввести пробную дозу в 1 мг (или 0,5 мг у детей) из опасения анафилактических реакций.

Готовый раствор «амбизома» вместе с раствором 5% глюкозы вводят в течение 0,5-1 ч. Обычная суточная доза составляет 1,0 мг/кг массы тела больного, но эту дозу можно без опасений увеличить до 3-5 мг/кг. Длительность лечения составляет обычно 2-4 нед, но может занимать до 4 мес, на курс 1-3 г препарата.

Готовый раствор ABLC вводят в течение 2 ч. Рекомендуемая суточная доза составляет 5 мг/кг, взрослым вводят 500 мл (1 мг/л) готового раствора, детям и пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями — 250 мл (2 мг/л).

Минимальная продолжительность лечения составляет 2 нед. Отмечена хорошая переносимость 11-месячного курса, с общей курсовой дозой в 50 г. Готовый раствор ABCD вместе с 5% раствором глюкозы вводят в течение 1-1,5 часов. Обычная доза составляет 1,0 мг/кг, но ее можно повысить до 3-4 мг/кг. Курсовая доза может составлять до 3 г.

### **Побочное действие**

Острые послеинъекционные реакции, включающие лихорадку и озноб, при использовании липидассоциированных форм амфотерицина ABLC и ABCD встречаются, но происходят реже, по сравнению с традиционной формой. Они также купируются введением 50 мг гидрокортизона. «Амбизом» отличается очень низкой вероятностью подобных реакций.

Главная выгода от применения липидассоциированных форм амфотерицина заключается в отсутствии нефротоксического действия. Новые формы не вызывают повреждения почек даже в максимальных дозах. Более того, при замене традиционного раствора на липидную форму у того же пациента отмечается снижение уровня креатинина. Концентрации калия иногда могут снижаться, в частности при использовании «амбизома».

При использовании любой из липидассоциированных форм рекомендуется регулярное (хотя бы еженедельное) определение содержания креатинина и калия плазмы.

## **4.3 Флуконазол**

Флуконазол — препарат из группы азолов, является синтетическим производным бис-триазола. Флуконазол был получен в 1982 году и с конца 80-х годов широко применяется в лечении кандидоза, криптококкоза и ряда других микозов.

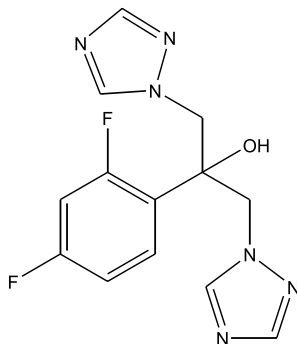
### **Химическое строение**

альфа-(2,4-дифторфенил)-альфа-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1H-1,2,4-триазол-1-этанол (рис. 4-2). Эмпирическая формула —  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ , молекулярная масса 306,3.

### **Механизм действия**

Как и другие препараты группы азолов, флуконазол угнетает образование эргостерола, основного компонента мембраны грибов, действуя на фермент 14 $\alpha$ -деметилазу, входящий в систему цитохрома P450. Нарушение биосинтеза мембраны обуславливает фунгистатический эффект препарата, а в более высоких концентрациях повреждения мембраны, в ходе перекисного окисления и других процессов, приводит к гибели клетки гриба. В отличие от других азольных препаратов, флуконазол обладает высокой специфичностью по отношению к зависимым от цитохрома P450 ферментам грибов.

Поэтому при использовании флуконазола не наблюдаются побочное действие на синтез стероидов и другие метаболические процессы, связанные с этими цитохромами.



**Рисунок 4-2.** Строение флуконазола

### Спектр действия

Флуконазол имеет относительно широкий спектр действия, включающий большинство видов *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, дерматофиты, *Malassezia furfur* и «классические» диморфные возбудители *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis*. Среди грибов рода *Candida* наиболее чувствительными к флуконазолу являются *C. albicans*, а также *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* (их МПК составляет в среднем 1,0 мкг/л). Устойчивыми считают штаммы *C. krusei*, в меньшей степени *C. glabrata*, данных пока недостаточно. Обычно под чувствительностью подразумевают МПК до 8 мкг/мл, под промежуточной (зависимой от дозы) чувствительностью — МПК от 16 до 32 мкг/мл, под устойчивостью — МПК выше 64 мкг/мл, или упрощенно чувствительность — это МПК ниже 32 мкг/мл, устойчивость — выше 64 мкг/мл.

### Устойчивость к препарату

При лечении кандидоза следует учитывать вид возбудителя, поскольку не все виды *Candida* чувствительны к флуконазолу. Как правило, определять чувствительность к препарату до начала лечения кандидоза не требуется, если заболевание вызвано *C. albicans* (по результатам проростковой пробы). Устойчивость штаммов *C. albicans* в ходе лечения развивается редко, обычно при длительном лечении хронических форм кандидоза, в частности у больных СПИДом, долгое время получающих малые дозы флуконазола. При кандидозе, вызванном другими видами *Candida*, следует провести определение чувствительности до назначения препарата. Изредка приобретенная устойчивость *Cryptococcus neoformans* наблюдается у больных СПИДом, получающих длительную поддерживающую терапию.

## Фармакокинетика

Флуконазол растворим в воде, быстро и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. В кровь попадает более 90% от принятой внутрь дозы. Одновременный прием пищи, а также желудочная кислотность не влияют на абсорбцию препарата. Концентрации в плазме напрямую зависят от дозы; через 2 ч после приема внутрь 50 мг флуконазола в плазме создается концентрация около 1 мг/л, после повторного приема той же дозы она составит 2-3 мг/л.

Пиковые концентрации создаются в течение 1-2 ч, равновесные концентрации достигаются к 4-6-му дню при ежедневном приеме одной дозы. Фармакокинетические свойства препарата одинаковы при пероральном или внутривенном введении, препарат распределяется быстро и повсюду.

В плазме крови с белками связывается не более 12% препарата, основное количество находится в свободной форме, поэтому флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма, в цереброспинальной жидкости его содержание достигает 80-90% от одновременной концентрации в плазме, а в слюне и перитонеальной жидкости содержание почти такое же, что и в плазме.

Флуконазол выводится почками, до 75% от содержания в плазме выходит в неизменной форме. В моче создаются очень высокие, более 100 мг/л, концентрации препарата. Выведение препарата зависит от скорости клубочковой фильтрации. Флуконазол весьма слабо метаболизируется печенью.

Период полужизни в плазме составляет около 30 ч, дозировки и продолжительность терапии не влияют на период полужизни.

В коже и ногтях создаются высокие концентрации флуконазола. В коже препарат обнаруживается через 3 ч после приема одной дозы, а в ногтях — на 2 нед лечения. В эпидермис кожи препарат попадает в основном через потовые железы, и в меньшей степени — через базальный слой и сальные железы. Гидрофильность флуконазола, находящегося в свободной форме, позволяет препарату проникать в ногтевую пластинку через ложе ногтя. Из кожи флуконазол выводится медленнее, чем из плазмы.

## Показания к применению

Флуконазол широко используется в лечении поверхностного и глубокого кандидоза. Флуконазол — высокоэффективное средство при криптококкозе, в частности препарат используют для лечения и предотвращения рецидивов криптококкового менингита у больных СПИДом. Флуконазол можно использовать и в терапии дерматофитоза, в частности онихомикоза, вызванного дерматофитами (*Tinea unguium*), а также разноцветного лишая. Кроме того, флуконазол с успехом используется в лечении кокцидиоидоза, в частности кокцидиоидного менингита.

Для профилактики кандидоза и предотвращения кандидной колонизации желудочно-кишечного тракта препарат применяется в небольших дозах.

Для профилактики и лечения кандидоза у больных с выраженной нейтропенией флуконазол должен использоваться с осторожностью. Флуконазол не эффективен при аспергиллезе и мукорозе, но может оказаться эффективным в лечении трихоспороноза и гиамогифомикоза, в том числе в комбинации с другими препаратами.

### **Нозологическая классификация (МКБ-10)**

B20.5 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов. B35 Дерматофития. B35.1 Микоз ногтей. B36.0 Разноцветный лишай. B37.0 Кандидный стоматит. B37.1 Легочный кандидоз. B37.2 Кандидоз кожи и ногтей. B37.3 Кандидоз вульвы и вагины. B37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций. B37.6 Кандидный эндокардит. B37.7 Кандидная септицемия. B37.8 Кандидоз других локализаций. B38 Кокцидиоидоз. B39 Гистоплазмоз. B41 Паракокцидиоидоз. B42 Споротрихоз. B45.0 Легочный криптококкоз. B45.1 Церебральный криптококкоз. B45.2 Кожный криптококкоз. Z29.8 Другие уточненные профилактические меры.

### **Лекарственные формы**

Для приема внутрь препарат выпускается в виде покрытых желатиновой оболочкой капсул, содержащих 50, 100, 150 или 200 мг флуконазола. Кроме того, выпускается сухое вещество для приготовления пероральной суспензии во флаконах, содержащее 50 или 200 мг флуконазола в 5 мл (табл. 4-8). Для внутривенных вливаний используют раствор, содержащий 2 мг/мл флуконазола в 9% хлориде натрия, по 25, 50, 100 и 200 мл во флаконах. Не рекомендуется смешивать раствор флуконазола с растворами других препаратов, за исключением указанных в фирменной аннотации.

Таблица 4-8

### **Лекарственные формы флуконазола («дифлюкан»), зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма, упаковка	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Внутрь	«Дифлюкан» капсулы 1 шт., упаковки яичковые контурные	150 мг	Pfizer (США)	П N013546/02-2001 от 08.01.02
Внутрь	«Дифлюкан» капсулы 7 шт., упаковки яичковые контурные	50 мг	Pfizer (США)	П N013546/02-2001 от 08.01.02
Внутрь	«Дифлюкан» капсулы 7 шт., упаковки яичковые контурные	100 мг	Pfizer (США)	П N013546/02-2001 от 08.01.02
Внутривенно	«Дифлюкан» раствор для внутривенного введения 25, 50, 100 или 200 мл, флаконы	2 мг/мл	Pfizer (США)	П N013546/03-2001 от 08.01.02



Способ назначения	Лекарственная форма, упаковка	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Внутрь	«Дифлюкан» порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 21,4 г, флаконы пластиковые 35 мл	50 мг / 5 мл	Pfizer (США)	П N013546/01-2001 от 08.01.02
Внутрь	«Дифлюкан» порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 21,4 г, флаконы пластиковые	200 мг / 5 мл	Pfizer (США)	П N013546/01-2001 от 08.01.02

### Способ назначения и дозировка

Поскольку флуконазол хорошо всасывается, следует отдавать предпочтение пероральному введению препарата. Внутривенно флуконазол нужно вводить только в случае, если невозможен прием внутрь.

Раствор вводят в периферическую вену со скоростью 5-10 мл/мин.

Дозировка и продолжительность лечения зависят от гриба-возбудителя, формы и тяжести течения инфекции, состояния пациента. Лечение поверхностных форм кандидоза проводится суточными дозами в 50 или 100 мг, лечение глубоких форм кандидоза и криптококкоза обычно проводится первой дозой в 400 мг, а в дальнейшем — по 200 мг в день, при необходимости дозу увеличивают в 2 раза. При неосложненном вульвовагинальном кандидозе применяют однократное дозирование (150 мг).

Детская доза при криптококкозе и глубоком кандидозе составляет 3-6 мг/кг, а при кандидозе кожи и слизистых 1-2 мг/кг. В целом применение флуконазола при лечении детей должно проводиться только по строгим показаниям, суточная доза составляет не более 400 мг.

Почечная недостаточность, протекающая со снижением клубочковой фильтрации, замедляет выведение флуконазола. Поэтому при последовательном назначении препарата больным с нарушенной функцией почек на 3-й день лечения повторные дозы должны быть снижены, или увеличен интервал между ними. При изменении дозы или интервала ориентируются по клиренсу креатинина (табл. 4-9).

Таблица 4-9

#### Изменения доз и интервала между ними при почечной недостаточности

Клиренс креатинина	1 и 2 сутки	3-и сутки и далее при ежесуточном назначении	Интервал между обычными дозами, с 3-х суток
40-50 мл/мин и более	Обычные дозы	Обычная суточная доза	Обычный (24 часа)
20-40 мл/мин		Половина суточной дозы	48 часов
10-20 мл/мин		1/4 или 1/3 суточной дозы	72 часа

У больных, регулярно проходящих гемодиализ, одна суточная доза препарата назначается после каждой процедуры диализа.

### Побочное действие

Препарат хорошо переносится большинством пациентов. Изредка отмечаются тошнота и рвота, еще реже возникают аллергические кожные реакции. Во время беременности препарат следует использовать только тогда, когда этого действительно требует состояние пациентки (категория С). Не рекомендуется применять флуконазол в период лактации.

У больных СПИДом, получающих флуконазол, может наблюдаться преходящее повышение печеночных ферментов. В целом не рекомендуется назначать флуконазол пациентам с активными заболеваниями печени.

### Взаимодействие препаратов

Флуконазол потенцирует эффекты непрямых антикоагулянтов, увеличивает время выведения гипогликемических средств, производных сульфонилмочевины, непрямых антикоагулянтов, циклоспорина, фенитоина.

## 4.4 Итраконазол

Итраконазол — препарат из группы азолов, является синтетическим диоксолановым производным триазола. Итраконазол был получен в 1984 г., и с середины 80-х годов начал применяться в лечении многих микозов.

### Химическое строение

Итраконазол представляет собой рацемическую смесь равных количеств четырех диастереоизомеров (в двух энантиомерных парах), каждая из них имеет 3 хиральных центра. По номенклатуре итраконазол является 4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-(1-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он (рис. 4-3). Эмпирическая формула итраконазола —  $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ , молекулярная масса 705.64.

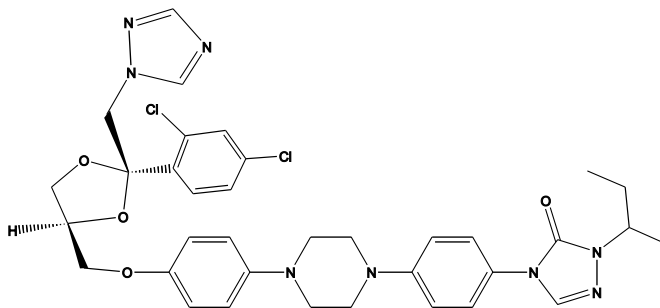


Рисунок 4-3. Строение итраконазола

### Механизм действия

Как и другие препараты из группы азолов, итраконазол угнетает синтез эргостерола за счет действия на зависимый от системы цитохрома P450 фер-

мент 14 $\alpha$ -деметилазу. Нарушение образования эргостерола, формирующего мембрану гриба, проявляется как фунгистатический эффект. Фунгицидный эффект итраконазола, по-видимому, не связан с нехваткой эргостерола. Итраконазол действует на зависимые от цитохрома P450 реакции гораздо специфичнее (только на систему P450 3A4), чем производные имидазола, например кетоконазол. Поэтому в терапевтических дозах итраконазол не оказывает заметного влияния на метаболизм стероидов человека.

### Спектр действия

Итраконазол обладает очень широким спектром действия, фактически самым широким среди всех современных системных антимикотиков, назначаемых внутрь. Спектр действия итраконазола включает *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, дерматофиты, *Malassezia furfur*, грибы *Dematiaceae*, *Pseudallescheria boydii* и все диморфные возбудители. Фунгистатическое действие итраконазола дополняется фунгицидным при определенных концентрациях или с течением времени.

### Устойчивость к препарату

Устойчивость к итраконазолу описана в единичных случаях. Определять чувствительность до начала лечения не требуется.

### Фармакокинетика

Итраконазол не полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, в кровь поступает около 55% от принятой дозы. Всасывание препарата существенно улучшается при приеме с пищей, содержащей жиры, и гораздо лучше идет в кислой среде. Более полное всасывание отмечено при использовании перорального раствора итраконазола.

Всасывание итраконазола происходит быстро, после приема дозы в 100 мг пиковые концентрации в 0,1-0,2 мг/л создаются в плазме через 2-4 ч. Всасывание и биодоступность препарата зависят от дозы, при повторном назначении концентрации в плазме повышаются. Равновесные концентрации устанавливаются ко 2-й нед лечения.

Более 99% итраконазола в крови находится в несвободной форме, в основном за счет связи с альбуминами плазмы. Поэтому содержание препарата в цереброспинальной и других физиологических жидкостях незначительно.

Итраконазол — высоколипофильное соединение, и его наибольшие концентрации обнаруживаются в тканях, особенно в жировой ткани, сальнике, сальных железах кожи. Концентрации итраконазола в тканях намного превышают плазменные и долгое время сохраняются после отмены препарата.

Итраконазол интенсивно метаболизируется в печени, известно около 30 метаболитов. Метаболиты в большинстве своем неактивны, около трети их выводится с мочой, немногим более половины — с калом. Активным метаболитом является гидроксипитраконазол, образующийся в наибольшей концентрации. В кале обнаруживается до 18% неизмененного препарата, в моче неизмененным появляется менее 0,03% от введенной дозы.

Выведение итраконазола двухфазное, конечный период полувыведения составляет 20-30 ч, а при повторных приемах — 40 ч и более. При длительном приеме или назначении высоких доз выведение замедляется.

Через сутки после введения дозы в 200 мг итраконазол можно обнаружить в секрете потовых желез. Основным путем, которым препарат попадает в роговой слой, является выведение с кожным салом. На 4-й день от начала лечения концентрации в кожном сале превышают плазменные в 5-10 раз, и сохраняются в течение недели после отмены препарата. Кератофильность итраконазола обеспечивает ему высокие концентрации в коже и ногтях, в 4 раза превышающие плазменные. Эффективные концентрации в коже сохраняются в течение 2-4 нед после отмены препарата.

На дистальных концах ногтевых пластинок итраконазол можно обнаружить уже через 1 нед лечения. Проникновение в ногтевую пластинку идет как через матрикс, так и сразу через ногтевое ложе. В матриксе препарат накапливается и выводится только при отрастании новой ногтевой пластинки, поэтому эффективная концентрация препарата после его отмены поддерживается в ногтях на руках в течение еще 4 мес, а на ногах — в течение 6-9 мес.

### **Показания к применению**

Итраконазол используется в лечении многих инфекций кожи, включая дерматофитоз, кандидоз кожи и слизистых оболочек, *Malassezia*-инфекции и онихомикозы любой этиологии.

Появившиеся в последнее десятилетие данные свидетельствуют о том, что итраконазол является весьма эффективным средством при споротрихозе и хромомикозе.

В терапии глубоких микозов итраконазол может быть применен для лечения кандидоза, криптококкоза, аспергиллеза, феогифомикоза, псевдаллешериаза, а также паракоцидиоидоза, кокцидиоидоза, гистоплазмоза и бластомикоза. В лечении мукороза итраконазол не применяется.

Назначение итраконазола больным с выраженной нейтропенией должно быть строго обосновано. Пациентам с нейтропенией и больным СПИДом может потребоваться увеличение дозы.

### **Нозологическая классификация (МКБ-10)**

B35 Дерматофития. B35-B49 Микозы. B35.1 Микоз ногтей. B37 Кандидоз. B37.0 Кандидный стоматит. B37.2 Кандидоз кожи и ногтей. B37.3 Кандидоз вульвы и вагины. B48 Другие микозы, не классифицированные в других рубриках. N19.2 Кератиты и кератоконъюнктивит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках.

### **Лекарственные формы**

Итраконазол выпускается в форме для приема внутрь, в капсулах, содержащих 100 мг итраконазола (табл. 4-10). Упаковка содержит 6 или 14 капсул.

Недавно стал выпускаться пероральный раствор (10 мг/мл флаконы 150 мл). Инъекционный раствор итраконазола (с циклодекстрином) проходит стадию клинических испытаний.

Таблица 4-10

**Лекарственные формы итраконазола («орунгал»), зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма, упаковка	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Внутрь	«Орунгал» капсулы 6 или 14 шт., упаковки ячеюковые контурные	100 мг	Janssen-Cilag (Бельгия)	П N013888/01-2002 от 11.04.02
Внутрь	«Орунгал» раствор для приема внутрь 150 мл, флаконы темного стекла 150 мл	10 мг/мл	Janssen-Cilag (Бельгия)	П N011706/01-2000 от 17.02.2000

**Способ назначения и дозировка**

Итраконазол принимают внутрь, желательно во время еды или сразу после принятия пищи.

Дозы и продолжительность терапии зависят от этиологии заболевания, формы и тяжести течения, состояния пациента.

Обычно при дерматофитозе и кандидозе полости рта суточная доза составляет 100 мг, при *Malassezia*-инфекциях 200 мг, при кандидозе влагалища курсовая доза составляет 400-600 мг (включая однодневное назначение).

При онихомикозах препарат назначают по 200 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед, циклами с трехнедельным интервалом (схема пульс-терапии). Продолжительность терапии (количество пульсов) зависит от тяжести и локализации поражения (см. ниже). При вульвовагинальном кандидозе в настоящее время используют 3 дневную схему с назначением 200 мг в сутки. При хроническом рецидивирующем кандидозе для контроля рецидивов назначают по 200 мг 1 раз в мес, в течение 6 мес.

При подкожных и глубоких микозах суточная доза составляет 200-400 мг, в зависимости от тяжести течения. При состояниях, угрожающих жизни, а также больным с выраженной нейтропенией может быть назначена доза 600 мг в течение первых трех дней лечения. Больным с нейтропенией рекомендуется назначать 400 мг итраконазола в сутки. На один прием нельзя давать более 200 мг препарата.

**Побочное действие**

Итраконазол хорошо переносится большинством пациентов. Изредка отмечают тошнота, рвота, аллергические кожные реакции, головокружение.

У ряда пациентов отмечается преходящее повышение ферментов печени. При активных заболеваниях печени, и у пациентов с гепатотоксическими реакциями на лекарственные препараты в анамнезе не рекомендуется назначать итраконазол. В случаях длительного непрерывного лечения итра-

коназолом (например, при глубоких микозах) желательно регулярно (ежедневно) определять активность печеночных ферментов. На сегодня описано несколько случаев идиосинкразических реакций в ответ на прием итраконазола.

В отличие от производных имидазола, в терапевтических дозах итраконазол не влияет на метаболизм стероидных гормонов человека.

Применение итраконазола у беременных нежелательно, его следует проводить, если этого требует состояние больной (категория С).

### **Взаимодействие препаратов**

Всасывание итраконазола существенно ухудшается, если препарат принимают совместно или после приема антацидных средств, омепразола, H<sub>2</sub>-блокаторов, других средств, подавляющих желудочную секрецию.

Итраконазол нельзя назначать совместно с антигистаминными средствами — астемизолом и терфенадином, а также цизапридом.

Итраконазол, взаимодействуя с печеночной системой цитохрома P450, повышает концентрации циклоспорина, дигоксина, потенцирует эффект непрямых антикоагулянтов. Фенитоин и рифампицин, индуцирующие микросомальные ферменты печени, могут снизить концентрации итраконазола при совместном назначении. Кроме того, итраконазол продлевает период полужизни мидазолама и триазолама, может усиливать токсические эффекты винкристина.

## **4.5 Кетоконазол**

Кетоконазол — препарат из группы азолов, является синтетическим диоксолановым производным имидазола. Кетоконазол был получен в 1977 г., и начиная с 80-х годов его широко применяют в терапии микозов. Кетоконазол стал первым антимикотиком широкого спектра, назначаемым внутрь, и явился эффективной заменой амфотерицину.

### **Химическое строение**

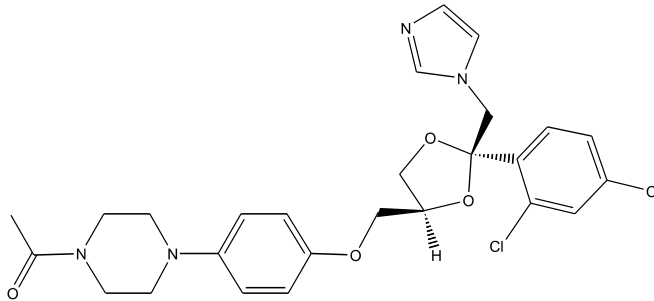
Кетоконазол представляет собой *цис*-1-ацетил-4-[4[[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]пиперазин (рис. 4-4) Эмпирическая формула кетоконазола C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса 531.44.

### **Механизм действия**

Основным механизмом действия кетоконазола является общий для всех препаратов группы азолов эффект подавления фермента 14α-деметилазы, зависящего от системы цитохрома P450. 14α-деметилаза контролирует одну из стадий превращения ланостерола в эргостерол, основной компонент мембраны грибов. Нарушение синтеза мембраны лежит в основе фунгистатического действия кетоконазола. При очень высоких концентрациях пре-

парата, редко достигаемых при лечении, тяжелые повреждения мембраны дают фунгицидный эффект. В значительно меньшей степени кетоконазол угнетает цитохром P450 — зависимый синтез стероидов в организме человека.

Другим механизмом действия кетоконазола считают угнетение тканевого дыхания на уровне цитохром С-оксидазы. Кроме того, нарушенная деятельность мембранных ферментов приводит к подавлению синтеза хитина клеточной стенки.



**Рисунок 4-4.** Строение кетоконазола

### Спектр действия

Кетоконазол обладает широким спектром действия, включающим дерматофиты, многие виды *Candida*, *Malassezia furfur*, а также все классические диморфные грибы и разные *Dematiaceae*. Кетоконазол проявляет преимущественно фунгистатический эффект. Для *Candida spp.* под чувствительностью к кетоконазолу подразумевают МПК, не превышающие 8,0 мкг/мл, под устойчивостью — превышающие 16 мкг/мл.

### Устойчивость к препарату

Изредка встречаются штаммы *Candida albicans*, устойчивые к кетоконазолу. Устойчивость может развиваться при длительном лечении хронического кожно-слизистого кандидоза, а также у больных СПИДом. Возможна перекрестная устойчивость ко всем препаратам группы азолов, включая итраконазол, кетоконазол и флуконазол. Определение чувствительности к кетоконазолу до начала лечения обычно не требуется.

### Фармакокинетика

Кетоконазол лучше всасывается у лиц с неизменной желудочной кислотностью. Прием препарата во время еды может замедлять всасывание, но не влияет на концентрации. Пиковые концентрации в плазме крови создаются через 2-4 ч после введения препарата, равновесные концентрации устанавливаются на 3-4-й день. Прием 400 мг кетоконазола приводит к образованию плазменной концентрации в 5-6 мг/л.

С белками плазмы связывается до 99% кетоконазола, до 1% находится в свободной форме. Кетоконазол — липофильный препарат с характерным высоким содержанием в тканях, и низким в плазме. Содержание препарата в цереброспинальной жидкости невелико. Кетоконазол интенсивно метаболизируется в печени и выводится с желчью. Метаболиты неактивны, до половины принятой дозы может обнаруживаться в кале, в неизменной форме. Около 2-4% (менее процента от введенной дозы) неизменными выводятся с мочой. Выведение двухфазное, период полужизни зависит от концентрации, начальный период составляет 1-4 ч, а конечный 6-10 ч. В роговой слой кожи препарат попадает преимущественно через эккринные потовые железы, где обнаруживается спустя час после приема внутрь дозы в 400 мг, и более медленно через сальные железы и путем внедрения в базальный слой эпидермиса. Кетоконазол обладает высоким сродством к кератину. В ногтях препарат можно обнаружить на 11-й день с начала лечения. Местные формы препарата не всасываются при нанесении на кожу и слизистые оболочки.

### **Показания к применению**

Назначаемый внутрь, кетоконазол используется в терапии многих поверхностных микозов — хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек, онихомикозов, а также *Malassezia*-инфекций, не поддающихся местной терапии. При дерматофитозе, кандидозе кожи и влагалища кетоконазол не рекомендуется использовать долго, из-за риска побочного действия на печень.

Применение кетоконазола при глубоких микозах ограничено. Препарат может быть назначен при некоторых нетяжелых формах гистоплазмоза, бластомикоза, паракокцидиоидоза, и изредка кокцидиоидоза. Одним из показаний к применению является хромомикоз. При мукоорозе и аспергиллезе препарат не применяется, при глубоком кандидозе и криптококкозе эффективность кетоконазола невелика.

Кетоконазол используют также для профилактики кандидоза у больных с риском его развития. Пациентам, перенесшим пересадку органов, не рекомендуется назначать препарат в качестве профилактического средства.

Действие кетоконазола на метаболизм стеролов человека позволяет использовать его в высоких дозах терапии рака предстательной железы, а также в некоторых случаях болезни Кушинга.

### **Нозологическая классификация (МКБ-10)**

V35 Дерматофития. V35-V49 Микозы. V35.0 Микоз бороды и головы. V35.1 Микоз ногтей. V35.6 Эпидермофития паховая. V36.0 Разноцветный лишай. V37 Кандидоз. V37.2 Кандидоз кожи и ногтей. V39 Гистоплазмоз. L21 Себорейный дерматит. L73.2 Гидраденит гнойный. L73.8.0 Сикоз. L73.8.1 Фолликулит.



## Лекарственные формы

Кетоконазол для приема внутрь выпускается в форме таблеток, содержащих 200 мг препарата (табл. 4-11).

Таблица 4-11

### Лекарственные формы перорального кетоконазола, зарегистрированные в России

Способ назначения	Лекарственная форма, упаковка	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Внутрь	«Низорал» таблетки 10 шт. и 30 шт., упаковки ячейковые контурные	200 мг	Janssen-Cilag (Бельгия)	П-8-242 N011192 от 30.06.99
Внутрь	«Кетоконазол» таблетки 10 шт., упаковки ячейковые контурные	200 мг	Balsam Pharma Co. (Сирия)	П N013452/01-2001 от 31.10.01
Внутрь	«Кетоконазол» таблетки 20 шт., флаконы полиэтиленовые	200 мг	Nu-Pharm Inc. (Канада)	П N014309/01-2002 от 16.08.02
Внутрь	«Ороназол» таблетки 20 шт., флаконы темного стекла	200 мг	KRKA (Словения)	П N013691/01-2002 от 05.02.02

### Способ назначения и дозировка

Обычной дозой на прием внутрь для взрослого является 200 мг/сут. При отсутствии эффекта доза может быть повышена до 400 мг. Продолжительность лечения зависит от природы и тяжести течения инфекции, в целом рекомендуется продолжать лечение не менее недели после клинического излечения или отрицательного микологического исследования.

Детская доза составляет 3-6 мг/кг: обычно детям с массой тела до 30 кг препарат назначают по 100 мг 1 раз в сутки, с массой тела более 30 кг — в дозах для взрослых.

В дозе 400 мг в день кетоконазол может быть назначен для профилактики кандидоза. Детская доза в этом случае составит 4-8 мг/кг.

Кетоконазол хорошо всасывается в кислой среде. При ахлоргидрии таблетки перед приемом можно развести в 4 мл 0,2 N соляной кислоты.

### Побочное действие

Наиболее часто побочные эффекты проявляются тошнотой и рвотой. Эти реакции можно предотвратить, назначая препарат во время еды или на ночь. Боли в животе, диарея, головные боли и сонливость, кожные аллергические реакции встречаются редко.

Преходящее повышение активности ферментов печени встречается у 5-10% больных. Если повышенные уровни этих ферментов сохраняются, нарастают или появляются признаки поражения печени, лечение должно быть прекращено. Наиболее серьезным побочным

эффектом является развитие острого токсического гепатита. На сегодня описано более 180 случаев таких идиосинкразических реакций. У большинства пациентов гепатит развивается после нескольких недель лечения кетоконазолом. Содержание печеночных ферментов должно определяться до начала и в ходе лечения.

В высоких дозах (600–800 мг в сутки) кетоконазол оказывает токсическое действие на метаболизм стероидов человека по механизму, аналогичному тому, как и при угнетении синтеза эргостерола грибов. Иногда появляются клинические симптомы подавления синтеза тестостерона — импотенция, гинекомастия, выпадение волос. Высокие дозы кетоконазола (более 400 мг/сут) не следует назначать при заболеваниях, сопровождающихся недостаточностью надпочечников — туберкулезе, гистоплазмозе, паракокцидиозе, при СПИДе. Кетоконазол не годится для длительного лечения хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек на фоне аутоиммунной полиэндокринопатии.

Кетоконазол способен проникать через плаценту, поэтому его применение у беременных женщин должно быть строго обоснованным (категория С).

### **Взаимодействие препаратов**

Кетоконазол лучше всасывается в кислой среде, поэтому его назначение совместно с антацидами, а также омепразолом, H<sub>2</sub>-блокаторами и холинолитиками снижает всасывание препарата.

Рифампицин и изониазид, а также дифенин индукторы микросомального окисления в печени могут снижать концентрации препарата в крови. Кетоконазол продлевает период полужизни циклоспорина, усиливает эффект непрямых антикоагулянтов и кортикостероидов.

Не следует назначать кетоконазол совместно с антигистаминными препаратами: астемизолом и терфенадином, а также цизапридом во избежание сердечной аритмии.

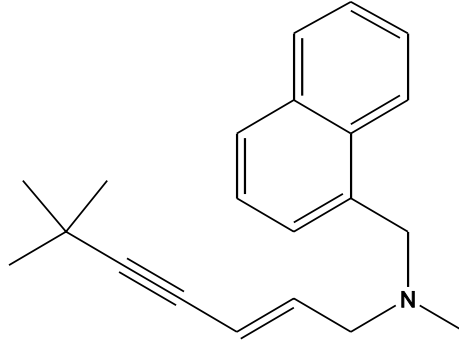
Следует избегать также совместного длительного назначения кетоконазола с кортикостероидными гормонами, поскольку такая комбинация может усугубить подавление функции надпочечников. Это следует учитывать, в частности, при лечении хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек на фоне аутоиммунного полиэндокринного синдрома, как правило требующего длительной поддерживающей терапии кортикостероидными гормонами.

## **4.6 Тербинафин**

Тербинафин — препарат из группы аллиламинов, производное N-метилнафталенметенамина. Тербинафин появился в 1984 г. и начал внедряться в клиническую практику в конце 80-х годов, в основном как препарат для лечения дерматофитоза.

### Химическое строение

Тербинафин представляет собой (Е)-N-(6,6-диметил-2-гептен-4-инил)-N-метил-1-нафталенметанамин (рис.4-5). Эмпирическая формула  $C_{21}H_{25}N$ , молекулярная масса тербинафина 291.4352.



**Рисунок 4-5.** Строение тербинафина

### Механизм действия

Тербинафин подавляет синтез эргостерола, составляющего мембрану грибов, за счет действия на фермент сквален-эпоксидазу, контролирующей образование одного из ранних предшественников эргостерола. В результате содержание эргостерола снижается, но повышается содержание сквалена. Фунгистатический эффект тербинафина связан именно с угнетением синтеза мембраны из-за нехватки эргостерола. Кроме того, тербинафин проявляет выраженный фунгицидный эффект (по крайней мере, *in vitro*), точный механизм которого не выяснен. Гибель грибов может наступать в результате полного угнетения синтеза эргостерола, но, вероятнее всего, это происходит за счет накопления больших количеств сквалена, разрушающих мембрану грибов. Возможно также, что расстройство синтеза эргостерола приводит к нарушению синтеза хитина, основы клеточной стенки плесневых грибов. Фунгицидный эффект возникает при меньшей концентрации тербинафина, чем требуется для полного угнетения синтеза эргостерола.

Сквален-эпоксидаза не зависит от системы цитохрома Р-450, поэтому при лечении тербинафином не возникает побочного действия на подобные цитохром-зависимые системы человека. Хотя аналогичный сквален-эпоксидазе грибов фермент имеется и у человека, его деятельность в присутствии тербинафина не нарушается, из-за высокой специфичности препарата.

### Спектр действия

Чувствительность к тербинафину *in vitro* отличается от таковой *in vivo* для многих грибов. Наиболее чувствительными *in vitro* и *in vivo* являются дерматофиты с МПК менее 0,06 мг/л. Чувствительным также является *Sporotrix*

*schenckii*. Такие грибы как *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* чувствительны *in vitro*, но *in vivo* не поддаются лечению тербинафином.

По отношению к *Candida albicans* и большинству других видов *Candida* тербинафин проявляет в основном фунгистатический эффект, а клиническая эффективность препарата при кандидозе ниже, чем у азолов.

### Устойчивость к препарату

Случаи приобретенной устойчивости к тербинафину при лечении дерматофитоза не описаны. Следует учитывать, что онихомикоз, являющийся показанием к назначению тербинафина, может быть вызван не только дерматофитами.

Определять чувствительность дерматофитов к препарату до начала лечения не требуется. При недерматофитных плесневых онихомикозах рекомендуется определять чувствительность.

### Фармакокинетика

Тербинафин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, в крови оказываются 70-80% от принятой внутрь дозы. Прием пищи не влияет на всасывание. Пиковые концентрации в плазме достигаются через 2 ч и составляют при дозах в 250 мг и 500 мг около 0,9 мг/л и 1,7-2 мг/л, соответственно. Концентрации напрямую зависят от дозы и повышаются при ее повышении и при повторном назначении препарата. Равновесные концентрации создаются через 10-14 дней.

В крови тербинафин связывается с белками всех фракций плазмы, при этом насыщения связей не наступает. С форменными элементами связывается до 8% препарата.

Тербинафин является липофильным веществом и поэтому накапливается в органах, богатых жировой тканью, а также в коже.

Тербинафин метаболизируется в печени, известно 15 его метаболитов, все они неактивны. С мочой выводится около 80% препарата, остальное выводится с калом. Выведение трехфазное, периоды полувыведения составляют 1, 15-17 и 90-100 ч. Недостаточность функции печени или почек замедляет выведение.

В роговом слое кожи препарат можно обнаружить уже в первые сутки после приема внутрь. Тербинафин проникает в кожу через базальную мембрану, из сосудов дермы, а затем и за счет выведения с секретом сальных желез. На второй день лечения содержание в роговом слое превышает плазменное в 13 раз, а на второй неделе — в 73 раза. Это объясняется липофильностью кератиноцитов. Самые высокие концентрации создаются в кожном салe. В секрете потовых желез тербинафин не обнаруживается.

Период полувыведения из рогового слоя эпидермиса составляет 3-5 дней, при этом концентрации, превышающие МПК для большинства дерматофитов, поддерживаются в течение 2-3 нед после отмены препарата.

На дистальных краях ногтей тербинафин появляется (в среднем) на 8-й нед с начала лечения. Тербинафин проникает в ногтевую пластинку преимущественно через матрикс. После отмены лечения тербинафин задерживается в ногтях на 4-6 нед.

### **Показания к применению**

Тербинафина гидрохлорид назначают внутрь при дерматофитозе и при онихомикозе, вызванном дерматофитами (*Tinea unguium*). При разноцветном лишае назначаемый внутрь тербинафин неэффективен, а при кандидозе кожи и слизистых оболочек лечение тербинафином недостаточно эффективно, процент эффективности составляет около 60.

Местные формы высокоэффективны также в лечении кандидоза кожи и разноцветного лишая.

### **Нозологическая классификация (МКБ-10)**

B35. Дерматофития.

### **Лекарственные формы**

Тербинафина гидрохлорид для приема внутрь выпускается в таблетках по 125 мг и 250 мг (табл. 4-12).

Таблица 4-12

### **Лекарственные формы тербинафина, зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма, упаковка	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Внутрь	«Ламизил» таблетки 14 шт., упаковки ячейковые контурные	125 мг	Novartis Pharma (Швейцария)	П-8-242 N008989 от 01.06.99
Внутрь	«Ламизил» таблетки 14 шт., упаковки ячейковые контурные	250 мг	Novartis Pharma (Швейцария)	П-8-242 N008989 от 01.06.99
Внутрь	«Бинафин» таблетки 10, 14 или 20 шт., упаковки ячейковые контурные	125 мг	Shreya Life Sciences Pvt. Ltd. (Индия)	П N014467/01-2002 от 28.10.02
Внутрь	«Бинафин» таблетки 10, 14 или 20 шт., упаковки ячейковые контурные	250 мг	Shreya Life Sciences Pvt. Ltd. (Индия)	П N014467/01-2002 от 28.10.02
Внутрь	«Онихон» таблетки 7 шт., упаковки ячейковые контурные или 14 шт., банки темного стекла	125 мг	Leciva (Чехия)	П N014478/01-2002 от 22.10.02
Внутрь	«Онихон» таблетки 7 шт., упаковки ячейковые контурные или 14 шт., банки темного стекла	250 мг	Leciva (Чехия)	П N014478/01-2002 от 22.10.02
Внутрь	«Тербизил» таблетки 14 шт., упаковки ячейковые контурные	125 мг	Gedeon Richter (Венгрия)	П N013952/01-2002 от 24.04.02

Способ назначения	Лекарственная форма, упаковка	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Внутрь	«Тербизил» таблетки 14 шт., упаковки ячейковые контурные	250 мг	Gedeon Richter (Венгрия)	П N013952/01-2002 от 24.04.02
Внутрь	«Тербизил» таблетки 28 шт., упаковки ячейковые контурные	250 мг	Gedeon Richter (Венгрия)	П N013952/01-2002 от 24.04.02
Внутрь	«Тербинокс» таблетки 14 шт., упаковки ячейковые контурные	250 мг	Unique (Индия)	П N014094/02-2002 от П N014094/02-2002
Внутрь	«Термикон» таблетки 7 шт., упаковки ячейковые контурные	250 мг	Ай Си Эн Октябрь (Россия); пост./ICN Pharmaceuticals (США)	ПР, 01.12.2002
Внутрь	«Экзифин» таблетки 4 шт., упаковки ячейковые контурные	250 мг	Dr. Reddy's Laboratories (Индия)	П N011536/01-1999 от 03.12.99

### Способ назначения и дозировка

Величина дозы и продолжительность лечения зависят от этиологии, формы и тяжести течения инфекции, состояния пациента.

Обычная доза для взрослых составляет 250 мг в день. Назначают или одну таблетку в 250 мг, или по одной 125 мг таблетке дважды в день. При дерматофитозе курс лечения занимает от 2 до 4 нед, при *Tinea unguium* — от 2 до 6 мес и даже более. Современные схемы лечения применительно к конкретным формам заболеваний будут даны в специальной части.

При недостаточности функции почек дозу тербинафина следует снижать, поскольку его выведение замедляется. Пациентам с клиренсом креатинина меньшим, чем 50 мл/мин (или креатинином плазмы, превышающим 300 ммоль/л), дозу снижают в половину.

Детская доза тербинафина устанавливается в зависимости от массы тела ребенка. Детям с массой тела от 12 до 18 кг назначают суточную дозу в 62,5 мг (половина 125 мг таблетки), с массой от 18 до 25 кг — дозу в 125 мг в сутки (1 таблетка). Детям с массой тела более 25 кг назначают 250 мг в сутки (2 таблетки по 125 мг или одна по 250 мг).

Применение местных форм будет описано в другом разделе.

### Побочное действие

Тербинафин хорошо переносится большинством пациентов. Редко возникающие побочные эффекты представлены диспепсическими явлениями — тошнотой, болью и ощущением переполнения в желудке, потерей аппетита, иногда потерей вкуса. У части пациентов отмечены аллергические реакции на прием тербинафина, в основном крапивница. При появлении распространенной сыпи лечение следует прекратить.

Пациентам с заболеваниями печени и почек рекомендуется снижать дозу. Хотя описано несколько случаев токсического гепатита, определять содержание препарата в крови или регулярно определять активность печеночных ферментов (за исключением ежемесячных при длительном назначении) не требуется. В целом тербинафин не рекомендуется назначать беременным женщинам во время лактации.

### Взаимодействие препаратов

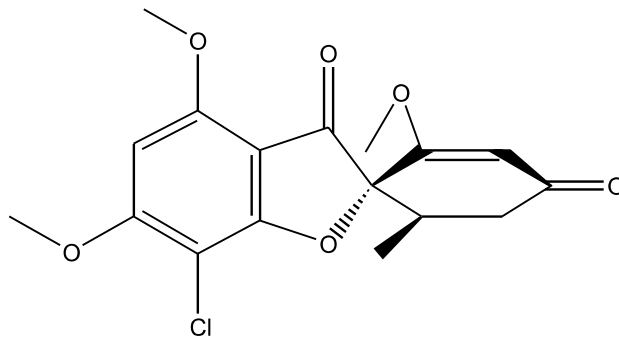
Метаболизм и выведение тербинафина замедляются при одновременном назначении циметидина. Напротив, рифампицин стимулирует выведение тербинафина. При одновременном назначении тербинафина с любым из этих препаратов может потребоваться изменение дозы. Вообще, хотя тербинафин метаболизируется через систему цитохрома Р-450, сам он не влияет на метаболизм других веществ, проходящих через эту систему.

## 4.7 Гризеофульвин

Гризеофульвин — противогрибковый антибиотик, вырабатывается рядом грибов из рода *Penicillium*. Препарат был выделен Dierckx в 1939 г. из гриба *Penicillium griseo — fulvum* и с 1958 г. первым из препаратов для приема внутрь стал применяться в лечении дерматофитоза.

### Химическое строение

Гризеофульвин представляет собой (1*S*-транс)-7-хлор-2,4,6-триметокси-6-метилспиро [бензофуран-2(3*H*),1- [2]циклогексен]-3,4-дион, (рис. 4-6). Эмпирическая формула  $C_{17}H_{17}ClO_6$ , молекулярная масса гризеофульвина 352.7707



**Рисунок 4-6.** Строение гризеофульвина

### Механизм действия

Гризеофульвин связывается с микротрубочками в ядрах грибковых клеток, возможно за счет взаимодействия с димерами тубулина. В результате нарушается веретено деления, и митоз клетки останавливается на стадии метафазы.

Таким образом, гризеофульвин оказывает фунгистатическое действие, препятствуя делению грибов. Кроме того, связываясь с микротрубочками цитоплазмы, гризеофульвин нарушает внутриклеточный транспорт различных веществ, в том числе компонентов клеточной стенки. Этим объясняют феномен «скрученных» гиф, наблюдаемый у чувствительных к гризеофульвину грибов. Клеточная стенка у этих грибов становится неодинаково плотной, ее разрушение может привести к гибели гриба.

Действие гризеофульвина на микротрубочки неспецифично, но его ограниченность определенными видами грибов обусловлена тем, что проникновение гризеофульвина внутрь клетки обеспечивается специальной транспортной системой, имеющейся только у чувствительных видов.

### Спектр действия

Гризеофульвин действует только на дерматофиты, МПК для них составляет 0,1-5 мг/л. Другие грибы, в частности *Malassezia furfur* и *Candida spp.*, нечувствительны к гризеофульвину. Препарат обладает преимущественно фунгистатическим действием.

### Устойчивость к препарату

В ходе лечения иногда развивается устойчивость. Появление устойчивых штаммов более характерно для длительного лечения дерматофитоза, вызванного *T. rubrum*. Перед лечением хронического дерматофитоза, леченного раньше, и вызванного *T. rubrum*, может потребоваться определение чувствительности выделенных грибов к гризеофульвину. В целом безуспешное лечение гризеофульвином больше обязано особенностям фармакокинетики этого препарата.

### Фармакокинетика

Гризеофульвин не полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, причем степень абсорбции препарата зависит от его дозы, лекарственной формы (размер частичек и растворимость), приема с пищей. Микронизированные формы гризеофульвина всасываются лучше, в кровь попадает до 70% от введенной дозы. Обычные, не микронизированные формы гораздо быстрее всасываются при приеме с жирной пищей.

Пиковые концентрации в плазме создаются в течение 4 ч., прием 500 мг гризеофульвина дает максимальные концентрации в 0,5-2,0 мг/л.

В крови гризеофульвин частично связывается с белками плазмы. Метаболизм осуществляется в печени, выведение метаболитов двухфазное. Периоды полужизни — исходный 0,7-1,7 ч., конечный 9-21 ч. С калом выходит 36% от введенной дозы, остальное выводится с мочой. В моче обнаруживается около 0,1% дозы.

В роговом слое кожи гризеофульвин можно обнаружить уже через 4-8 ч. после введения. Считается, что основным способом проникновения является выделение с потом. Содержание гризеофульвина в роговом слое



превышает плазменные концентрации, что объясняют липофильностью препарата, а также образованием обратимых связей с белками. Недостатком гризеофульвина является его относительно низкая кератофильность. Через 48-72 ч. после отмены препарата его уже не обнаруживают в роговом слое.

Кинетика гризеофульвина в ногте мало исследована. В целом считают, что препарат проникает во вновь отрастающую ногтевую пластинку через матрикс.

### Показания к применению

Гризеофульвин используется в лечении дерматофитии, в частности микроспории волосистой части головы, плохо поддающейся терапии другими системными антимикотиками. Гризеофульвин может быть назначен также при онихомикозах, вызванных дерматофитами.

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

V35. Дерматофития.

### Лекарственные формы

Гризеофульвин для приема внутрь выпускается в таблетках и в форме пероральной суспензии. Таблетки содержат 125 мг или 500 мг гризеофульвина. На 1 мл суспензии приходится 0,1 г гризеофульвина.

Поскольку абсорбция и, следовательно, эффективность препарата улучшаются при уменьшении размера его частиц, выпускаются улучшенные формы — так называемые микронизированный (высокодисперсный, форте, обычно в таблетках по 250 мг или 500 мг) и ультрамикронизированный гризеофульвин (таблетки по 125 мг). В ультрамикронизированных формах дисперсность повышена с помощью полиэтиленгликоля, носителя перенасыщенного раствора гризеофульвина. В последние десятилетия наиболее широко применяются микронизированные формы.

В России выпускаются таблетки гризеофульвина по 125 мг (табл. 4-13), ранее выпускались также гризеофульвин-форте и суспензия гризеофульвина. Местные формы гризеофульвина — раствор, линимент — в настоящее время не выпускаются.

Таблица 4-13

### Лекарственные формы гризеофульвина, зарегистрированные в России

Способ назначения	Лекарственная форма, упаковка	Доза	Производитель	Регистрационные данные
Внутрь	«Гризеофульвин» таблетки 10 и 30 шт., упаковки ячейковые контурные, или 100 шт флаконы полиэтиленовые или банки	125 мг	Биосинтез ОАО и Оболенское фармацевтическое предприятие (Россия)	70/367/46

### **Способ назначения и дозировка**

Доза гризеофульвина подбирается в зависимости от формы инфекции, возраста и массы тела пациента.

Взрослая суточная доза при лечении микронизированным гризеофульвином составляет от 500 мг до 1000 мг, назначают не менее 10 мг/кг массы тела.

Для детей с массой тела менее 25 кг суточную дозу назначают из расчета 10 мг/кг (или в два приема по 5 мг/кг), детям с массой более 25 кг дают 250-500 мг в сутки.

При лечении ультрамикронизированным гризеофульвином дозу снижают на треть и даже на половину: детям с массой до 25 кг дают до 165 мг в сутки, с массой свыше 25 кг — до 330 мг в сутки.

Гризеофульвин рекомендуется принимать во время еды.

Продолжительность лечения определяется формой и распространенностью инфекции. При онихомикозах курсы лечения продолжительные, занимают от 6 мес до 12-18 мес. При дерматофитозе курс лечения гризеофульвином занимает от 4 до 8 нед.

### **Побочное действие**

Большинство пациентов хорошо переносят лечение, длительные курсы и высокие дозы гризеофульвина. Около половины больных предъявляют жалобы на головную боль или головокружение в начале лечения, но это быстро проходит. Другие побочные эффекты включают тошноту, редко рвоту, ощущение дискомфорта в эпигастральной области.

Не следует назначать гризеофульвин пациентам с заболеваниями печени. Препарат обладает фотосенсибилизирующими свойствами и потому не используется в лечении больных, страдающих системной красной волчанкой.

При длительном лечении большими дозами, как при онихомикозах, следует ежемесячно определять показатели функции печени, почек, делать общий анализ крови. Больным с заболеваниями печени, порфирией гризеофульвин не назначают. Гризеофульвин не назначают беременным и кормящим матерям.

### **Взаимодействие препаратов**

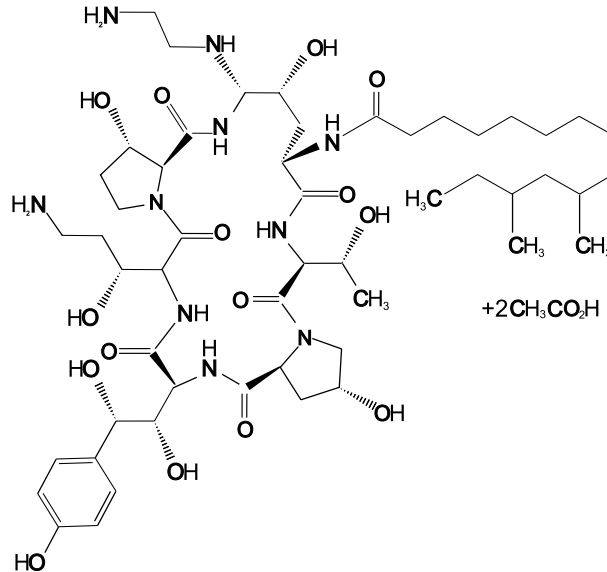
Барбитураты снижают всасывание гризеофульвина. Гризеофульвин ослабляет действие непрямых антикоагулянтов, снижает концентрации циклоспорина, и может ослаблять действие эстрогенсодержащих гормональных контрацептивов.

## **4.8 Каспофунгин**

Каспофунгин — новый противогрибковый антибиотик, первый препарат из класса кандинов, внедренный в клиническую практику. За рубежом используется с 2001 г., в нашей стране зарегистрирован в 2003 г.

## Химическое строение

Каспофунгин (каспофунгина ацетат, номер CAS 179463-17-3) — полусинтетическое липопептидное соединение, относящееся к классу эхинокандинов. Химическое строение показано на рис. 4-7. Каспофунгин синтезирован из продукта ферментации гриба *Glarea lozoyensis* (митоспоровые Ascomycota).



**Рисунок 4-7.** Строение каспофунгина

## Механизм действия

Как и другие представители класса кандинов, каспофунгин, скорее всего, подавляет активность фермента  $\beta$ -1, 3-глюкан-синтазы. Это приводит к нарушению образования глюкана, одного из основных компонентов клеточной стенки многих грибов. Действие каспофунгина первично фунгистатическое. Однако в зависимости от доли глюкана, необходимой для поддержания нормальной клеточной стенки конкретного гриба, проявляется фунгицидное действие, если эта доля значительна.

## Спектр действия

Фунгицидное действие каспофунгина проявляется прежде всего в отношении *Candida spp.* Спектр действия включает практически всех возбудителей кандидоза, включая часто устойчивые к азолам *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. dubliniensis*, а также *C. lusitanae*. Распределение чувствительности в порядке убывания выглядит как *C. albicans* = *C. tropicalis* = *C. glabrata* <math>\leq</math> *C. parapsilosis* <math><<</math> *C. krusei* = *C. lusitanae*. Как правило, МПК для большинства штаммов находится в пределах 0,05-1 мг/л.

Следующей группой чувствительных возбудителей микозов являются *Aspergillus spp.* В их отношении развивается только фунгистатическое действие препарата. Показатели, аналогичные МПК, начинаются от 0,5-1 мг/л. Активность препарата в отношении ряда возбудителей микозов (*Trichosporon spp.*, *Fusarium spp.*, представители *Micorales*) не установлена. Известно, что *Cryptococcus neoformans* не входит в спектр действия каспофунгина.

### Устойчивость к препарату

Стандарты определения чувствительности и устойчивости в отношении каспофунгина находятся в стадии разработки. Текущие рекомендации по использованию препарата касаются в основном спектра действия в общем смысле, т.е. при допущении, что большинство клинических штаммов *Candida* и *Aspergillus* окажутся чувствительными.

### Фармакокинетика

Биодоступность каспофунгина при его приеме внутрь незначительна, в связи с чем возможно лишь парентеральное назначение препарата.

После однократного введения дозы каспофунгина его содержание в плазме начинает снижаться. Препарат начинает распределяться в ткани, где создаются его высокие концентрации, в частности в легких, печени, селезенке, кишечнике. В то же время концентрации каспофунгина в спинномозговой жидкости, моче и стекловидном теле крайне низки. В крови препарат почти полностью связывается с альбуминами плазмы при минимальном проникновении в эритроциты. При гемодиализе препарат не удаляется, что важно при изменении дозы препарата у данной категории пациентов.

В течение первых 30 ч после введения препарата экскреция и биотрансформация его незначительны. Метаболизм каспофунгина идет медленно. Выведение препарата осуществляется преимущественно в неизменном виде как через желудочно-кишечный тракт, так и через почки.

Период полувыведения составляет 9-13 ч, что позволяет вводить препарат 1 раз в сутки.

### Показания к применению

Основные показания к применению каспофунгина включают инвазивный кандидоз разных локализаций (включая диссеминированный кандидоз и кандидемию на фоне нейтропении), кандидоз пищевода и кандидоз полости рта, в особенности устойчивый к лечению азолами, а также инвазивный аспергиллез, особенно не поддающийся лечению разными формами амфотерицина.

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

B37 Кандидоз. B44 Аспергиллез.

### Лекарственные формы

Каспофунгина ацетат выпускается под торговым названием «кансидас» в виде лиофилизированной субстанции в дозе 50 мг или 70 мг (табл. 4-14).

Таблица 4-14

**Лекарственные формы каспофунгина, зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма, упаковка	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Внутривенно	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, флаконы 10 мл	50 мг	Merck Sharp and Dohme (Нидерланды)	П N014909/01-2003 от 14.04.03
Внутривенно	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, флаконы 10 мл	70 мг	Merck Sharp and Dohme (Нидерланды)	П N014909/01-2003 от 14.04.03

**Способ назначения и дозировка**

Каспофунгин вводят путем медленной, не менее 1 ч, внутривенной инфузии. Препарат вводят отдельно, не смешивая и не одновременно с другими средствами. В приготовлении раствора не допускается использование растворителей, содержащих глюкозу. Флакон с препаратом прогревают до комнатной температуры и разводят стерильной водой для инъекций, добавляя 10,5 мл. В зависимости от дозировки, концентрация составит 5 мг/л или 7 мг/л. Раствор перемешивают или встряхивают, добиваясь исчезновения осадка. Готовый раствор можно хранить до 1 сут при температуре ниже 25°C.

Конечный инфузионный раствор каспофунгина готовится с помощью физиологического раствора для инфузий или раствора Рингера с лактатом. Соответствующее количество готового (восстановленного) раствора каспофунгина (табл. 4-15) добавляют в пластиковый инфузионный мешок или флакон с инфузионным растворителем емкостью 250 мл. По показаниям, возможно использование 100 мл объема.

Таблица 4-15

**Приготовление конечного инфузионного раствора каспофунгина**

Доза, мг	Объем готового восстановленного раствора, мл	Конечная концентрация стандартного объема (250 мл) инфузионного раствора, мг/мл	Конечная концентрация уменьшенного объема (100 мл) инфузионного раствора, мг/мл
70	10	0,27	Не рекомендуется
70 (из 2 флаконов по 50 мг)	14	0,27	Не рекомендуется
50	10	0,19	
50 при уменьшенном объеме	10		0,45
35 мг для умеренной печеночной недостаточности, из одного 50 мг флакона	7	0,14	0,33

При кандидозе начинают с введения нагрузочной дозы 70 мг/сут, в последующие дни назначают по 50 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения определяется состоянием пациента и тяжестью фоновой патологии. В

целом сохраняются рекомендации по назначению препарата в течение 2 нед после последнего выделения возбудителя. Такие же дозировки сохраняются при лечении каспофунгином инвазивного аспергиллеза. Допускается повышение стандартной суточной дозы до 70 мг, в особых случаях.

При кандидозе пищевода и орофарингеальном кандидозе назначают по 50 мг/сут.

Дозы для детей окончательно не установлены. Первоначально рекомендованная доза 1 мг/кг/сут может оказаться недостаточной.

Больным с умеренной печеночной недостаточностью после начальной нагрузочной дозы в 70 мг рекомендуется последующее назначение каспофунгина в дозе не 50 мг, а 35 мг/сут.

### ***Побочное действие***

Нежелательные реакции при использовании каспофунгина включают повышение температуры тела, тошноту, местную воспалительную реакцию. Возможно повышение в крови уровня аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Описаны случаи эозинофилии крови и гипокалиемии, гиперкальциемии.

При беременности препарат назначают только при строгих показаниях, поскольку он обладает эмбриотоксическим действием.

### ***Взаимодействие препаратов***

Не рекомендуется одновременное назначение с циклоспорином ввиду существенного повышения активности аминотрансфераз. Выведение каспофунгина изменяется при одновременном назначении с рифампицином. Изменение концентраций каспофунгина может отмечаться и при назначении совместно с такими препаратами как дифенин или дексаметазон (индукторы клиренса).

## Глава 5

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕСТНЫЕ АНТИМИКОТИКИ

## ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

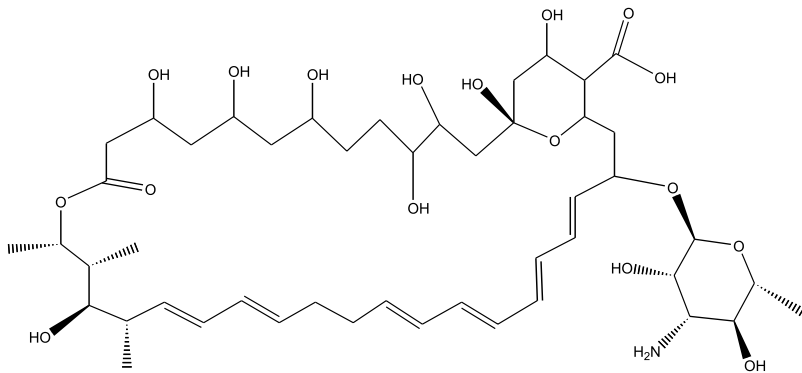
### 5.1 Нистатин

Нистатин — противогрибковый антибиотик из ряда полиенов-макролидов, продуцируемый актиномицетами *Streptomyces noursei* и *Streptomyces albidus*. По существу, нистатин для приема внутрь не является средством системной терапии микозов, поскольку почти не резорбируется. Все формы нистатина относятся к местным антимикотикам, в том числе предназначенные для приема внутрь.

В то же время, ожидается выпуск липосомальной формы нистатина («Нью-Тран»). Нистатин был получен в 1950 г., и с середины 50-х годов этот препарат в пероральной и наружных формах используется в лечении кандидоза и ряда других микозов.

#### Химическое строение

Состав вещества, продуцируемого *Streptomyces noursei*, до конца не уточнен, хотя и не является смесью. Нистатин А (используемый для лечения микозов) является полиеновым (тетраеновым) антибиотиком, похожим на амфотерицин В (рис. 5-1). Его эмпирическая формула  $C_{47}H_{75}NO_{17}$ .



**Рисунок 5-1.** Строение нистатина

#### Механизм действия

Нистатин обладает преимущественно фунгистатическим действием, заключающимся в повреждении барьерной функции мембраны грибов за счет связывания с эргостеролом. Фунгицидный эффект может появляться в больших концентрациях. Механизм действия нистатина в целом такой же, как у амфотерицина В.

### **Спектр действия**

Чувствительными к нистатину являются *Candida spp.*, а также грибы рода *Aspergillus*. На эти грибы нистатин оказывает фунгистатическое действие. В лечении других микозов нистатин не применяется. Стандарты NCCLS для нистатина не разработаны. Используемые в настоящее время методики определения чувствительности к нистатину, в том числе с использованием автоматических систем, не соответствуют стандартам NCCLS.

### **Устойчивость к препарату**

Устойчивость к нистатину отмечается довольно редко. На практике чаще приходится сталкиваться с неадекватными дозами или неправильным назначением препарата.

### **Фармакокинетика**

Нистатин практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте (степень абсорбции не превышает 3-5%). Формы нистатина для приема внутрь используются для профилактики и лечения кандидоза пищевода и кишечника. Фармакокинетика липосомальной формы активно изучается.

### **Показания к применению**

Лекарственные формы нистатина, предназначенные для приема внутрь, используют в профилактике и лечении кандидоза полости рта и кишечника, включая кандидоз прямой кишки. Целесообразность применения нистатина как средства профилактики кишечной колонизации или кандидоза полости рта у больных с нейтропенией и иммунодефицитом в настоящее время подвергается сомнению. Ингаляции нистатина могут быть назначены для лечения неинвазивного кандидоза или аспергиллеза бронхов.

Для лечения кандидоза кожи и вагинального кандидоза применяются только местные формы нистатина, не предназначенные для приема внутрь.

### **Нозологическая классификация (МКБ-10)**

V37 Кандидоз. V37.0 Кандидный стоматит. V37.2 Кандидоз кожи и ногтей (профилактика, лечение только местными формами). V37.3 Кандидоз вульвы и вагины (профилактика, лечение только местными формами). V37.8. Кандидоз других локализаций (энтерит, колит).

### **Лекарственные формы**

Для приема внутрь разными отечественными производителями выпускаются таблетки и гранулы, содержащие 100, 250 и 500 тыс. ЕД нистатина (табл. 5-1), в разных упаковках.

Такие формы, как порошок для приготовления суспензии и натриевая соль для приготовления раствора для ингаляций, в настоящее время не выпускаются.



Таблица 5-1

**Лекарственные формы нистатина, зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма, упаковка	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Внутрь	«Нистатин» таблетки покрытые оболочкой, 5, 10 шт., упаковки ячейковые или безъячейковые контурные, или 20 шт., банки полимерные или контейнеры пластиковые, или банки темного стекла	250 000 ЕД	«Биосинтез» (Россия)	Р N000840/03-2002 от 05.02.02
Внутрь	«Нистатин» таблетки покрытые оболочкой, 5, 10 шт., упаковки ячейковые или безъячейковые контурные, или 20 шт., банки полимерные или контейнеры пластиковые, или банки темного стекла	500 000 ЕД	«Биосинтез» (Россия)	Р N000840/03-2002 от 05.02.02
Внутрь	«Нистатин» таблетки покрытые оболочкой, 20 шт., банки темного стекла или флаконы полиэтиленовые и 10 или 30 шт., упаковки ячейковые контурные	250 000 ЕД	«Акрихин» ХФК ОАО (Россия) и др.	71/380/25
Внутрь	«Нистатин» таблетки покрытые оболочкой, 10 или 30 шт., упаковки ячейковые контурные и 20 шт., флаконы полиэтиленовые или банки темного стекла	500 000 ЕД	«Акрихин» ХФК ОАО (Россия) и др.	71/380/25

Для лечения кандидоза кожи разными отечественными производителями («Нижфарм» ОАО, «Биосинтез» ОАО, «Дальхимфарм» ОАО, «Акрихин» ХФК ОАО, Покровский завод биопрепаратов и др.) выпускается нистатиновая мазь (Unguentum Nystatini). В 1 г мази содержится 100 000 ЕД (1%). Мазь выпускается в тубах по 10, 15 и 30 г, и в банках по 15, 25 и 30 г.

Для лечения вагинального кандидоза разными отечественными производителями («Нижфарм» ОАО, «Биосинтез» ОАО, «Дальхимфарм» ОАО) выпускаются суппозитории вагинальные с нистатином (Suppositoria vaginale Nystatinum), содержащие 100 000, 250 000 или 500 000 ЕД.

Для лечения кандидоза прямой кишки разными отечественными производителями выпускаются свечи с нистатином (Suppositoria Nystatinum), содержащие 250 000 или 500 000 ЕД.

В офтальмологии используют 1% глазные капли, 1% и 2,5% раствор для инъекций под конъюнктиву и 5% глазную мазь нистатина. Эти препараты серийно не производятся.

Выпускаются также различные комбинированные препараты для наружного и местного применения (табл. 5-2).

Таблица 5-2

**Лекарственные формы сложного состава с нистатином, зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Местно	«Макмирор комплекс»* суппозитории вагинальные 8 или 12 шт., упаковки ячейковые контурные	200 000 ЕД (и нифуратела 500 мг)	Poli Industria Chimica (Италия); пост.: CSC (Италия)	П N012638/01-2001 от 30.01.01
Местно	«Макмирор комплекс»* крем вагинальный 30 г, тубы алюминиевые в комплекте с аппликатором	40 000 ЕД (и нифуратела 100 мг) в 1 г	Poli Industria Chimica (Италия); пост.: CSC (Италия)	П N012638/01-2001 от 30.01.01
Местно	«Тержинан»** таблетки вагинальные 6 или 10 шт., упаковки ячейковые контурные	100 000 ЕД (и тернидазола 200 мг, неомицина сульфата 100 мг, преднизолона метасульфобензоата натрия 3 мг)	Laboratoires du Docteur Emile Bouchara (Франция)	П N011375/01-2001 от 27.11.2001
Местно	«Полижинакс»*** капсулы вагинальные 6 шт., упаковки ячейковые контурные	100 000 ЕД (и неомицина сульфата 35 000 ЕД, полимиксина В сульфата 35 000 ЕД)	Laboratoire Innotech International (Франция)	П N 011782/01-2000 от 17.03.2000

\* Классификатор МКБ. А59.0 Урогенитальный трихомониаз. В37.3 Кандидоз вульвы и вагины. В37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций. N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы.

\*\* Классификатор МКБ. А59.0 Урогенитальный трихомониаз. В37.3 Кандидоз вульвы и вагины. N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы. Z100 класс XXII Хирургическая практика.

\*\*\* Классификатор МКБ. N72 Воспалительные болезни шейки матки. N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы.

**Способ назначения и дозировка**

Для профилактики кишечной колонизации и лечения кандидоза и кишечника назначают суточные дозы от 1 до 3-4 млн ЕД (табл. 5-3). Для лечения диссеминированного кандидоза рекомендуется использовать другие препараты, а не нистатин в очень больших дозах (до 6 млн. ЕД). В целом, суточная доза нистатина составляет 75 000-100 000 ЕД/кг массы тела. Курс лечения нистатином занимает в среднем 10-14 дней.

Таблица 5-3

**Дозировки перорального нистатина при кандидозе**

Показания	Лекарственная форма	Доза
Кандидоз полости рта	Таблетки	0,5-1,5 млн. ЕД 4 раза в день
	Суспензия 100 мг/мл (готовится из таблеток)	5-10 мл в течение 1 мин 4 раза в день, маленьким детям 5 мл/сут
Кандидный дисбактериоз кишечника	Таблетки	0,5-3 млн ЕД/сут

Свечи и вагинальные формы вводятся 2 раза в день (утром и вечером). Курс лечения занимает до 2 нед.

Препарат «Макмирор комплекс» назначают интравагинально, перед сном, в течение 8 дней по 1 свече или 2-3 г (детям — 1-2 г) крема. Рекомендации по препарату «Тержинан»: по 1 вагинальной таблетке перед сном. Таблетку, смочив в воде в течение 20-30 с, глубоко ввести во влагалище, после чего полежать 10-15 мин. Средняя продолжительность непрерывного лечения — 10 дней. В случаях подтвержденного микоза продолжительность лечения должна увеличиться до 20 дней. Во время менструации лечение не прекращать.

Мазь тонким слоем наносят на пораженный участок кожи 2 раза в день.

### **Побочное действие**

Нистатин переносится хорошо. При больших дозах могут отмечаться тошнота, рвота, реже понос, аллергические реакции.

Нистатин в таблетках не рекомендуется принимать во время беременности.

### **Особые указания**

Вагинальные таблетки «Тержинан» можно применять во время беременности. В I триместре препараты «Макмирор комплекс» назначать не рекомендуется (категория C).

## **5.2 Леворин**

Леворин (Levoriginum) — противогрибковый антибиотик из ряда полиенов-макролидов, продуцируемый аскомицетом *Actinomyces levoris*. Все формы леворина относятся к местным антимикотикам.

### **Механизм действия**

Такой же, как у остальных противогрибковых полиеновых антибиотиков: связь с эргостеролом мембраны и нарушение ее проницаемости.

### **Показания к применению**

Местные формы леворина используются в лечении кандидоза кожи, вагинального кандидоза, кандидоза полости рта и кишечника

### **Нозологическая классификация (МКБ-10)**

B37.0 Кандидный стоматит. B37.2 Кандидоз кожи и ногтей. B37.3 Кандидоз вульвы и вагины.

### **Лекарственные формы**

Для наружного применения выпускается левориновая мазь (Unguentum Levorigini), содержащая в 1 г 500 000 ЕД леворина, в тубах по 30 г.

Порошок леворина (Pulvis Levorigini pro suspensio 4000000 ED) используется для приготовления взвеси для наружного применения. Взвесь готовится из расчета 1:500. К 2 г леворина добавляют 20 мл 95% этилового спирта,

полученную спиртовую взвесь через 10-15 мин переливают в посуду, содержащую 300-400 мл дистиллированной воды, перемешивают и еще добавляют дистиллированную воду, до общего объема в 1 л. Эту взвесь встряхивают в течение 10 мин. Готовится взвесь в день применения, перед употреблением взбалтывается. Для приема внутрь выпускаются также таблетки леворина.

Таблетки леворина защечные (Tabulettae Levorini 500000 ED) для лечения кандидоза полости рта выпускаются различными отечественными производителями (табл. 5-4).

В офтальмологии используют 1% и 2,5% глазные капли натриевой соли леворина, и 2,5 % глазную мазь леворина. Эти формы серийно не выпускаются.

Леворидон и леворина натриевая соль в настоящее время практически не выпускаются серийно.

Таблица 5-4

**Лекарственные формы леворина, зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные
Местно	Леворина таблетки вагинальные 25 шт., банки темного стекла	250 000 ЕД	ОАО «Биосинтез» (Россия)	87/295/9
Местно	Леворина таблетки защечные, 25 шт или 40 шт., банки темного стекла или флаконы полиэтиленовые	500 000 ЕД	«Биофарма» ЗАО и ОАО Биосинтез (Россия)	69/446/25
Местно, внутри	Леворина порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 120 г, банки темного стекла	4 000 000 ЕД	ОАО «Биосинтез» (Россия)	69/311/3
Наружно	Левориновая мазь 30 г, тубы алюминиевые или 50 г, банки темного стекла,	500 000 ЕД/г	ОАО «Биосинтез» и Дальхимфарм (Россия)	71/145/6
Внутри	Леворина таблетки ЕД 25, 50 и 100 шт., банки темного стекла или флаконы полиэтиленовые	500 000 ЕД	«Биофарма» ЗАО и ОАО «Биосинтез» (Россия)	71/145/7

**Способ назначения**

Мазь дважды в день тонким слоем наносят на пораженные участки кожи в течение 7-10 дней. Для полоскания рта суспензию леворина 1:500 используют 2-3 раза в день в течение 15-20 суток. Детям от 3 до 10 лет леворин назначают по 125 000 ЕД 3-4 раза в сутки, от 10 до 15 лет по 250000 ЕД 2-4 раза в сутки.

В вагинальных таблетках леворин назначают по 250 000-500 000 ЕД 2 раза в день в течение 14 дней. Для приема внутрь взрослым леворин назначают по 500 000 ЕД 2-4 раза/сутки. Курс лечения составляет 10-12 дней.

### 5.3 Амфотерицин В

Амфотерицин В — противогрибковый антибиотик из ряда полиенов-макролидов (подробное описание действующего вещества дано в главе 2). Местные формы амфотерицина имеют меньшее распространение, чем парентеральные.

#### Показания к применению

Мазь амфотерицина используется в основном в лечении кандидоза кожи. Мазь может быть назначена и при лечении вторичного подкожного аспергиллеза, феогифомикоза, осложняющего раны, ожоги, при пересадке кожи. Специальные местные формы амфотерицина нашли применение в офтальмологии, в лечении грибковых кератитов, конъюнктивитов и блефаритов.

#### Лекарственные формы

Мазь амфотерицина В (Unguentum Amphotericini В 30 000 ЕД/г) содержит 30 мг (30 000 ЕД) в каждом 1 г (3%), выпускается разными отечественными производителями (табл. 5-5). В офтальмологии используют глазную 0,5% мазь и глазные 0,25%, 0,5% и 1% капли, не выпускаемые серийно. Пероральная суспензия амфотерицина, предназначенная для лечения кандидоза полости рта, в России не выпускается.

Таблица 5-5

**Наружные лекарственные формы амфотерицина В, зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные
Наружно	Амфотерицина В мазь 15 или 30 г, тубы алюминиевые или банки	30 000 ЕД/г	«Синтез» АКО, «Биохимик», ОАО «Биосинтез» (Россия)	76/788/2

#### Способ назначения

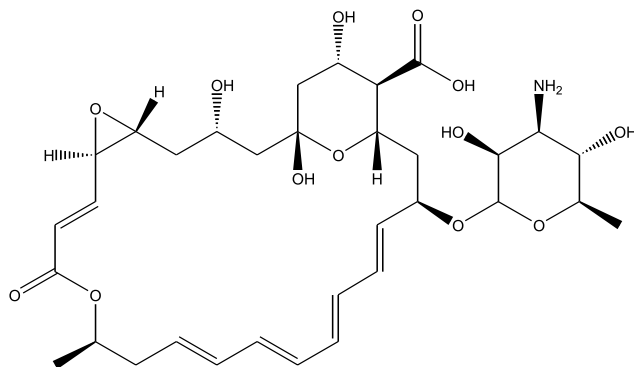
Мазь амфотерицина наносят тонким слоем на пораженные участки 1-4 раза в день. Курс лечения занимает около 10 дней.

### 5.4 Натамицин

Натамицин (пимарицин) — противогрибковый антибиотик из ряда полиенов-макролидов, продуцируемый актиномицетом *Streptomyces natalensis*. Все формы натамицина являются местными антимикотиками.

#### Химическое строение

Натамицин представляет стереоизомер 22-[(3-амино-3,6-дидезокси-бета-D-маннопиранозил)окси]-1,3,26-тригидрокси-12-метил-10-оксо-6,11,28-триоксатрицикло [22.3.1.0/5,7/] октакоза-8, 14, 16, 18, 20-пентаен-25-карбоновой кислоты (рис. 5-2). Эмпирическая формула  $C_{33}H_{47}NO_{13}$ .



**Рисунок 5-2.** Строение натамицина

### *Механизм действия*

Подобно остальным полиеновым антибиотикам, натамицин связывается с эргостеролом, нарушая проницаемость мембраны. За счет этого создается фунгистатический и фунгицидный эффект.

### *Показания к применению*

Широкий спектр действия позволяет использовать натамицин в лечении многих поверхностных микозов. Основным показанием к назначению натамицина остаются кандидоз кожи и вагинальный кандидоз. Натамицин действует и на трихомонады и потому может назначаться при смешанной кандидно-трихомонадной инфекции. Кроме того, препарат может быть назначен при дерматофитозе, дополняя лечение системными антимикотиками, *Malassezia*-инфекции и в качестве средства для лечения вторичного подкожного аспергиллеза или феогифомикоза, осложняющего ранения и ожоги, при пересадке кожи.

В офтальмологии натамицин применяется в лечении грибкового блефарита, конъюнктивита и кератита в виде 5% суспензии. Местные формы натамицина применяются и в терапии отомикозов.

### *Нозологическая классификация (МКБ-10)*

B35 Дерматофития. B35-B49 Микозы. B35.1 Микоз ногтей. B37 Кандидоз. B37.2 Кандидоз кожи и ногтей. B37.3 Кандидоз вульвы и вагины. N60 Наружный отит. N48.1 Баланопостит.

### *Лекарственные формы*

Для местного использования применяются крем, лосьон, мазь, капли и вагинальные свечи натамицина. Зарегистрированные в России формы представлены в табл. 5-6.

Крем содержит 1 мг натамицина в каждом 20 мг (2%), выпускается в тубах по 30 г.

Вагинальные свечи содержат 100 мг натамицина каждая, в их состав входит также этиловый спирт. В упаковке содержится 3 овули.

Капли натамицина (в России не зарегистрированы) содержат в каждом 1 мл по 25 мг натамицина (2,5%) и по 0,43 мг бензалкония хлорида. Капли выпускаются во флаконах по 20 мл, к флакону прилагается пипетка.

Таблетки «пимафуцин» применяются в лечении и профилактике кандидного дисбиоза кишечника. Комбинированный препарат «пимафукурт» содержит, помимо 1% натамицина, неомицина и гидрокортизон.

Таблица 5-6

**Лекарственные формы натамицина, зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Пимафуцин» крем 30 г, тубы алюминиевые	2% (20 мг)	Yamanouchi (Нидерланды)	П N013552/02-2002 от 09.01.02
Местно	«Пимафуцин» суппозитории вагинальные 3 шт., упаковки безъячейковые контурные	100 мг	Yamanouchi (Нидерланды)	П N013552/01-2002 от 09.01.02
Внутрь	«Пимафуцин» таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 шт., флаконы	100 мг	Yamanouchi (Нидерланды)	П N013552/03-2002 от 09.01.02
Наружно	«Пимафукурт»* мазь 15 г, тубы алюминиевые	10 мг (и неомицина 3,5 мг; гидрокортизона 10 мг)	Yamanouchi (Нидерланды)	П N012689/01-2001 от 15.02.01
Наружно	«Пимафукурт»* крем 15 г, тубы алюминиевые	10 мг (и неомицина 3,5 мг; гидрокортизона 10 мг)	Yamanouchi (Нидерланды)	П N012689/02-2001 от 15.02.01

\* Нозологическая классификация (МКБ-10), дополнения: H62.2 Наружный отит при микозах. L00-L08 Инфекции кожи и подкожной клетчатки. L08.0 Пиодермия. L30.3 Инфекционный дерматит.

**Способ назначения**

Таблетки при кандидном дисбиозе кишечника назначают внутрь по одной, 1-4 раза в сутки, в течение 1 нед, детям по 2 раза в сутки.

Крем «пимафуцин» наносят на пораженную поверхность один или несколько раз в сутки, при отомикозах — смазывание кремом один или несколько раз в сутки (перед применением очищают ухо, а после применения помещают в слуховой проход турунду из хлопка или шерсти). При баланопостите крем наносят на пораженные участки кожи один или несколько раз в сутки. После исчезновения симптомов лечение рекомендуется продолжить еще несколько дней. Крем и мазь «пимафукурт» наносят на пораженные участки кожи 2-4 раза в сутки в течение 2-4 нед.

Вагинальные свечи назначаются на ночь, в течение 3-6 сут. Во время менструации лечение прерывают. При упорном течении вагинитов рекомендации включают также прием таблеток (1-4 раза в сутки в течение 10-20 дней) и использование крема при кандидозе половых органов партнера.

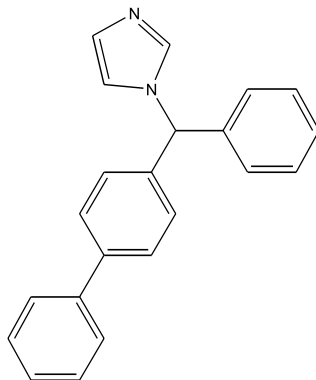
## ПРОИЗВОДНЫЕ АЗОЛОВ

### 5.5 Бифоназол

Бифоназол — противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола. Используется только в формах для наружного применения. Бифоназол применяется в практике дерматологов с середины 80-х годов.

#### Химическое строение

Бифоназол по строению представляет 1-([1,1'-бифенил]-4-илфенилметил)-1H-имидазол (рис. 5-3). Эмпирическая формула  $C_{22}H_{18}N_2$ .



**Рисунок 5-3.** Строение бифоназола

#### Механизм действия

Как и другие препараты из группы азолов, бифоназол обладает преимущественно фунгистатическим действием, нарушая синтез эргостерола, компонента мембраны грибов. Однако, в отличие от остальных производных имидазола, бифоназол препятствует образованию эргостерола не только за счет подавления активности 14 $\alpha$ -деметилазы ланостерола, но и подавляющим действием на фермент гидроксиметилглутарил-КоА редуктазу, на стадии образования мевалоната, раннего предшественника эргостерола.

#### Показания к применению

Бифоназол действует на разные виды дерматофитов, *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, некоторые грамположительные бактерии.

Бифоназол применяется в терапии дерматофитии, кандидоза кожи, разноцветного лишая. Особая форма бифоназола используется для лечения онихомикозов, вызванных дерматофитами, или *Candida spp.*



## Нозологическая классификация (МКБ-10)

В35 Дерматофития. В35.1 Микоз ногтей. В36.0 Разноцветный лишай. В37.2 Кандидоз кожи и ногтей. L08.1 Эритразма.

## Лекарственные формы

В России зарегистрированы раствор для наружного применения, крем, пудра, присыпка (порошок), гель и содержащий бифоназол набор для ногтей («микоспор») — табл. 5-7.

Раствор для наружного применения, пудра, присыпка, гель и крем в 1 мл (1 г) содержат 10 мг бифоназола (1%). Набор для ногтей включает 1% крем в 10 г распределителе, в 1 г крема содержится 10 мг бифоназола и 400 мг мочевины. В набор входят 15 полосок водонепроницаемого пластика и шабер.

Таблица 5-7

### Лекарственные формы бифоназола, зарегистрированные в России

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Микоспор» раствор для наружного применения 15 мл, флакон-капельницы темного стекла	1%	Bayer Pharma (Германия)	П N013923/02-2002 от 28.06.02
Наружно	«Микоспор» крем 15 г, тубы алюминиевые	1%	Bayer Pharma (Германия)	П N013923/03-2002 от 28.06.02
Наружно	«Микоспор» мазь 10 г, тубы алюминиевые	1%	Bayer Pharma (Германия)	П N013923/01-2002 от 18.04.02
Наружно	«Микоспор пудра» порошок 30 и 100 г, флаконы	1%	Bayer Pharma (Германия)	П-8-242 N010242 от 10.06.98
Наружно	«Микоспор гель» гель 100 г, флаконы 100 мл	1%	Bayer Pharma (Германия)	П-8-242 N010250 от 16.06.98
Наружно	«Микоспор набор для лечения ногтей»: мазь 1%; туба 10 г с дозатором, 15 лейкопластырями, скребком	1% (и мочевина — 400 мг в 1 г)	Bayer Pharma (Германия)	П N 013923/01-2002 от 18.04.02
Наружно	«Бифосин» раствор для наружного применения 15 г или 30 г, флакон-капельницы темного стекла*	1%	«Синтез» АКО (Россия)	2000/54/3 от 17.02.2000
Наружно	«Бифосин» крем 30 г, тубы алюминиевые или банки темного стекла	1%	«Синтез» АКО (Россия)	2000/54/4 от 17.02.2000
Наружно	«Бифосин» порошок 30 г, банки полиэтиленовые	1%	«Синтез» АКО (Россия)	2000/54/5 от 17.02.2000
Наружно	«Бифоспор» крем 1% 15 г, тубы алюминиевые	1%	«Новосибхимфарм» ОАО (Россия)	Р N001585/01-2002 от Р N001585/01-2002

\* Нозологическая классификация (МКБ-10), дополнение: L30.1 Дисгидроз [помфоликс]. L30.4 Эритематозная опрелость.

### Способ назначения

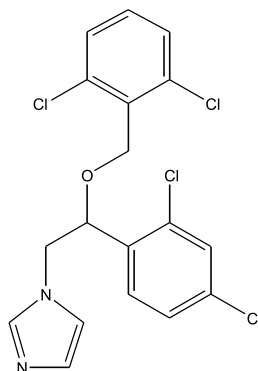
Крем и раствор наносят тонким слоем на инфицированные участки кожи и втирают. Разовая доза из расчета на площадь поверхности размером с ладонь составляет для крема, геля — столбик длиной 5 мм, для раствора — 3 капли. Крем, гель и раствор наносят на пораженные участки кожи 1 раз в день, на ночь. Продолжительность лечения — 2-4 нед. При грибковых заболеваниях ногтей тонкий слой кератолитического крема из набора для ногтей «микоспор» наносят на пораженный ноготь, который закрывают пластырем и повязкой на 24 ч. После удаления пластыря для замены повязки ногти необходимо держать в теплой воде до 10 мин; размягченная инфицированная часть ногтя удаляется шабером. В конце этой процедуры ногти высушивают, и снова накладывают крем под пластырь. Длительность лечения до обнажения гладкого ногтевого ложа в среднем 7-14 дней. После удаления ногтя лечение продолжают в течение 4 нед. Возможен повторный курс. Средняя продолжительность лечения — 3 нед.

## 5.6 Изоконазол

Изоконазол — противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола. Используется только в формах для наружного и местного применения. В качестве средства для местной терапии грибковых поражений кожи изоконазола нитрат используется с середины 80-х годов.

### Химическое строение

Изоконазол по строению является 1-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-[(2,6-дихлорфенил)метокси]-этил]-1H-имидазолом (рис. 5-4). Эмпирическая формула  $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$ .



**Рисунок 5-4. Строение изоконазола**

### Механизм действия

Как у других препаратов из группы азолов. Действие изоконазола преимущественно фунгистатическое.

### Показания к применению

Спектр действия у изоконазола широкий, включает многие дерматофиты, *Candida spp.*, некоторые грамположительные бактерии.

Изоконазола нитрат применяется в терапии дерматофитии и кандидоза кожи, в том числе осложненных вторичной бактериальной инфекцией, при разноцветном лишае, эритразме, а также при вагинальном кандидозе.

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

V35 Дерматофития. V37.2 Кандидоз кожи и ногтей. Для вагинальных форм: V37.3 Кандидоз вульвы и вагины. V37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций. N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы.

### Лекарственные формы

Изоконазола нитрат выпускается в форме крема и вагинальных шариков (табл. 5-8).

Крем в 1 г содержит 10 мг изоконазола нитрата (1%), выпускается в тубах. Вагинальные шарики («гино-травоген овулум») содержат 600 мг изоконазола нитрата. К упаковке прилагается напальчник. Комбинированный препарат «травокорт» содержит, помимо изоконазола нитрата, 0,1% дифлукортолона-21-валерата.

Таблица 5-8

#### Лекарственные формы изоконазола нитрата, зарегистрированные в России

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Травоген» крем 20 г и 50 г, тубы алюминиевые	1%	Schering (Германия)	П N014590/01-2002 от 02.12.02
Местно	«Гино-травоген овулум» суппозитории вагинальные 1 шт., упаковки безъячейковые контурные	600 мг	Schering (Германия)	П N014594/01-2002 от 03.12.02
Наружно	«Травокорт» крем 15, 20 или 30 г, тубы алюминиевые	1% (и дифлукортолона-21-валерата 1 мг)	Schering (Германия)	П N014588/01-2002 от 02.12.02

### Способ назначения

Крем наносят на пораженные участки кожи 1 раз в день, продолжительность лечения составляет около 4 нед.

Вагинальные шарики вводят глубоко во влагалище, используя прилагаемый напальчник, 1 раз в сутки, на ночь.

Крем «травокорт» в остром периоде воспаления наносят на кожу 2 раза в день. При поражении пальцев рук или ног рекомендуется прокладывать между ними марлевую салфетку, пропитанную кремом. Максимальная продолжительность лечения — 2 нед. При необходимости лечение продолжают противогрибковыми средствами.

## 5.7 Кетоконазол

Кетоконазол — противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола (о химическом строении и механизме действия — см. главу 3). Кетоконазол хорошо зарекомендовал себя как средство системной терапии микозов, а в качестве препарата для местной терапии он начал использоваться в конце 80-х годов.

### Показания к применению

Местные формы препарата применяются в терапии дерматофитии, кандидоза кожи, разноцветного лишая, для лечения и профилактики себорейного дерматита, а также при вагинальном кандидозе и онихомикозах.

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

B35 Дерматофития. B36.0 Разноцветный лишай. B37.2 Кандидоз кожи и ногтей. L21.0 Себорея головы (для шампуня). L21 Себорейный дерматит. L73.8.0 Сикоз. L73.8.1 Фолликулит.

### Лекарственные формы

Выпускаются крем и шампунь кетоконазола, раньше выпускались также вагинальные суппозитории (табл. 5-9).

Крем и мазь в 1 г содержат 20 мг кетоконазола (2%), выпускаются в тубах. Шампунь содержит в 1 г 21 мг кетоконазола (2%), выпускается во флаконах. В последнее время кетоконазол включается в состав многокомпонентных шампуней, предназначенных для лечения перхоти.

Таблица 5-9

### Лекарственные формы кетоконазола для наружного применения, зарегистрированные в России

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Низорал» крем 15 г, тубы алюминиевые	2%	Janssen-Cilag (Бельгия)	П N011964/01-2000 от 25.05.00
Наружно	«Низорал» шампунь 25, 60 и 100 мл, флаконы полиэтиленовые	2%	Janssen-Cilag (Бельгия)	П N011964/02-2001 от 21.05.01
Наружно	«Микозорал» шампунь 2% 25, 60 и 100 г, флаконы темного стекла, полиэтиленовые или полипропиленовые	2%	«Акрихин» ХФК ОАО (Россия)	Р N000408/02-2003 от 09.01.03
Наружно	«Микозорал» мазь 15, 20, 30, 40 или 50 г, тубы алюминиевые	2%	«Акрихин» ХФК ОАО (Россия)	Р N000408/01-2001 от 22.05.01
Наружно	«Кетоплюс» шампунь 60 мл, флаконы полиэтиленовые	2% (и цинк пиритион 1%)	Glenmark Pharmaceutical (Индия)	(не входит в состав РЛС)

### Способ назначения

Крем и мазь наносят на пораженную и непосредственно прилегающую к ней поверхность 1 раз в сутки. При себорейном дерматите крем используют 1-2 раза в сутки, для поддерживающей терапии 1-2 раза в неделю. Средняя продолжительность лечения при дерматомикозах гладкой кожи — 3-4 нед, паховой эпидермофитии и себорейном дерматите — 2-4 нед, микозе стоп — 4-6 нед, дрожжевых инфекциях и отрубевидном лишае — 2-3 нед. Шампунь наносят, легко втирая, промывают волосы через 3-5 мин, при себорейном дерматите и перхоти дважды в неделю в течение 3-4 нед.

При отрубевидном (разноцветном) лишае рекомендуется использовать шампунь с кетоконазолом ежедневно в течение 3 дней (разовый курс лечения) перед наступлением лета.

### Особые указания

Применение препарата во время беременности не рекомендуется (категория С). В целом, кетоконазол может считаться наиболее безопасным местным азолом, поскольку выпускается и для приема внутрь.

При назначении препарата на фоне длительного лечения местными глюкокортикоидами во избежание синдрома отмены следует продолжить лечение последними и отменять их постепенно в течение последующих 2-3 нед.

Следует избегать попадания препаратов в глаза. При попадании шампуня в глаза необходимо промыть их водой.

## 5.8 Клотримазол

Клотримазол — противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола. Клотримазол появился в 1969 г и с тех пор широко применяется в местной терапии микозов кожи и слизистых оболочек. Используется только в формах для наружного и местного применения.

### Химическое строение

Клотримазол по строению является 1-[(2-хлорфенил)дифенилметил]-1H-имидазолом (рис. 5-5). Эмпирическая формула  $C_{22}H_{17}ClN_2$ .

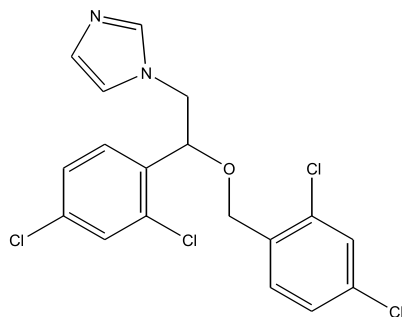


Рисунок 5-5. Строение клотримазола

## Механизм действия

Как и другие азольные средства, клотримазол подавляет синтез эргостерола за счет действия на фермент 14 $\alpha$ -деметилазу ланостерола. Описаны другие механизмы, в частности подавление респираторных систем, метаболизма пуринов, триглицеридов и фосфолипидов. Эффект клотримазола преимущественно фунгистатический, дополняется фунгицидным в больших концентрациях.

## Показания к применению

Очень широкий спектр действия клотримазола, включающий не только многие грибы: дерматофиты, *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, но и возбудитель эритразмы, грамположительные кокки, трихомонады, позволяет применять этот препарат при многих инфекциях кожи и слизистых.

Клотримазол используется в лечении дерматофитии, кандидоза кожи, в том числе осложненных вторичной бактериальной инфекцией, разноцветного лишая и эритразмы. Клотримазол применяют в терапии кандидного вульвовагинита, трихомониаза или смешанной кандидно-трихомонадной инфекции.

## Нозологическая классификация (МКБ-10)

A59 Трихомониаз. A59.0 Урогенитальный трихомониаз. B35 Дерматофития. B36.0 Разноцветный лишай. B37.2 Кандидоз кожи и ногтей. L08.0 Пиодермия. L08.1 Эритразма. N48.1 Баланопостит. N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы.

## Лекарственные формы

Для местного использования в России зарегистрировано множество разных лекарственных форм от разных производителей: растворы наружный и для обработки полости рта, лосьон, мазь, крем, порошок, вагинальный крем и вагинальные таблетки/суппозитории клотримазола (наиболее распространенные из зарегистрированных в России форм представлены в табл. 5-10).

Раствор для наружного применения содержит 10 мг клотримазола в 1 мл (1%), выпускается во флаконах разной емкости, для обработки полости рта — во флаконе емкостью 15 мл. Крем содержит в 1 г 10 мг (1%) или 20 мг (2%) клотримазола, выпускается в тубах разной емкости. Мазь содержит 10 мг клотримазола в 1 г (1%) и выпускается в тубах.

Формы, используемые в гинекологии, включают вагинальный крем, суппозитории и вагинальные таблетки.

Вагинальный крем в 1 г содержит 10 мг (1%) или 20 мг (2%) клотримазола, выпускается в тубах, к упаковке обычно прилагается аппликатор. Вагинальные таблетки/суппозитории содержат 100, 200 или 500 мг клотримазола, к упаковке обычно прилагается аппликатор.

Таблица 5-10

**Лекарственные формы клотримазола, зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Антифунгол» крем 50 г, тубы алюминиевые	1%	Hexal AG (Германия)	П N012239/03-2000 от 18.09.00
Местно	«Антифунгол» крем вагинальный 20 г, тубы алюминиевые	2%	Hexal AG (Германия)	П N012239/01-2000 от 18.09.00
Местно	«Антифунгол» таблетки вагинальные 1 шт., упаковки безъячейковые контурные	500 мг	Hexal AG (Германия)	П N012239/02-2000 от 18.09.00
Наружно	«Имидил» крем 15 и 20 г, тубы алюминиевые	1%	Lyka Labs (Индия)	П N011354/01-1999 от 30.08.99
Местно	«Имидил» таблетки вагинальные 6 шт., упаковки безъячейковые контурные	100 мг	Lyka Labs (Индия)	П N011354/02-1999 от 30.08.99
Местно	«Имидил» таблетки вагинальные 3 шт., упаковки безъячейковые контурные	200 мг	Lyka Labs (Индия)	П N011354/02-1999 от 30.08.99
Местно	«Имидил» таблетки вагинальные 1 шт., упаковки безъячейковые контурные	500 мг	Lyka Labs (Индия)	П N011354/02-1999 от 30.08.99
Наружно	«Кандибене» раствор для наружного применения 40 мл, флаконы темного стекла	1%	Merckle / Ratiopharm (Германия)	П-8-242 N008737 от 17.12.98
Наружно	«Кандибене» крем 30 г, тубы алюминиевые	1%	Merckle / Ratiopharm (Германия)	П-8-242 N008737 от 17.12.98
Местно	«Кандибене» таблетки вагинальные 3 шт., упаковки безъячейковые контурные	100 мг	Merckle / Ratiopharm (Германия)	П-8-242 N008737 от 17.12.98
Местно	«Кандибене» таблетки вагинальные 3 шт., упаковки безъячейковые контурные	200 мг	Merckle / Ratiopharm (Германия)	П-8-242 N008737 от 17.12.98
Местно (полость рта)	«Кандид» раствор 15 мл, флакон-капельницы полиэтиленовые	1%	Glenmark Pharmaceutical (Индия)	П-8-242 N007812 от 12.09.96
Наружно	«Кандид» крем 20 г, тубы алюминиевые	1%	Glenmark Pharmaceutical (Индия)	П-8-242 N008874 от 17.03.99
Наружно	«Кандид» раствор спиртовой (лосьон) для наружного применения 20 мл, флаконы	1%	Glenmark Pharmaceutical (Индия)	П-8-242 N008874 от 17.03.99
Наружно	«Кандид» порошок 30 г, флаконы пластиковые	1%	Glenmark Pharmaceutical (Индия)	П N014637/01-2002 от 19.12.02
Местно	«Кандид-В6» таблетки вагинальные 6 шт., упаковки безъячейковые контурные	100 мг	Glenmark Pharmaceutical (Индия)	П N012759/01-2001 от 11.03.01

*Фармакотерапия микозов*

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Канестен» крем 20, 35 или 50 г, тубы алюминиевые	1%	Bayer AG (Германия)	П N014118/01-2002 от 13.06.02
Наружно	«Канизон» раствор для наружного применения 20 мл, флаконы полиэтиленовые	1%	Agio Pharmaceuticals (Индия)	П N011804/02-2000 от 22.11.00
Наружно	«Канизон» крем 20 г, тубы алюминиевые	1%	Agio Pharmaceuticals (Индия)	П N011804/04-2003 от 11.02.03
Наружно	«Канизон» порошок 30 г, флаконы пластиковые	1%	Agio Pharmaceuticals (Индия)	П N011804/03-2002 от 12.02.02
Местно	«Канизон» таблетки вагинальные 6 шт., упаковки безъячейковые контурные	100 мг	Agio Pharmaceuticals (Индия)	П N011804/01-2000 от 27.03.00
Наружно	«Клотримазол» крем вагинальный 20 г, тубы алюминиевые	1%	Glaxo Wellcome Poznan (Польша)	П N011413/02-1999 от 27.09.99
Местно	«Клотримазол» таблетки вагинальные 6 шт., упаковки ячейковые контурные	100 мг	Glaxo Wellcome Poznan (Польша)	П N011413/01-1999 от 27.09.99
Наружно	«Клотримазол» раствор для наружного применения 15 мл, флаконы темного стекла	1%	Terpol (Польша)	П N014233/01-2002
Местно	«Клотримазол» таблетки вагинальные 6 шт., упаковки ячейковые контурные	100 мг	Grodziskie Zaklady Farmaceutyczne «Polfa» (Польша)	П-8-242 N008289 от 06.06.97
Местно	«Клотримазол» таблетки вагинальные 6 шт., упаковки ячейковые контурные	100 мг	Sicomed/ Rompharm (Румыния)	П N011679/01-2000 от 10.02.00
Наружно	«Клотримазол» крем 20 г, тубы алюминиевые	1%	Hyperion/ Rompharm (Румыния)	П N011890/01-2000 от 25.04.00
Местно	«Клотримазол-Акри» таблетки вагинальные 6 шт., упаковки ячейковые контурные	100 мг	«Акрихин» ХФК ОАО (Россия)	Р N000682/01-2001 от 02.10.01
Наружно	«Клотримазол-Акри» мазь 10, 20, 25 г, тубы алюминиевые	1%	«Акрихин» ХФК ОАО (Россия)	Р N001917/02-2002 от 26.11.02
Наружно	«Фактодин» крем 1% 20 г, тубы алюминиевые	1%	Faran Laboratories (Греция)	П N014332/01-2002 от 28.08.02
Наружно	«Фунгинал» крем 15, 20 или 30 г, тубы алюминиевые	1%	Rusan Pharma (Индия)	П-8-242 N007923 от 04.11.96
Местно	«Фунгинал В» таблетки вагинальные 100 мг 6 шт., упаковки безъячейковые контурные	100 мг	Rusan Pharma (Индия)	П-8-242 N007924 от 04.11.96
Местно	«Фунгинал В» крем вагинальный 15 г, тубы алюминиевые	2%	Rusan Pharma (Индия)	П-8-242 N007924 от 04.11.96



Кроме того, выпускаются комбинированные препараты с кортикостероидными гормонами и антисептиками (табл. 5-11).

Таблица 5-11

**Лекарственные формы сложного состава, содержащие клотримазол, зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Тридерм»* крем 15 г, тубы алюминиевые	1% — 10 мг в 1 г (и бетаметазона дипропионата 0,5 мг, гентамицина сульфата 1 мг)	Schering-Plough (США)	П N013502/01-2001 от 19.11.01
Наружно	«Тридерм» мазь 15 г, тубы алюминиевые	1% — 10 мг в 1 г (и бетаметазона дипропионата 0,5 мг, гентамицина сульфата 1 мг)	Schering-Plough (США)	П N013503/01-2001 от 19.11.01
Наружно	«Кандид-Б» крем 15 г и 20 г, тубы алюминиевые	1% — 10 мг в 1 г (и беклометазона дипропионат 0,025%)	Glenmark Pharmaceutical (Индия)	П N013699/01-2002 от 07.02.02

\*Нозологическая классификация (МКБ-10), дополнение: L98.9 Поражение кожи и подкожной клетчатки неуточненное.

### Способ назначения

Крем, мазь и раствор/лосьон наносят, осторожно втирая, на пораженные участки кожи 2-3 раза в день. Курс лечения составляет в среднем 3-4 нед, рекомендуется в течение 1-2 нед продолжать лечение после исчезновения симптомов.

Вагинальный крем вводят порциями по 5 г (по 1 аппликатору) глубоко во влагалище, 1 раз в сутки (на ночь), в течение 3-6 дней.

Вагинальные таблетки в дозе 100 мг вводят глубоко во влагалище 1 раз в сутки. Продолжительность лечения 6 дней. Для суппозиторий с дозой 200 мг стандартный курс лечения составляет 3 дня, а суппозитории с 500 мг клотримазола используются однократно или 1 раз в неделю при хронических формах кандидоза. Рекомендуется одновременно обрабатывать наружные гениталии кремом или раствором клотримазола. Во время менструации применение вагинальных таблеток противопоказано.

### Особые указания

Все формы клотримазола не рекомендуется использовать в первом триместре беременности (категория В), а также в период лактации. При назначении клотримазола одновременно с нистатином, или другими полиеновыми антибиотиками, действие этих препаратов взаимно ослабляется.

Все формы клотримазола не используются в офтальмологии. Следует избегать попадания препарата в глаз.

Препараты сложного состава с клотримазолом, содержащие кортикостероидные гормоны, как и любые местные кортикостероиды, не следует назначать при туберкулезе кожи, вирусных инфекциях (герпес, ветряная оспа, корь), сифилитических поражениях.

## 5.9 Миконазол

Миконазол — противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола. Местная форма миконазола — миконазола нитрат широко применяется в лечении микозов кожи и слизистых оболочек, начиная с 70-х годов. Форма для парентерального введения в настоящее время не используется.

### Химическое строение

Миконазол по строению является 1-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-[(2,4-дихлорфенил)-метокси]этил]-1H-имидазолом (рис. 5-6). Эмпирическая формула  $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$ .

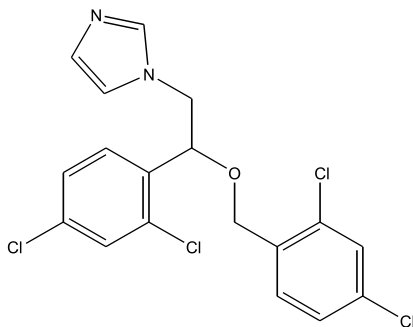


Рисунок 5-6. Строение миконазола

### Механизм действия

Как и другие препараты из группы азолов, миконазол нарушает синтез эргостерола за счет подавления деметилазы ланостерола. Это проявляется фунгистатическим эффектом. Кроме того, миконазол обладает фунгицидным действием, дезорганизуя липидный бислой мембраны.

### Показания к применению

Спектр действия миконазола нитрата широкий, и включает *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, дерматофиты, а также некоторые грамположительные бактерии. Миконазола нитрат применяется в лечении кандидоза кожи, дерматофитии, в том числе осложненных вторичной бактериальной инфекцией, разноцветного лишая, эритразмы, а также кандидоза слизистых оболочек — полости рта, влагалища.

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

B35 Дерматофития. B37.0 Кандидный стоматит. B37.2 Кандидоз кожи и ногтей. B37.3 Кандидоз вульвы и вагины. N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы.

### Лекарственные формы

Местные формы миконазола нитрата включают гель для приема внутрь, крем, вагинальный крем (в настоящее время не поставляются в Россию) и вагинальные суппозитории.

Гель для приема внутрь в 1 г содержит 20 мг миконазола нитрата (2%), выпускается в тубах по 40 г. Таблетки миконазола (250 мг) в России не были зарегистрированы.

Крем в 1 г содержит 20 мг миконазола нитрата (2%). Вагинальный крем в 1 г содержит 20 мг (2%) миконазола нитрата, выпускается в тубах по 45 г. Вагинальные таблетки содержат по 100 мг миконазола нитрата. Новой формой миконазола является спрей-пудра «дактарин», выпускаемая в 105 г баллонах (табл. 5-12).

Таблица 5-12

**Лекарственные формы миконазола, зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Местно	«Гинезол 7» суппозитории вагинальные 7 шт., упаковки ячейковые контурные	100 мг	Sagmel, Inc. (США)	П-8-242 N010264 от 23.06.98
Наружно	«Дактарин» спрей-порошок 105 г, баллоны аэрозольные металлические с клапаном непрерывного действия	0,16%	Janssen-Cilag (Бельгия)	П N012755/01-2001 от 06.03.01

Выпускаются препараты сложного состава, содержащие помимо миконазола нитрата кортикостероидные гормоны или антисептики (табл. 5-13).

Таблица 5-13

**Лекарственные формы сложного состава с миконазолом,  
зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Местно	«Нео-пенотран» суппозитории вагинальные 7 шт., упаковки безъязычковые контурные	100 мг (и метронидазола 500 мг)	Schering (Германия)	П N014405/01-2002 от 30.09.02
Местно	«Клион-Д 100»** таблетки вагинальные 10 шт., упаковки безъязычковые контурные	100 мг (и метронидазола 100 мг)	Gedeon Richter (Венгрия)	П N011743/01-2000 от 28.02.00
Наружно	«Микозолон» мазь 15 г, тубы алюминиевые	2% — 20 мг в 1 г (и мази предона 2,5 мг)	Gedeon Richter (Венгрия)	П-8-242 N007369 от 23.10.96 (ППР)

\* Нозологическая классификация (МКБ-10), дополнение: A59 Трихомониаз.

\*\*Нозологическая классификация (МКБ-10), дополнение: N73.9 Воспалительные болезни женских тазовых органов неуточненные. N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы.

**Способ назначения**

Гель для приема внутрь применяется в лечении кандидоза полости рта, назначают по 62 мг (1/2 прилагаемой дозировочной ложки), 4 раза в сутки.

Детям в возрасте до 1 года назначают половинную дозу: по 31 мг 4 раза в сутки. Гель следует держать во рту как можно дольше.

Крем наносят на пораженные участки 2 раза в сутки. После исчезновения симптомов рекомендуется продолжать лечение еще 2 нед. Вагинальный крем вводят по 5 г, глубоко во влагалище, 1 раз в сутки.

Вагинальные суппозитории назначают 1 раз в сутки, по одному на ночь.

Вагинальные таблетки «клион-Д» используют интравагинально, по 1 таблетке, предварительно смочив водой, вечером, перед сном, в течение 10 дней. При лечении трихомонадной инфекции одновременно назначают метронидазол внутрь.

### Особые указания

При приеме геля миконазола у некоторых пациентов может возникнуть тошнота, рвота. При беременности и лактации не рекомендуется назначать гель миконазола нитрата, вагинальные свечи, как правило, не применяют во 2-м и 3-м триместрах. Следует избегать попадания препарата в глаза. Противопоказания к применению кортикостероидсодержащих для препарата «микозолон».

## 5.10 Оксиконазол

Оксиконазол — противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола. Препараты с нитратом оксиконазола выпускаются только в лекарственных формах для наружной терапии.

### Химическое строение

Оксиконазол по строению представляет (Z)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)этанона 0-[(2,4-дихлорфенил)метил]оксим (рис. 5-7). Эмпирическая формула  $C_{18}H_{13}Cl_4N_3O$ .

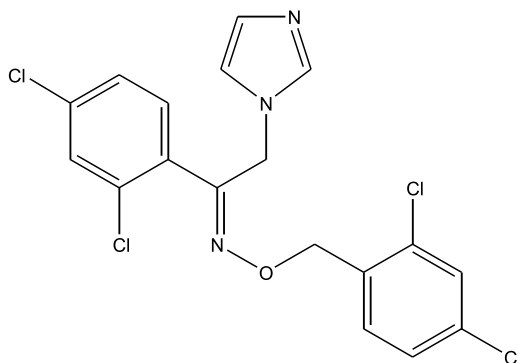


Рисунок 5-7. Строение оксиконазола

### Механизм действия

Такой же, как у всей группы азолов. Действие оксиконазола преимущественно фунгистатическое.

### Показания к применению

Оксиконазол действует на дерматофиты, *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, некоторые бактерии, в т.ч. коринебактерии, *Staphylococcus* и *Streptococcus spp.*

Оксиконазола нитрат применяется как средство местной терапии дерматофитии и кандидоза кожи, разноцветного лишая, эритразмы.

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

B35 Дерматофития. B37.2 Кандидоз кожи и ногтей. B36.0 Разноцветный лишай. L08.1 Эритразма.

### Лекарственные формы

В нашей стране для наружной терапии микозов кожи зарегистрирован крем оксиконазола «мифунгар» (табл. 5-14).

Крем оксиконазола в 1 г содержит 10 мг (1%) оксиконазола (11,47 мг оксиконазола нитрата), выпускается в тубах по 30 г.

Таблица 5-14

#### Лекарственные формы миконазола, зарегистрированные в России

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Мифунгар крем» крем 30 г, тубы алюминиевые	1%	Leciva (Чехия)	П-8-242 N011207 от 05.07.99

### Способ назначения

Крем наносят на пораженные участки кожи 1 раз в сутки. Средняя продолжительность лечения составляет обычно 3 нед. В целом во избежание рецидива рекомендуется использовать препарат в течение еще 1-2 нед. после клинического выздоровления, т.е. при отсутствии проявлений.

### Особые указания

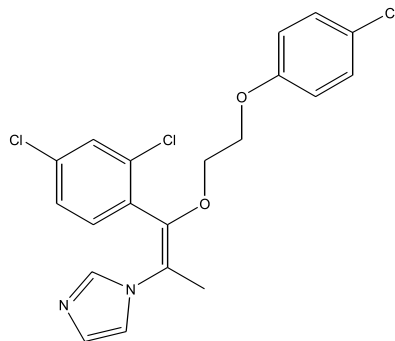
Оксиконазол не применяется во время беременности (категория В), а также в период лактации. Следует избегать попадания препарата в глаза.

## 5.11 Омоконазол

Омоконазол — новое активное вещество из группы азолов, производное имидазола. Местная форма в виде омоконазола нитрата микронизированного зарегистрирована в России в 2001 г. и в настоящее время внедрена в клиническую практику.

### Химическое строение

Формула омоконазола: (1-{2[2-(4[хлорофенокси]этокс)]-2-(2,4-дихлорофенил)-1-метил-(Z)-винил}1H-имидазол нитрат (рис. 5-8). Эмпирическая формула  $C_{20}H_{17}C_{13}N_2O_2$ .



**Рисунок 5-8.** Строение омоконазола

### Механизм действия

Как и другие препараты из группы азолов, с преимущественно фунгистатическим действием.

### Спектр действия

Омоконазол обладает противогрибковыми и антибактериальными свойствами, проявляя активность в отношении *Candida spp.* и других грибов. Омоконазол активен также в отношении грамположительных бактерий.

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

B37.3 Кандидоз вульвы и вагины.

### Показания к применению

Омоконазол применяется как средство местной терапии острых и хронических форм вульвовагинального кандидоза, в том числе смешанных кандидо-бактериальных инфекций.

### Лекарственные формы

В России зарегистрированы вагинальные суппозитории с омоконазолом «микогал» для местного лечения вульвовагинального кандидоза. Они содержат 150, 300 и 900 мг омоконазола в одном суппозитории (табл. 5-15). Ожидает регистрации другая лекарственная форма — 1% крем «Микогал».

Таблица 5-15

**Лекарственные формы омоконазола, зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Местно	«Микогал» суппозитории вагинальные 6 шт., упаковки безъячейковые контурные	150 мг	Тева фармацевтические предприятия ЛТД	П N012546/01-2000 от 27.12.00
Местно	«Микогал» суппозитории вагинальные 3 шт., упаковки безъячейковые контурные	300 мг	Тева фармацевтические предприятия ЛТД	П N012546/01-2000 от 27.12.00
Местно	«Микогал» суппозитории вагинальные 1 шт., упаковки безъячейковые контурные	900 мг	Тева фармацевтические предприятия ЛТД	П N012546/01-2000 от 27.12.00

### Способ назначения

Вагинальные суппозитории назначают 1 раз в сутки по 1 свече на ночь: свечи по 150 мг в течение 6 дней, свечи 300 мг — 3 дн, свечи 900 мг — 1 дня. При хронических и рецидивирующих формах вульвовагинального кандидоза назначают свечи по 300 мг в течение 6 дней, свечи по 900 мг — 1 раз в неделю в течение нескольких недель для достижения продолжительной ремиссии.

### Особые указания

Омоконазол не рекомендуется использовать в первом триместре беременности (категория В).

## 5.12 Эконазол

Эконазол — противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола. Эконазол появился в 1974 году, и его местные форма, эконазола нитрат, до настоящего времени с успехом применяется в терапии многих поверхностных микозов.

### Химическое строение

Формула эконазола 1-[2-[4-Хлорфенил)метокси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1Н-имидазол (рис. 5-9). Эмпирическая формула  $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O$ .

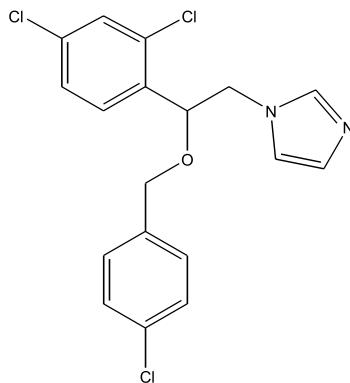


Рисунок 5-9. Строение эконазола

### Механизм действия

Такой же, как у всей группы азолов. Действие эконазола преимущественно фунгистатическое.

### Показания к применению

Эконазол действует на дерматофиты, *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, некоторые грамположительные бактерии.

Эконазола нитрат применяется как средство местной терапии дерматофитии и кандидоза кожи, в том числе осложненных вторичной бактериальной

инфекцией, разноцветного лишая, эритразмы, а также при вагинальном кандидозе и отомикозах.

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

B35 Дерматомикозы. B36.0 Разноцветный лишай. B37.2 Кандидоз кожи и ногтей. B37.3 Кандидоз вульвы и вагины. N48.6 Баланит. N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы (для интравагинальных форм). L08.1 Эритразма.

### Лекарственные формы

В нашей стране зарегистрированы следующие формы эконазола нитрата: раствор для местного применения, аэрозоль, лосьон, крем, порошок, липогель, вагинальный крем и вагинальные свечи (в настоящее время часть форм не поставляется).

Раствор для местного применения и аэрозоль в 1 мл содержат 10 мг эконазола нитрата (1%). Лосьон в 1 мл содержит 100 мг эконазола нитрата (10 %). Крем и порошок эконазола в 1 г содержат 10 мг эконазола нитрата (1%).

Вагинальный крем в 1 г содержит 10 мг эконазола нитрата (1%), выпускается в тубах, в комплекте с аппликатором.

Вагинальные суппозитории содержат 50 мг или 150 мг эконазола нитрата (табл. 5-16).

Таблица 5-16

#### Лекарственные формы эконазола, зарегистрированные в России

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Местно	«Гино-певарил» суппозитории вагинальные 5 шт., упаковки ячейковые контурные (3 в пачке)	50 мг	Janssen-Cilag (Бельгия)	П N013579/01-2002 от 08.01.02
Местно	«Гино-певарил» суппозитории вагинальные 3 шт., упаковки ячейковые контурные	150 мг	Janssen-Cilag (Бельгия)	П N013579/01-2002 от 08.01.02
Наружно	«Ифенек» суппозитории вагинальные 6 шт., упаковки безъячейковые контурные	150 мг	Italfarmaco S.p.A. (Италия)	П N013922/02-2002 от 16.04.02
Наружно	«Ифенек» крем 30 г, тубы алюминиевые	1%	Italfarmaco S.p.A. (Италия)	П N013922/03-2002 от 16.04.02
Наружно	«Ифенек» порошок 30 г, бутылки полиэтиленовые	1%	Italfarmaco S.p.A. (Италия)	П N013922/04-2002 от 16.04.02
Наружно	«Ифенек» раствор для наружного применения 60 мл, бутылки полиэтиленовые	1%	Italfarmaco S.p.A. (Италия)	П N013922/01-2002 от 16.04.02
Местно	«Экалин» суппозитории вагинальные 3 шт., упаковки безъячейковые контурные	150 мг	ЈАКА-80 (Македония)	П N013536/03-2001 от 10.12.01



Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Экалин» крем 30 г, тубы алюминиевые	1%	ЈАКА-80 (Македония)	П N013536/01-2001 от 10.12.01
Наружно	«Экалин» аэрозоль для наружного применения 50 г, баллоны аэрозольные полиэтиленовые с клапаном дозировующего действия	1%	ЈАКА-80 (Македония)	П N013536/02-2001 от 10.12.01
Наружно	«Экодакс» крем 10 г, тубы алюминиевые	1%	Unique (Индия)	П N012445/01-2000 от 27.11.2000

### Способ назначения

Крем и раствор наносят на пораженные участки кожи 2-3 раза в сутки. Средняя продолжительность лечения — 2-6 нед. Раствор и аэрозоль могут также быть использованы в виде примочек, применяются и для профилактики грибковой или бактериальной инфекции кожи. Аэрозоль — распыляют с расстояния 10 см на кожу и легко втирают.

Вагинальные свечи назначают 1 раз в сутки, на ночь, в течение 3-15 дней. В случае недостаточной эффективности стандартного 3-дневного курса при вагинальном кандидозе возможно его продолжение на 3 дня и проведение повторного курса через 10 дней. Вагинальный крем применяют 1 раз в сутки, на курс лечения 1 туба.

### Особые указания

Все формы эконазола нитрата не рекомендуется применять во время беременности (категория С), а также в период лактации. Следует избегать попадания препарата в глаза.

## ДРУГИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

### 5.13 Нафтифин

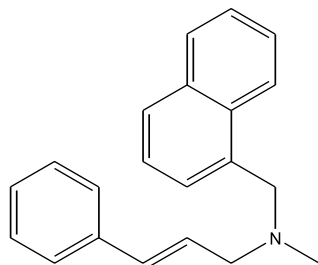
Нафтифин — противогрибковый препарат из группы алиламинов, появившийся в 1974 г. Нафтифина гидрохлорид используется в местной терапии микозов кожи.

#### Химическое строение

Формула нафтифина: (Е)-N-метил-N-(3-фенил-2-пропенил)-1-нафталинметанамин (рис. 5-10). Эмпирическая формула  $C_{21}H_{21}N$ .

#### Механизм действия

Нафтифин подавляет активность фермента эпоксидазы сквалена, ответственного за одну из стадий биосинтеза эргостерола. Из-за нехватки эргостерола расстраивается формирование клеточной мембраны грибов, что проявляется как фунгистатический эффект препарата. Кроме того, по отношению к дерматофитам и другим плесневым грибам производные алиламина обладают и фунгицидным эффектом.



**Рисунок 5-10.** Строение нафтифина

### Показания к применению

Нафтифин активен в отношении дерматофитов, *Malassezia spp.*, *Candida spp.*, а также других грибов и некоторых грамположительных бактерий. Нафтифина гидрохлорид применяется в терапии дерматофитии и кандидоза кожи, в том числе осложненных вторичной бактериальной инфекцией, онихомикозов, отрубевидного лишая. К достоинствам препарата относятся противовоспалительный эффект и длительно сохраняющиеся эффективные концентрации в коже.

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

V35 Дерматофития. V37.2 Кандидоз кожи и ногтей.

### Лекарственные формы

Для местного применения выпускаются следующие формы (табл. 5-17): крем и раствор, в 1 г (мл) содержащие 10 мг (1%) нафтифина гидрохлорида.

Таблица 5-17

**Лекарственные формы нафтифина, зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Экзодерил» раствор для наружного применения 10 мл, флаконы или флаконы темного стекла	1%	Biochemie (Австрия)	П-8-242 N011273 от 26.07.99
Наружно	«Экзодерил» крем 15 и 30 г, тубы алюминиевые	1%	Biochemie (Австрия)	П-8-242 N011273 от 26.07.99

### Способ назначения

Крем и раствор наносятся на пораженные участки кожи 1 раз в день. Длительность лечения составляет в среднем 4 нед, рекомендуется продолжать лечение еще не менее 2 нед после достижения клинического излечения. При онихомикозах раствор нафтифина применяют дважды в день, в течение 6 мес.

### Особые указания

В рекомендуемых дозах нафтифина гидрохлорид может применяться при беременности (категория В) и во время лактации. Необходимо избегать

попадания препарата в глаза. Раствор нельзя наносить на открытые раны (используется крем).

## 5.14 Тербинафин

Тербинафин — противогрибковый препарат из группы аллиламинов, зарекомендовавший себя как высокоэффективное средство системной терапии дерматофитии. Местная форма тербинафина гидрохлорида используется в лечении ряда грибковых инфекций кожи.

### Показания к применению

Назначаемый местно, тербинафина гидрохлорид используется в терапии дерматофитии, кандидоза кожи и разноцветного лишая.

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

V35. Дерматофития. V36.0 Разноцветный лишай. V37.2 Кандидоз кожи и ногтей.

### Лекарственные формы

Для местного применения выпускается 1% крем (в 1 г содержится 10 мг тербинафина гидрохлорида), 1% раствор, 1% спрей, 1% гель (табл. 5-18).

Таблица 5-18

#### Лекарственные формы тербинафина гидрохлорида для наружного применения, зарегистрированные в России

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Ламизил» спрей для наружного применения 15 мл и 30 мл, флаконы пластиковые с распылителем	1%	Novartis Pharma (Швейцария)	П-8-242 N010475 от 28.09.98
Наружно	«Ламизил» крем 15 мл и 30 г, тубы алюминиевые	1%	Novartis Pharma (Швейцария)	П-8-242 N008851 от 08.02.99 (Анн. 2002)
Наружно	«Ламизил дермгель» гель 5, 15 и 30 г, тубы алюминиевые	1%	Novartis Consumer Health SA (Швейцария)	П N013364/01-2001 от 18.09.01
Наружно	«Бинафин» крем 10 г, тубы	1%	Shreya Life Sciences Pvt. Ltd. (Индия)	П N014467/02-2002 от 28.10.02
Наружно	«Микотербин» мазь 5, 10 и 15 г, тубы алюминиевые	1%	АЗТ-Фарма (Россия)	Р N001711/01-2002 от 16.09.02
Наружно	«Тербизил» крем 1% 15 г, тубы алюминиевые	1%	Gedeon Richter (Венгрия)	П N013952/02-2002 от 24.04.02
Наружно	«Тербинокс» крем 10 г и 15 г, тубы алюминиевые	1%	Unique (Индия)	П N014094/01-2002 от 10.06.02
Наружно	«Тербифин» крем 1 шт. 10 г, тубы алюминиевые	1%	Cipla (Индия)	П N014365/01-2002 от 16.10.02

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Тербифин» спрей для наружного применения 30 мл, флаконы пластиковые с дозировующим устройством	1%	Cipla (Индия)	П N014365/02-2002 от 16.10.02
Наружно	«Термикон» спрей для наружного применения 30 г, флаконы полимерные или баллоны аэрозольные алюминиевые с дозирующим насосом	1%	ICN Pharmaceuticals (Россия/США)	P N001366/01-2002 от 27.04.02
Наружно	«Фунготербин» крем-15 г, тубы алюминиевые	1%	«Нижфарм» (Россия)	P N000955/01-2001 от 29.12.01
Наружно	«Экзифин» крем 10 г, тубы алюминиевые	1%	Dr. Reddy's La- boratories (Индия)	П N011536/02-1999 от 03.12.99

### Способ назначения

Крем и гель тербинафина наносят на пораженные участки кожи 1 или 2 раза в сутки, средняя продолжительность лечения составляет 2 нед. Спрей используют 1-2 раза в сутки.

### Особые указания

Крем, содержащий тербинафина гидрохлорид, может применяться во время беременности (категория В). При лактации использование наружных форм тербинафина нежелательно.

## 5.15 Циклопирокс

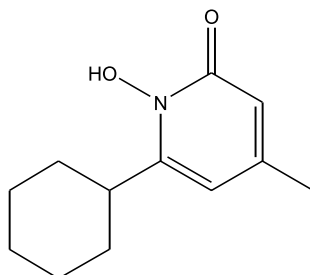
Циклопирокс (циклопироксоламин) — противогрибковое средство, по химической структуре относящееся к классу пиридонов, синтетическое производное гидроксипиридона. Циклопирокс стали использовать для лечения грибковых инфекций кожи в конце 70-х годов. Выпускаются формы для наружного и местного применения.

### Химическое строение

Формула действующего вещества: 6-циклогексил-1-гидрокси-4-метил-2-(1H)-пиридинос (и в виде оламина) (рис.5-11). Эмпирическая формула  $C_{12}H_{17}NO_2$ .

### Механизм действия

Считается, что циклопирокс подавляет жизнедеятельность грибов, нарушая транспорт субстратов, необходимых для синтеза мембраны. Накапливаясь внутри клеток, циклопирокс связывается с различными органеллами, клеточной стенкой и мембраной. Действие циклопирокса преимущественно фунгистатическое, фунгицидный эффект, когда нарушается проницаемость мембраны, создается при больших концентрациях или длительной экспозиции.



**Рисунок 5-11.** Строение циклопирокса

### Показания к применению

Циклопирокс действует на дерматофиты *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, разные плесневые грибы, а также на некоторые бактерии.

Циклопирокс применяется в лечении дерматофитии и кандидоза кожи, разноцветного лишая, вагинального кандидоза, а также онихомикозов различной этиологии. Одним из достоинств циклопирокса является его противовоспалительный эффект.

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

B35 Дерматофития. B37.2 Кандидоз кожи и ногтей. B36.0 Разноцветный лишай. N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы (для вагинальных форм препарата).

### Лекарственные формы

Циклопироксоламин выпускается в виде раствора, пудры, крема, лака для ногтей, вагинального крема и вагинальных свечей (часть форм в настоящее время не поставляется).

Раствор, в 1 мл содержащий 10 мг (1%) циклопироксоламина, выпускается во флаконах. Кроме того, выпускается 0,2% раствор (в 1 мл содержит 2 мг циклопироксоламина), в 150 мл флаконе-спринцовке с прилагаемыми наконечниками.

Таблица 5-19

### Лекарственные формы циклопирокс оламина, зарегистрированные в России

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Батрафен» лак для ногтей 3 г, флаконы	8%	Aventis/Hoechst (Германия)	П-8-242 N010396 от 05.08.98
Наружно	«Батрафен» крем-15 г, тубы алюминиевые	1%	Aventis/Roussel (Индия)	П N012428/01-2001 от 04.12.01
Местно	«Дафнеджин» крем вагинальный, туба 78 г с аппликатором	1%	Poli Industria Chimica (Италия)	П N 006951 от 8.12.1995 (АНН.2001, ППР)
Наружно	«Дафнеджин» суппозитории вагинальные, упаковки контурные ячейковые, 6 шт. с напальчиком	100 мг	Poli Industria Chimica (Италия)	П N 006951 от 8.12.1995 (АНН.2001, ППР)

Пудра и крем в 1 г содержат 10 мг (1%) циклопироксоламина. Лак для ногтей в 1 г содержит 80 мг (8%) циклопироксоламина, выпускается во флаконах по 3 г (табл. 5-19).

Вагинальный крем в 1 г содержит 10 мг (1%) циклопироксоламина, выпускается в тубах, к комплекту прилагаются наконечники или аппликаторы. Вагинальные суппозитории содержат по 100 мг циклопироксоламина, выпускаются в комплекте с напальчниками.

### Способ назначения

Крем наносится на пораженные участки 2 раза в сутки, лечение занимает около 2 нед, затем рекомендуется продолжать еще 1-2 нед после клинического излечения.

Лак наносят 1 раз в день, перед первым нанесением удалив пораженную часть ногтя и обработав пилкой ногтевую пластинку. Один раз в неделю лак удаляется с помощью растворителя, а подросшая пораженная часть снова удаляется. На втором месяце лечения лак наносят дважды в неделю, а начиная с третьего — 1 раз в неделю. Продолжительность лечения не превышает 6 месяцев, в зависимости от отрастания ногтевой пластинки. Вагинальный крем вводят по 5 г (при помощи аппликатора) 1 раз в сутки, на ночь. Продолжительность лечения до 14 дней. Свечи применяют по 1 в течение 3-6 дней. Кроме того, при вагинитах можно проводить спринцевание 0,2% раствором, 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Ранее поставлявшаяся в Россию пудра применялась для профилактики дерматофитии стоп.

### Особые указания

Не следует проводить лечение циклопироксом при беременности (1% крем и раствор отнесены к категории В), и во время лактации. Лак циклопирокса не назначают беременным или кормящим женщинам и маленьким детям.

## 5.16 Аморолфин

Аморолфин — противогрибковое средство из группы морфолинов, синтетическое производное фенил-пропил морфолина. Аморолфин был получен в 1981 г., и с конца 80-х годов применяется как средство местной терапии микозов.

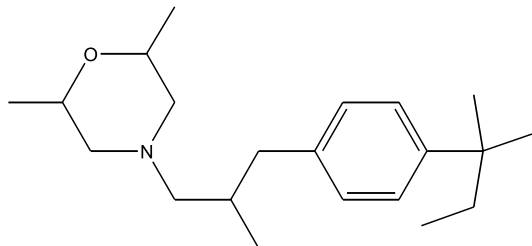
### Химическое строение

Формула действующего вещества ((+))-цис-2,6-Диметил-4-[2-метил-3-(п-трет-пентилфенил)пропил]морфолин (и в виде гидрохлорида): (рис.5-12). Эмпирическая формула  $C_{21}H_{35}NO$ .

### Механизм действия

Аморолфин нарушает биосинтез эргостерола, одного из главных компонентов мембраны грибов, за счет действия сразу на несколько стадий этого

синтеза, в том числе на ферменты  $\Delta^7$ - $\Delta^8$ -изомеразу и  $\Delta^{14}$ -редуктазу. Недостаток эргостерола обуславливает фунгистатический эффект, а накопление промежуточных продуктов метаболизма, нарушение проницаемости и расстройство ассоциированных с мембраной функций — фунгицидное действие аморолфина.



**Рисунок 5-12.**Строение аморолфина

### Показания к применению

Аморолфин действует на большинство дерматофитов, многие виды *Candida*, *Malassezia*, разные плесневые грибы.

Аморолфин используется в терапии дерматофитии, кандидоза кожи, разноцветного лишая и онихомикозов любой этиологии.

Достоинством препарата является длительное, в течение 48-72 ч, сохранение эффективных концентраций в коже. При использовании лака аморолфина высокие концентрации в ногте создаются уже через 24 ч, а сохраняются в течение не менее 7 дней после отмены препарата. Исходно высокие концентрации активного вещества, в тысячи раз превосходящие МПК, определяют исключительно широкий спектр противогрибкового действия. Концентрация аморолфина в плазме находится ниже предела чувствительности методов определения (менее 0,5 нг/мл).

### Нозологическая классификация (МКБ-10)

B35.1 Микоз ногтей. B37.2 Кандидоз кожи и ногтей.

### Лекарственные формы

Для местной терапии микозов используют крем (не поставляется) и лак для ногтей, содержащие аморолфин.

Крем «лоцерил» в 1 г содержит 2,5 мг (0,25%) аморолфина тубах.

Лак для ногтей «лоцерил» в 1 мл содержит 50 мг аморолфина (5%), выпускается в 5 мл флаконах (табл. 5-20). Лак содержит, помимо аморолфина, летучий растворитель и нерастворимый в воде полимер, который образует пленку на поверхности ногтя, удерживающую и способствующую диффузии активного вещества. В комплект с лаком «лоцерил» входят 16 (30) тампонов, смоченных 70% изопропиловым спиртом, 10 лопаточек и (15) 30 пилочек для ногтей.

**Лекарственные формы аморолфина, зарегистрированные в России**

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Лоцерил» лак для ногтей 2,5 мл, флаконы темного стекла	5%	Laboratoires Galderma (Франция)	П N012558/01-2000 от 28.12.00

**Способ назначения**

Крем аморолфина наносится на пораженные участки кожи 1 раз в день. Средняя продолжительность лечения составляет 2-3 нед, лечение рекомендуется продолжать еще несколько дней после клинического излечения.

Лак аморолфина наносится на пораженные ногтевые пластинки 1 раз в неделю. Вначале пораженную поверхность пластинки обрабатывают пилочкой для ногтей, входящей в комплект, затем протирают прилагаемым тампоном. С помощью специальной лопаточки наносят лак. Рекомендуемая продолжительность лечения при монотерапии составляет до 6-9 мес. Терапию следует продолжить до регенерации ногтя и полного излечения пораженного участка.

**Особые указания**

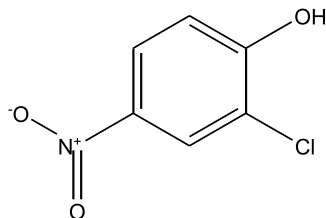
При беременности, в период лактации и маленьким детям не рекомендуют применять аморолфин из-за отсутствия клинического опыта.

## 5.17 Хлорнитрофенол

Хлорнитрофенол (нитрофунгин) — противогрибковый препарат для местного применения, относится к галогенизированным фенолам.

**Химическое строение**

Формула действующего вещества 2-Хлор-4-нитрофенол (рис. 5-13). Эмпирическая формула  $C_6H_4ClNO_3$ .



**Рисунок 5-13.** Строение хлорнитрофенола

**Показания к применению**

Нитрофунгин используется в лечении дерматофитии, кандидоза кожи, а также при микозах наружного слухового прохода. Считается, что действующее вещество нитрофунгина обладает фунгистатическим эффектом.



### Нозологическая классификация (МКБ-10)

V35 Дерматофития. V37.2 Кандидоз кожи и ногтей. L30.9 Дерматит неуточненный.

### Лекарственные формы

Раствор хлорнитрофенола в 1 мл содержит действующего вещества 10 мг, триэтиленгликоля 100 мг, в 50% этиловом спирте. Выпускается во флаконах по 25 мл (табл. 5-21).

Таблица 5-21

#### Лекарственные формы хлорнитрофенола, зарегистрированные в России

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель	Регистрационные данные (№, дата)
Наружно	«Нитрофунгин» раствор для наружного применения 25 мл, флаконы	1%	Galena a.s/ Norton Healthcare Ltd. (Чехия / Великобритания)	П N012581/01-2001 от 16.01.01

### Способ назначения

Пораженные участки смазывают спиртовым раствором нитрофунгина 2-3 раза в день до исчезновения проявлений заболевания. Затем продолжают наносить препарат 1-2 раза в неделю в течение 4-6 нед для предупреждения рецидивов.

### Особые указания

При выраженных воспалительных явлениях, появлении признаков раздражения раствор нитрофунгина можно развести водой в отношении 1:1. Препарат не применяется во время беременности и лактации.

## Глава 6

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ МИКОЗОВ

Настоящая глава содержит указания по терапии микозов согласно принятой в настоящее время классификации МКБ-10. Даны международные названия препаратов, прочие названия см. в приложении 1.

## В35 ДЕРМАТОФИТИЯ

Дерматофитии — группа инфекций, вызываемых грибами-дерматофитами из родов *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*.

### Показания к терапии:

- 1) клинические признаки;
- 2) положительный результат микроскопии патологического материала: обнаружение грибковых элементов в материале из пораженных кожи, волос, ногтей и/или выделение возбудителя при посеве материала.

### В35.0 Дерматофитии волосистой части головы и области бороды

Местное лечение большинства форм инфекции неэффективно. Основным методом лечения дерматофитии волосистой части головы является системная терапия. В лечении могут быть использованы гризеофульвин, тербинафин, итраконазол и флуконазол (табл. 6-1).

Таблица 6-1

Схемы системной терапии волосистой части головы

Препарат	Суточная доза	Продолжительность лечения, нед	
		микроспория	трихофития
Гризеофульвин	10-15 мг/кг*	6-12	6-8**
Тербинафин	< 20 кг — 62,5 мг* < 40 кг — 125 мг* > 40 кг — 250 мг*	8	4
Итраконазол	3-5 мг/кг	4-6	4-6
Флуконазол	3-6 мг/кг	от 4	от 4

\* дозы, используемые за рубежом

\*\* есть данные об эффективности повышения дозы до 20 мг/кг

Гризеофульвин применяется для лечения дерматофитий волосистой части головы. Дозы гризеофульвина, которые используются отечественными и зарубежными врачами, различны. Стандартная суточная доза гризеофульвина для лечения микроспории — 22 мг/кг. Для улучшения всасывания и лучшего накопления препарата рекомендуют принимать его с растительным маслом, разделяя суточную дозу на 3-4 приема. Доза не должна превышать 1 г в день. Стандартный

курс лечения микроsporии гризеофульвином — 1,5-2 мес. Как правило, в детских стационарах, куда госпитализируются больные микроsporией, лечение ведут до появления одного или двух отрицательных анализов микроscопии, после чего препарат назначают в той же дозе через день в течение 2 нед, а затем — еще 2 нед 2 раза в неделю.

Маленьким детям гризеофульвин лучше назначать в виде суспензии (8 мл суспензии соответствует одной 125 мг таблетке). При трихофитии рекомендуемая суточная доза гризеофульвина — 18 мг/кг, стандартная схема приема такая же.

За рубежом используют среднюю дозу 15 мг/кг/сут. Взрослым назначают 500 мг/сут в течение 1-2 мес., при трихофитии — до отрицательных результатов микроscопии и посева. При микроsporии предпочитают продление срока лечения. В лечении трихофитии изучались дозы 20 мг/кг/сут, а также лечение однократным назначением 1000 мг. Гризеофульвин используется более 40 лет, однако данных сравнительных исследований по его эффективности при трихофитии и микроsporии недостаточно.

Тербинафин более эффективен, чем гризеофульвин, при лечении дерматофитии волосистой части головы в целом, однако имеет меньшую активность против *M.canis*. Отечественными авторами отмечена необходимость повышения дозы при микроsporии на 50% от рекомендованной. По их наблюдениям, эффективными суточными дозами тербинафина при микроsporии являются следующие: у детей с массой тела до 20 кг — 94 мг/сут (3/4 125 мг таблетки); до 40 кг — 187 мг/сут (1,5 125 мг таблетки); более 40 кг — 250 мг/сут. Взрослым назначают дозы 7 мг/кг, не более 500 мг/сут. Продолжительность лечения 6-12 нед.

За рубежом при микроsporии рекомендуют продление схемы до 8 нед.

Итраконазол, по-видимому, одинаково эффективен против *Trichophyton* и *Microsporium spp.* У детей итраконазол назначают в дозе 3-4 мг/кг/сут в течение 4-6 нед. Изучается эффективность пульс-терапии по 5 мг/кг/сут в течение 1 недели каждого месяца, всего 1-2 цикла. Детям с массой тела до 30 кг при пульс-терапии итраконазол назначают по 100 мг/сут, до 40 кг — через день по 100 мг и 200 мг (300 мг/2 сут), до 50 кг — 200 мг/сут, остальным — взрослую дозу. Оказалась эффективной схема с использованием итраконазола в дозе 100 (взрослым — 200) мг/сут в течение 4 нед, которая может послужить новым стандартом в лечении микроsporии.

Опыт применения флуконазола при дерматофитии волосистой части головы ограничен. Его назначали в дозах от 2 до 6 мг/кг/сут ежедневно, в течение 4 нед, или по 8 мг/кг/сут 1 раз в неделю.

Удобной для лечения детей является лекарственная форма в виде пероральной суспензии, имеющаяся у итраконазола и флуконазола.

Использование местных средств в дополнение к системной терапии ненамного повышает ее эффективность. Местное лечение может быть оправдано при желании скорее очистить волосистую часть головы от возбудителя, чтобы сделать

больного безопасным для окружающих. Кроме того, наружные средства подходят для превентивного лечения контактировавших с больным и обработки носителей.

Современные противогрибковые шампуни (из них в России доступен 2% шампунь кетоконазола), на наш взгляд, предпочтительнее традиционных средств — настойки йода, серно-салициловой мази и пр., хотя стоят дороже и зачастую недоступны для лечения детей в стационарах. Шампунь с кетоконазолом может быть использован самостоятельно для лечения ранних стадий трихофитии волосистой части головы, однако убедительных доказательств этому не имеется. Для лечения контактировавших и носителей достаточно использовать шампунь 2 раза в неделю.

В лечении инфильтративно-нагноительной дерматофитии остается ряд открытых вопросов. Так, не выяснена целесообразность назначения антибиотиков, а также местных и системных кортикостероидов для лечения присоединяющейся бактериальной инфекции и купирования островоспалительных симптомов. Схему противогрибковой терапии при нагноительных формах некоторые авторы советуют продлевать в 2-3 раза.

Мы полагаем, что для разрешения островоспалительных явлений при инфильтративно-нагноительной форме трихофитии хорошо подходят комбинированные препараты, содержащие кортикостероид, противогрибковое средство, а еще лучше и антибиотик/антисептик. Выраженное воспаление и дерматофитиды могут потребовать назначения системных кортикостероидных гормонов.

Для освобождения очагов от корок назначают компрессы, повязки, примочки и орошения с растворами антисептиков.

Лечение дерматофитии бороды и усов ведется так же, как при дерматофитии волосистой части головы у взрослых. Местное лечение неэффективно. Традиционным подходом является назначение гризеофульвина в дозе 1-2 г в день в течение 3-6 нед. Современные средства — итраконазол в дозе 200 мг/сут ежедневно в течение 4 нед. или по 400 мг/сут 2 циклами пульс-терапии и тербинафин в дозе 250 мг/сут в течение 4 нед — обещают высокую эффективность при данном заболевании, но изучены мало ввиду его нечастой встречаемости.

### **В35.1 Дерматофитии ногтей**

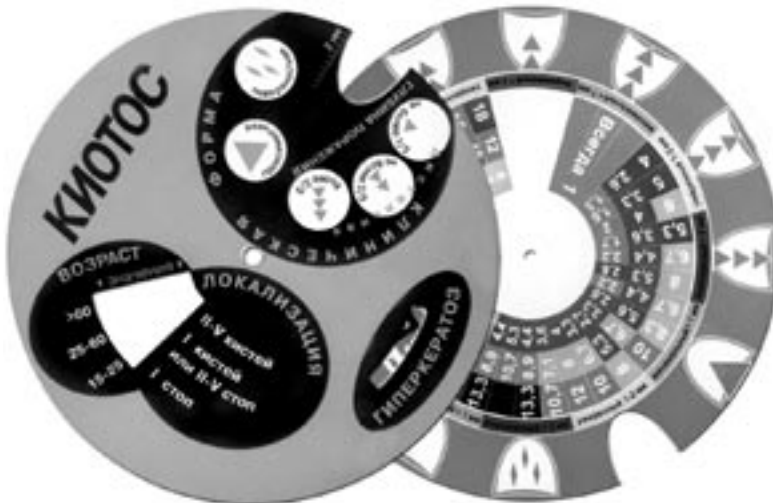
Основной в выборе подхода к терапии является клиническая оценка онихомикоза. Определяя степень поражения конкретного ногтя, врач решает, адекватно ли будет в данном случае назначение системной или местной терапии. Для выбора подхода к терапии мы предлагаем использовать индекс КИОТОС (табл. 6-2). В приближенном виде значение КИОТОС соответствует числу месяцев, в течение которых системный препарат должен сохраняться в ногте при концентрациях, превышающих МПК для возбудителя.

Таблица 6-2

**Подход к противогрибковой терапии по КИОТОС**

Значение КИОТОС	Терапевтический подход
1-3	Показана местная терапия
3-6	Возможна местная терапия или системная терапия по схемам для онихомикозов на руках
6-9	Показана системная терапия по схемам для онихомикозов на руках
9-12	Показана системная терапия по схемам для онихомикозов на ногах
12-16	Показана системная терапия по схемам, превышающими продолжительность принятых для онихомикозов на ногах
Более 16	Показана комбинированная терапия
Более 20	В комбинированной терапии желательно удаление ногтя

Для удобства врача индекс рассчитывают по специальной линейке (рис. 6-1).



**Рисунок 6-1.** Линейка для расчета КИОТОС

В определении КИОТОС при поражении нескольких ногтей следует исходить из максимальных значений. Например, если назначается системная терапия при поражении 3 ногтей при КИОТОС 9, 12 и 18, следует рассчитывать сроки лечения для КИОТОС = 18, во избежание рецидива инфекции из неизлеченного ногтя. Альтернативный подход — местная терапия по окончании системной (для ногтя с наибольшим КИОТОС, т.е. системная для 12, местная для  $18 - 12 = 6$ ).

Местное лечение онихомикозов обычно проводится в два этапа: сначала удаляют пораженные части ногтя (радикально — хирургическим путем, или постепенно, механически, или химически с помощью кератолитиков), а затем наносят противогрибковые препараты.

Среди последних следует отметить противогрибковые лаки для ногтей с аморолфином («лоцерил») и циклопироксом («батрафен»). Комбинированным препаратом, содержащим антимикотик и кератолитическое вещество (40% мочевины), является «микоспор». При их отсутствии используют другие антимикотики и антисептики, наносимые после 1 этапа (кератолитического), или в составе комбинированных препаратов экстемпорального приготовления: мочевиновых или салициловых пластырей.

Местная противогрибковая терапия ведется до отрастания здоровой ногтевой пластинки.

При дерматофитии ногтей может быть использован любой из системных антимикотиков, предназначенных для приема внутрь. Однако трудности в определении этиологии онихомикозов при известной роли недерматофитной инфекции на практике привели к повсеместному использованию антимикотиков широкого спектра действия («орунгал») как основной тактики этиотропной терапии.

Таблица 6-3

**Общепринятые схемы назначения системных противогрибковых препаратов**

Препарат	Схема Назначения	Суточная доза	Продолжительность курса*	
			Ногти рук	Ногти ног
Гризеофульвин	Стандартная (ежедневно)	1000 мг	4-12 мес.	12-18 мес.
«Ламизил»	Укороченная (ежедневно)	250 мг	1,5 мес.	От 3 мес.
«Низорал»	Стандартная (Ежедневно)	200 мг	4-6 мес.	12-18 мес.
«Орунгал»	Пульс-терапия (1 неделя в месяц)	400 мг	2 мес.	От 3 мес.
«Дифлюкан»	Пульс-терапия (1 день в неделю)	150 мг	4-6 мес.	6-12 мес.

\* указана средняя продолжительность. Конкретная продолжительность курса определяется по КИОТОС

В комбинированной терапии онихомикозов стараются сочетать преимущества местной и системной терапии, избегая недостатков каждого из этих методов. Комбинированная терапия с назначением кератолитиков, аппаратной обработкой или удалением ногтя необходима при распространенном онихомикозе с выраженным гиперкератозом.

### В35.2 Дерматофитии кистей

Только наружное лечение можно проводить, если: это единственный очаг на коже или очагов в других локализациях не более 2; не изменены ногти; очаг поражения ограничен, налицо начальная стадия инфекции; больной ранее не лечился.

Поскольку на практике подобное стечение обстоятельств бывает нечасто, приходится назначать системные препараты. Мы рекомендуем системную терапию вообще во всех случаях дисгидротической и распространенной сквамозной формы, при зоонозной инфекции, всегда при одновременном вовлечении стоп.

Тем не менее, если системные препараты недоступны, то можно назначить любой из современных местных антимикотиков в форме мази (например, с 1% клотримазолом), если нет мази — то кремы с любым из современных антимикотиков. Наружные препараты наносят после горячей ванны или под компресс. Можно также составить препарат с антимикотиком/антисептиком и умеренным содержанием кератолитического вещества, например 3-5% салициловой кислоты. Подобные препараты целесообразно назначать и вместе с системными. Распространенный очаг и плотная кожа ладоней заставляют наносить обычные препараты 2 раза в день в течение не менее 4 нед.

При дисгидротической форме мази лучше не использовать, а применить кремы, в том числе комбинированные препараты, содержащие кортикостероидный препарат, до купирования субъективных симптомов и стихания воспалительных явлений. При выраженном зуде назначают антигистаминные препараты.

При системной терапии принципиальным является наличие других очагов дерматофитии. Если изменены ногти и необходима их системная терапия, ее общий срок рассчитывают по КИОТОС. Микоз кистей и стоп излечивается во время лечения онихомикоза.

Если ногти не вовлечены, то назначают итраконазол 1 циклом пульс-терапии (по 200 мг дважды в день в течение 1 нед.), или тербинафин в дозе 250 мг/сут в течение 2-6 нед..

### В35.3 Дерматофитии стоп

Как и при микозе кистей, наружное лечение показано при изолированном поражении стоп и начальных стадиях инфекции.

Наружное лечение наиболее эффективно при межпальцевой форме микоза стоп. Используются противогрибковые кремы и мази: с тербинафином, кетоконазолом или любые другие. Стандартный срок наружной терапии — от 2 до 4 нед, однако лучше вести лечение до купирования всех клинических проявлений, а затем еще 1 нед. При выраженной мацерации, мокнущи и эрозиях показаны ножные ванны с растворами калия перманганата, примочки с растворами антисептиков. В последнее время появились высокоэффективные противогрибковые средства в форме аэрозолей, наиболее пригодные для интертригинозной формы. Из них в России доступны спреи с миконазолом и тербинафином. При отсутствии современных противогрибковых средств назначают жидкость Кастеллани/фукорцин, водные растворы анилиновых красителей.

При вторичной бактериальной инфекции (ее признаки — неприятный запах, болезненность), осложняющей межпальцевой микоз стоп, целесообразно использование местных имидазольных препаратов (клотримазол, «дактарин») или антисептиков.

В лечении сквамозной формы существует два подхода. Один из них — использование наружных противогрибковых средств вместе с кератолитиками, другой — системная терапия (при выраженном гиперкератозе также вместе с кератолитиками). При использовании наружных антимикотиков начинают с кератолитической терапии, назначая мази с 10-30% содержанием салициловой кислоты, под окклюзию (например, с помощью пластиковой пленки). После удаления слоев гиперкератоза назначают противогрибковые мази. Лечение ведут не менее 4-6 нед.

Поскольку распространенный микоз стоп, как правило, сопровождается онихомикозом, системная терапия зачастую является средством выбора. Мы рекомендуем системную терапию также при поражении обеих стоп при сквамозной форме, при всех случаях дисгидротической и острой формы, поражении кожи туловища или ладоней, дерматофитах.

При поражении ногтей лечение ведут по схемам, принятым для онихомикоза стоп, ориентируясь по КИОТОС.

При поражении только кожи назначают итраконазол одним циклом пульс-терапии (по 200 мг дважды в день в течение 1 нед), или тербинафин по 250 мг/сут в течение 2-4 нед, или флуконазол в дозе 300 мг/сут в 1 раз в неделю в течение 2-4 нед.

При дисгидротической форме целесообразно назначение антигистаминных средств. При выраженном обострении показано назначение кортикостероидов (инъекционно).

Ухудшение общего состояния, лимфаденит и лимфангит при острой форме требуют назначения системных антибиотиков широкого спектра действия.

### **В35.4 Дерматофитии гладкой кожи**

Наружная терапия показана при изолированном поражении гладкой кожи. При поражении пушковых волос, гранулема Майокки, глубокой и инфильтративно-нагноительной дерматофитии (В35.8), tinea incognito показана системная терапия. Мы рекомендуем ее и при локализации очагов на лице, а также при распространенной руброфитии (хотя при них, как правило, поражены и ногти).

Наружные противогрибковые препараты назначают в форме кремов или мазей; возможно использование аэрозоля. Применяются те же препараты, что и для лечения микоза стоп. Продолжительность наружной терапии составляет 2-4 нед или до исчезновения клинических проявлений и еще 1 нед после того. Препараты следует наносить на очаг поражения и еще на 2-3 см снаружи от его краев.

При одновременном поражении волосистой части головы или ногтей системная терапия ведется по соответствующим схемам (см. пп. 38.3.7 и 38.4.7).

В остальных случаях при системной терапии назначают тербинафин по 250 мг/сут в течение 2-4 нед (в зависимости от возбудителя), или итраконазол 1 циклом пульс-терапии (по 200 мг дважды в день в течение 1 нед.), или флуконазол в дозе 300 мг 1 раз в неделю в течение 2 нед.



### В35.5 Черепитчатый микоз

Опыт лечения черепитчатого микоза современными препаратами ограничен. Ранее использовался гризеофульвин, причем были нередки рецидивы заболевания, а в традиционных общинах эндемичных очагов и повторное заражение.

Рациональным подходом к лечению завозных случаев *tinea imbricata* в России является, на наш взгляд, назначение любого из современных системных антимикотиков по схемам, принятым в лечении микозов гладкой кожи. Это обеспечит эрадикацию возбудителя. В дополнение к системной терапии и 2-3 нед после нее желательна обработка противогрибковыми аэрозолями типа тербинафина.

### В35.6 Паховая дерматофития

При отсутствии у больного микоза стоп и онихомикоза эффективна местная противогрибковая терапия. Она ведется теми же препаратами и так же, как при микозе гладкой кожи. Желательно назначение местных антимикотиков до клинического излечения, а потом еще в течение 1-2 нед.

В связи с возможным присоединением бактериальной инфекции желательно использовать местные имидазольные антимикотики (например, 1-2% мази кло-тримазола, спрей с миконазолом и др.).

Системная терапия показана при безуспешном местном лечении, обширности очага, наличии дерматофитидов, вовлечении фолликулов волос, островоспалительных явлениях. В тех случаях, когда нельзя исключить кандидоз в данной локализации, из системных средств предпочитают препараты широкого спектра, например итраконазол по 100 мг/сут в течение 2 нед. При одновременном поражении ногтей или подошв лечение ведут по схемам, предусмотренным для этих локализаций.

## В36 ДРУГИЕ ПОВЕРХНОСТНЫЕ МИКОЗЫ

В данную группу входят *Malassezia*-инфекции кожи (разноцветный лишай и фолликулит), пьедра и *tinea nigra*.

#### **Показания к терапии:**

- 1) клинические признаки (при разноцветном лишае возможно подтверждение йодной пробой Бальзера);
- 2) положительный результат микроскопии патологического материала (кожа при *Malassezia*-инфекции и *tinea nigra* или волосы при пьедре) и/или выделение культуры возбудителя (при пьедре, *tinea nigra*).

### В36.0 Разноцветный лишай

Большинство случаев разноцветного лишая поддаются лечению наружными средствами. Среди традиционно использовавшихся методов лечения такие, как

обработка по Демьяновичу, в настоящее время не применяются, а антисептики вроде 2% спиртового раствора йода или 2% салицилового спирта, используются наряду с современными антимикотиками.

Среди последних следует отметить кетоконазол в форме 2% шампуня. Использование наружных форм, позволяющих охватывать значительную поверхность тела, имеет немалое значение при лечении разноцветного лишая. Даже при поражении отдельными небольшими очагами рекомендуется обработать все области, где обычно развивается разноцветный лишай. Шампунь используют один раз в день в течение 5 дней.

Другие имидазольные антимикотики в форме кремов используют 2 раза в день в течение не менее 2 нед. Перспективно использование современных противогрибковых аэрозолей.

Для разноцветного лишая характерны рецидивы после лечения. Как правило, через год после излечения рецидив отмечается у каждого второго пациента, а в течение двух лет — почти у всех. Для снижения вероятности рецидивов рекомендуются более продолжительное лечение и обработка больших поверхностей. При частых рецидивах назначают системные антимикотики: производные азолов.

Кетоконазол назначают по 200 мг/сут, а итраконазол также по 200 мг/сут, в течение 1 нед. Есть сведения об эффективности флуконазола, назначаемого однократно по 400 мг/сут. Эти же препараты при однократном или кратковременном применении могут быть использованы для профилактики рецидивов.

При ограниченном, неосложненном *Malassezia*-фолликулите, протекающем не на фоне иммунодефицита, эффективна местная терапия. Назначают местные формы (крем) имидазольных антимикотиков, например 2% крем кетоконазола. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 3 нед. После лечения возможны рецидивы фолликулита, в связи с чем рекомендуется поддерживающая местная терапия (1-2 раза в неделю).

Назначение системных антимикотиков предпочтительно при распространенном поражении, частых рецидивах и безуспешной местной терапии, иммунодефиците.

Кетоконазол или итраконазол назначают в тех же дозах, что и при разноцветном лишае: 200 мг/сут в течение 1-2 нед.

### **В36.1 Tinea nigra**

Лечение tinea nigra (черный лишай) наружное, в целом может вестись, как при дерматофитии кистей, любым из местных антимикотиков. Препараты (мазь или крем) назначают 2 раза в день в течение не менее 4 нед.

### **В36.2 Белая пьедра**

Лечение белой пьедры только наружное. Больным рекомендуется обрить пораженное место. После этого возможны рецидивы заболевания. Из наружных  
138

средств, применяемых при белой пьедре, антисептики (например, раствор сулемы) уступили место азольным антимикотикам. Используют лосьоны (например, 1% спиртовой раствор-лосьон клотримазола) и шампуни (2% шампунь кетоконазола).

### В36.3 Черная пьедра

Лечение черной пьедры наружное. Традиционно использовались сбривание волос, салициловая кислота и имидазольные кремы. Возможны рецидивы заболевания. Есть сообщения об эффективности перорального тербинафина, по 250 мг/сут в течение 6 нед. Перспективно использование противогрибковых шампуней и лосьонов.

### В36.8 Плесневые онихомикозы

При онихомикозе, обусловленном плесневыми грибами, следует назначать средства соответствующего спектра действия, согласно проведенным исследованиям чувствительности или известному опыту лечения конкретной этиологии. Предпочтение отдается системным антимикотикам широкого спектра действия (итраконазол). Продолжительность лечения определяется так же, как при дерматофитном онихомикозе (В35.1).

## В37 КАНДИДОЗ

Кандидоз — группа оппортунистических инфекций, вызываемых грибами рода *Candida*. Те же возбудители, что вызывают кандидоз кожи или слизистых оболочек, могут обуславливать глубокие и диссеминированные инфекции.

### В37.0 Кандидоз полости рта и глотки

#### *Показания к терапии:*

- 1) наличие клинических признаков;
- 2) обнаружение элементов гриба при микроскопии патологического материала.

Лечение кандидоза полости рта прежде всего этиотропное. Эрадикация возбудителя в полости рта — первое лечебное мероприятие, после которого можно переходить к профилактике рецидивов и коррекции местных и общих предрасполагающих факторов.

Этиотропная терапия может быть системной или местной. В большинстве случаев орофарингеального кандидоза назначают местную терапию.

Препараты для местной этиотропной терапии кандидоза делятся на антисептики и антимикотики. Антимикотики — полиеновые антибиотики и имидазолы — назначают в форме растворов, аэрозолей, гелей, капель, обычных и жевательных/защечных таблеток.

Если в распоряжении врача имеются только препараты в формах, не приспособленных специально к использованию при кандидозе полости рта, их следует адаптировать самостоятельно. В противном случае (например, если таблетки нистатина проглатываются) препарат расходуется напрасно.

Необходимо понять и объяснить больному, что любой препарат для местного лечения должен как можно дольше оставаться в полости рта. Таблетки нистатина следует разжевывать и долго держать кашицу во рту, но лучше приготовить из них суспензию (по табл. 3). Неприятный вкус суспензии можно ослабить, добавив до 50% сахарозы. Зарубежные авторы допускают использование вагинальных суппозиторий с нистатином или имидазольными препаратами в качестве пастилок. Растворы и суспензии дольше задерживаются в полости рта, если назначать не орошения, а компрессы с пропитанной ими ватой.

Мы рекомендуем также использовать любые противогрибковые мази, с предпочтением 2% содержания активного вещества, нанесенные между двумя слоями ваты и помещенные за щеку (сэндвич-аппликация по Ю. В. Сергееву).

Продолжительность лечения острых форм местными антимикотиками составляет обычно 2-3 нед, антисептиками — несколько дольше. Общей рекомендацией является лечение до исчезновения жалоб и клинических проявлений, а затем в течение еще 1 нед (в любом случае — не менее 2 сут).

Антисептики с противогрибковым действием обычно назначают в форме смазываний или полосканий. Смазывания проводят 1-2% водными растворами бриллиантовой зелени или метиленовой сини, нанося их на предварительно высушенную поверхность слизистой. Эти препараты широко распространены и доступны, однако по эффективности уступают антимикотикам, к ним быстро развивается устойчивость, а непрерывное использование ведет к раздражению слизистой. Лучшее действие оказывают разведенный в 2-3 раза раствор Люголя, 10-15% раствор буры в глицерине. Местные антисептики рекомендуется чередовать каждую неделю.

Полоскания растворами марганцевокислого калия (1:5000), 1% борной кислоты, йодной воды (5-10 капель йодной настойки на стакан) назначают обычно для профилактики рецидивов после проведенного системного или местного лечения или одновременно с назначением системных препаратов. Полоскания рекомендуется проводить 2-3 раза в день или после каждого приема пищи.

Более эффективно использование современных антисептиков — 0,12% хлоргексидина биглюконата или 0,1% раствора гексетидина (выпускается также в форме аэрозоля). Полоскания проводятся 10-15 мл любого из этих растворов в течение 30-60 сек после приема пищи дважды в день. Аэрозоль наносят в течение 1-2 сек. В отличие от полосканий с антимикотиками растворы антисептиков нельзя проглатывать.

Предпочтение антисептикам отдается также при хронических формах кандидоза, стоматите от зубных протезов, заедах, поскольку при этих формах заболевания предполагается роль смешанной инфекции и микробных ассоциаций.

При кандидных заедах средством выбора являются мази, содержащие противогрибковое (лучше еще и антибактериальное) средство и одновременно кортикостероидные гормоны.

Системная терапия назначается, как правило, только при определенных показаниях (табл. 6-4). Это определяется тем, что, несмотря на наиболее высокую эффективность, системная терапия имеет и недостатки, прежде всего возможность развития устойчивости и большие затраты на лечение. При дозах, обычно назначаемых при кандидозе полости рта, побочные и токсические эффекты отмечаются редко, кроме непрерывного длительного лечения хронических форм заболевания. Повторим, что за исключением флуконазола, итраконазола и кетоконазола все остальные пероральные антимикотики относятся к местным средствам лечения кандидоза.

Таблица 6-4

**Показания к системной терапии кандидоза полости рта**

Критерий	Показания
Клиническая форма	Хроническая гиперпластическая Хроническая гранулематозная Эрозивно-язвенная
Предрасполагающие состояния	Сахарный диабет Иммунодефицит (ВИЧ-инфекция, опухоли)
Особенности течения	Хроническое многолетнее течение любой из форм Сочетание с кандидозом кожи или ногтей
Предшествующая терапия	Неэффективность местной терапии Частые рецидивы после местной терапии Предшествующее рациональное назначение системных препаратов

Средством выбора в системной терапии кандидоза полости рта считается флуконазол. Его назначают по 50-100 мг/сут: при кандидозе, протекающем на фоне иммунодефицита — 100 мг в первый день, затем по 50 мг в течение 10 дней. Итраконазол назначают по 100-200 мг/сут в течение 7-10 дней, кетоконазол по 200-400 мг/сут.

При иммунодефиците, особенно у больных СПИДом, при высокой частоте рецидивов и развитии устойчивости к терапии приходится назначать более высокие дозы и продолжительные курсы лечения. Для лечения обострений хронического кандидоза на фоне иммунодефицита назначают флуконазол по 100-200 мг/сут, или итраконазол по 200-400 мг/сут, или кетоконазол по 200-400 мг/сут, в течение 2 нед. При использовании двух последних препаратов следует помнить о частой ахлоргидрии у больных СПИДом (предпочтительно использование суспензии), а также о возможном лекарственном взаимодействии с противотуберкулезными препаратами.

У более половины больных СПИДом через 3 мес. после окончания лечения отмечается рецидив заболевания. В целом не рекомендуется проводить постоянную противорецидивную терапию небольшими дозами системных препаратов как из-за развития устойчивости, так и из-за лекарственных взаимодействий. В настоящее время зарубежные авторы склонны к переоценке значения нистатина, вновь считая его средством выбора при устойчивых к азолам формах.

При развивающейся устойчивости *C. albicans* дозу системного препарата повышают, в случае флуконазола до 400-800 мг/сут. В ряде случаев, в частности, при перекрестной устойчивости к азолам, назначают парентеральный амфотерицин по 0,5-0,7 мг/кг/сут в течение 1 нед.

При частых рецидивах возможно назначение пульс-терапии флуконазолом, от 150 мг однократно в неделю. Интермиттирующие схемы позволяют снизить устойчивость или значительно отсрочить ее развитие.

Для профилактики рецидивов при любом из показаний к системной терапии можно использовать разные антимикотики и антисептики, лучше в форме полосканий или пастилок/карамельей.

## В37.1. Кандидоз легких и бронхов

### *Показания к терапии:*

- 1) выявление *Candida spp.* при гистологическом исследовании и посеве биоптата легкого;
- 2) признаки кандидемии, острого диссеминированного кандидоза в сочетании с компьютерно-томографическими или рентгенографическими признаками инвазивного микоза легких.

Колонизация бронхов грибами *Candida* может потребовать лечения основного заболевания и санации источника грибов в полости рта. Назначают флуконазол, по 50-100 мг в день, в течение 1-2 нед. Эффективность ингаляций амфотерицина, нистатина и леворина оценивается по-разному. Селективная деконтаминация с помощью перорального амфотерицина с ирригацией полости рта и глотки и введением кишечного зонда не приводит к снижению заболеваемости внутрибольничной инвазивной кандидной пневмонией. Отмечены эффективность итраконазола (400 мг/сут) и неэффективность нистатина в предотвращении инвазивного кандидоза, в том числе пневмонии.

При наличии лихорадки, резистентной к антибактериальной терапии, и изменений в легких при выделении *Candida spp.* из мокроты рекомендуется приступить к эмпирической терапии с использованием амфотерицина в дозе 1 мг/кг в сутки.

При аллергическом бронхолегочном кандидозе назначают кортикостероидные гормоны, и после снятия обострения — флуконазол по 50-100 мг в день в течение 1-2 нед, кетоконазол или итраконазол по 100-200 мг. Отмечен хороший эффект от ингаляций 5 мл 10 мг/мл раствора амфотерицина В.

При инвазивном кандидозе легких назначают амфотерицин в суточной дозе 0,5-1 мг/кг в течение не менее 2 нед. Курсовая доза составит 1-2 г амфотерицина. Возможна комбинация с флуцитозином, по 100-150 мг/кг в сутки. При сочетании с флуцитозином дозу амфотерицина можно снизить до 0,3 мг/кг.

Инвазивный кандидоз легких и диссеминированная инфекция являются показанием к назначению липид-ассоциированных форм амфотерицина. Липосомальный амфотерицин назначают по 3-5 мг/кг/сут, в течение 2 нед. Затем продолжают лечение с помощью традиционной формы в средней суточной дозе 0,5 мг/кг и переходят к поддерживающей терапии.

Дозы амфотерицина при неонатальном кандидозе с поражением легких не должны быть ниже 0,5 мг/кг, при этом рекомендуется сочетание с флуцитозином, учитывая частое сочетание с кандидным менингитом.

В альтернативной схеме применяется флуконазол по 200-800 мг (8-10 мг/кг/сут), внутрь или внутривенно. Начинают с максимальных доз (400-800 мг), затем переходя к средним (200-400 мг). Детские дозы флуконазола составляют 6-12 мг/кг/сут, начиная с наибольших.

Лечение инвазивного процесса при нейтропении всегда рекомендуется начинать с амфотерицина с последующим возможным использованием флуконазола.

Помимо системных препаратов иногда назначают ингаляции амфотерицина, по 5 мл 10 мг/мл раствора. Ингаляции амфотерицина в дополнение к системной терапии можно использовать для противорецидивной терапии. Противорецидивная терапия при нейтропении проводится дозами 400 мг/сут на все время нейтропении, а при планируемом повторном назначении цитостатиков — за 7 дней до этого.

## **V37.2 Кандидоз кожи и ногтей**

Включает кандидоз складок и гладкой кожи, паронихию и онихомикоз.

### ***Показания к терапии:***

- 1) наличие клинических признаков;
- 2) обнаружение элементов гриба при микроскопии патологического материала и/или выделение культуры возбудителя.

В лечении кандидоза кожи можно выделить три основных направления. Первое и наиболее популярное — уничтожение возбудителей в очаге поражения. Об остальных двух направлениях, необходимых для излечения, врачи нередко забывают. Одно из них — уничтожение эндогенного источника возбудителя в кишечнике или мочеполовых путях. Другое — коррекция состояний, предрасполагающих к кандидному интритиго.

**Первая задача** — элиминация возбудителя в каждом очаге — решается при назначении местных средств (антимикотики или антисептики). Проверенные временем, простые и доступные средства — спиртовые или водные (последние лучше для крупных складок) растворы анилиновых красителей: метиленовой сини

(2-3%), бриллиантовой зелени (1%), жидкость Каstellани, мази и пасты, содержащие 10% борной кислоты. Применяются также 2% водный раствор резорцина, 0,25% раствор нитрата серебра, 0,1% раствор риванола. Из местных антимикотиков можно использовать практически любые, вне зависимости от класса соединения (в т.ч. морфолины и аллиламины), в форме 1-2% кремов, мазей, растворов. Как местные антисептики, так и некоторые антимикотики, в частности производные имидазола, привлекательны широким спектром действия, включающим бактерии. Комбинированные средства, содержащие антимикотик вместе с антисептиком или антибактериальным антибиотиком и, как правило, стероидным гормоном, следует использовать при наличии в очаге воспалительных явлений, часто обусловленных присоединением бактериальной флоры.

Наружные средства применяют до полного разрешения кожных очагов, а затем еще в течение 1 нед.

**Вторая задача** — элиминация кишечного или мочеполювого резервуара *Candida spp.* — обычно решается при назначении специальных местных средств внутрь при кандидном дисбактериозе кишечника и в форме свечей или спринцеваний при кандидозе влагалища. При дисбактериозе кишечника средствами выбора являются нистатин, назначаемый в таблетках по 1-2 млн ЕД/сут, или на-тамицин по 0,4 г/сут (детские дозы составляют половину от указанных). Продолжительность лечения 1-2 нед.

Совместить решение этих задач можно, используя системный антимикотик: итраконазол, флуконазол, или кетоконазол. Назначение данных средств приводит к повсеместному уничтожению возбудителя как в кожных очагах, так и во всех его резервуарах вне кожи.

Флуконазол назначают по 150 мг однократно, или, при торпидном течении, по 150 мг/сут один раз в неделю в течение 2-3 нед. Итраконазол назначают по 100 мг/сут в течение 2 нед или по 400 мг/сут в течение 7 дней. Кетоконазол назначают по 200 мг/сут в течение 1-2 нед. Целесообразность назначения системных антимикотиков определяется эффективностью предшествующей терапии, состоянием больного, включая сопутствующие заболевания, противопоказаниями к назначению конкретных средств и лекарственной совместимостью, мотивацией пациента, желающего как можно скорее избавиться от проявлений болезни, а также доступностью препаратов. Начинать лечение кандидоза кожи в большинстве случаев приходится не с системных препаратов.

**Решение третьей задачи** — коррекция предрасполагающих состояний — заключается в лечении заболеваний (например, сахарного диабета), при которых кандидоз складок является осложнением. Необходимо устранить местные факторы, провоцирующие интертриго: при межпальцевых эрозиях это — защита кожи рук перчатками во время работы, гигиена складок тела с использованием подсушивающих присыпок, лосьонов, паст — при кандидозе крупных складок. Первую и третью задачи можно сочетать, добавляя к цинковой пасте любое противогрибковое средство в форме мази или крема, или порошок нистатина (100 000 ЕД на 1 г).



В лечении кандидного фолликулита зарубежные авторы применяли противогрибковые мази, в частности азолы, назначаемые длительно (до 6 мес.), в комбинации с системными препаратами (кетоназол). Мы считаем необходимым назначение системных средств в тех же дозах, что и при кандидозе кожи, но желательнее на большие сроки (до 1 мес.).

Тактика лечения кандидной паронихии зависит от стадии течения процесса (острая или хроническая), выраженности воспалительных явлений, изменений ногтевой пластинки, наличия кандидоза кожи или слизистых оболочек, успеха предшествующей терапии.

Принципиальным является вопрос о назначении или неназначении системной терапии. Системные препараты (итраконазол, кетоназол и флуконазол) мы рекомендуем назначать при онихомикозе, а именно при постоянных изменениях ногтя в виде онихолизиса и гиперкератоза. Поскольку при паронихии развивается проксимальная форма онихомикоза, сочетание паронихии и онихомикоза всегда является показанием к системной терапии.

Необходимость назначения системных средств объясняется не только вовлечением ногтевой пластинки, ибо *Candida spp.*, как правило, неспособны к агрессивному росту в ней и самостоятельному поддержанию процесса. Сохраняющийся при росте пластинки онихомикоз свидетельствует о сохранности и стойкости очага инфекции под ногтевым валиком.

По этой же причине показанием к системной терапии можно считать и постоянные изменения пластинки в виде волнообразных поперечных борозд, которые говорят о хронической рецидивирующей форме заболевания независимо от онихомикоза. Сочетание паронихии с кандидозом кожи или слизистых оболочек мы также считаем показанием к системной терапии. В этом случае только местная терапия будет трудоемкой и не гарантирует ни клиническое излечение, ни элиминацию источника инфекции.

При свежей паронихии или ее обострении, наличии воспалительных явлений назначают местную терапию.

Горячие ванночки с содой, 3% раствором борной кислоты, марганцевокислого калия помогают размягчить части ногтя для их последующего удаления и чисток, способствуют лучшему проведению антимикотиков, а входящие в их состав антисептики действуют на присоединяющуюся бактериальную флору.

После ванночек можно назначить любое противогрибковое средство. Зарубежные авторы предлагают длительное, до полугода, назначение местных антимикотиков (азольные средства, аллиламины, циклопирокс или аморолфин). Мы предпочитаем длительной местной терапии короткий курс системных антимикотиков. Флуконазол назначают по 150 мг один раз в неделю в течение 2-6 нед. Итраконазол назначают по 200-400 мг/сут в течение 1 недели или двумя трехдневными курсами по 200 мг/сут с интервалом в 1 нед. Кетоназол лучше назначить по 200 мг/сут в течение 2 нед. Системную терапию можно сочетать с лечением местными антисептиками или противогрибковыми средствами.

Простые и доступные местные средства для лечения паронихии — растворы анилиновых красителей (наиболее широко применяется 1% бриллиантовая зелень), жидкость Каstellани, йодная настойка. При острой стадии паронихии растворами антисептиков ногтевые валики смазывают 2-3 раза в день в течение 1-3 нед.

При выраженных воспалительных явлениях можно назначить аппликации чистого ихтиола, кортикостероидные мази, желательно комбинированные с антисептиками или антимикотиками. Кроме того, в отдельных случаях можно назначить внутрь нестероидные противовоспалительные препараты.

При паронихии, сочетающейся с онихомикозом, когда принято решение о назначении только местной терапии, после ванночек удаляют размягченные пораженные части ногтевой пластинки. С этой же целью используют кератолитические пластыри и отслойки, нанося их на ноготь на 2 сут, после чего выполняют чистку, обнажая ногтевое ложе.

При проксимальной форме онихомикоза системная терапия назначается с учетом скорости роста ногтя на время, необходимое для полного отрастания ногтевой пластинки. Расчет продолжительности лечения удобнее производить с помощью индекса КИОТОС, цифры которого указывают на необходимый срок поддержания фунгистатической концентрации в ногте. Преимущественная локализация кандидных онихомикозов на ногтях II-V пальцев руки, отрастающих за 4-6 мес. (значения КИОТОС для проксимальной формы составят 4-6), определяют короткие, по сравнению с дерматофитными онихомикозами, сроки лечения.

Флуконазол при проксимальной форме назначают по 150 мг/сут в течение 4-6 мес. Итраконазол назначают по 400 мг/сут (на два приема) двумя однедельными курсами пульс-терапии с межкурсовым интервалом в 3 нед. Кетоконазол назначают по 200 мг/сут в течение 2-4 мес.

При дистальной форме кандидного онихомикоза терапевтическое решение также принимают, ориентируясь по индексу КИОТОС. При значениях клинического индекса менее 2 или при КИОТОС менее 3 выбирают местную терапию, включающую удаление поврежденных частей ногтевой пластинки и назначение местных антимикотиков.

При значениях, превышающих указанные, назначают системную терапию. Ее дозы соответствуют, а сроки обычно не превышают таковые для проксимальной формы.

### **В37.3 Вульвовагинальный кандидоз**

#### *Показания к терапии:*

- 1) наличие клинических признаков;
- 2) обнаружение элементов гриба при микроскопии патологического материала и/или выделение культуры возбудителя с количественным определением.

Приступая к лечению вульвовагинального кандидоза, следует помнить о том, что целью медикаментозного воздействия является прежде всего эрадикация

возбудителя. Наличие специфических симптомов наряду с лабораторным свидетельством кандидной колонизации и воспалительных явлений должно убеждать врача в том, что ему необходимо лечить в первую очередь не расстройство вагинального микроценоза и не предрасполагающие состояния, а инфекцию, вызванную *Candida spp.* Зачастую практикуемые комплексные подходы, учитывающие массу сопутствующих факторов и предполагающие одновременное воздействие на них, приводят к необоснованной полипрагмазии, излишнему усложнению схемы лечения как для врача, так и для пациента, а иногда способствуют торпидному течению заболевания.

Большинство случаев вульвовагинального кандидоза поддается терапии местными противогрибковыми средствами и антисептиками.

Преимуществами местных средств являются безопасность, высокие концентрации антимикотиков, создаваемые на поверхности слизистой, и меньшая вероятность развития устойчивости. Кроме того, многие антимикотики местного действия быстрее обеспечивают отмену симптомов, в основном за счет мажевой основы. При выраженных симптомах заболевания местные средства предпочитают системным.

Местные противогрибковые средства выпускаются в специальных формах — вагинальных суппозиториях и таблетках, кремах, растворах для спринцеваний (см. главу 5).

Из азольных антимикотиков в России зарегистрированы вагинальные формы изоконазола, клотримазола, миконазола и эконазола, из полиеновых антибиотиков используются натамицин, а также разные формы нистатина и леворина. За рубежом распространены также местные препараты бутконазола, тиокконазола, терконазола и фентиконазола, отличающиеся более высокой активностью, чем традиционные азолы. Арсенал вагинальных форм антимикотиков в России постоянно изменяется, что иногда вводит врачей в заблуждение относительно доступных в настоящее время препаратов.

Вагинальные кремы рекомендуются для лечения вульвитов, таблетки и суппозитории — вагинитов. Препараты, как правило, вводят перед сном, с помощью прилагаемых аппликаторов (кремы) или напальчников (суппозитории).

При лечении беременных местные азольные антимикотики использовать не рекомендуется, а при необходимости разрешается только в первом триместре. Натамицин («пимафуцин») разрешается использовать при беременности, но также желательно в первом триместре.

Выпускаются и комбинированные препараты, содержащие одновременно антимикотик и другое противомикробное средство. К таковым относятся «макмирор комплекс 500» (нифурадел и нистатин), «полижинакс» (неомицин, нистатин и полимиксин), «клион-д» (метронидазол и миконазол). Несмотря на очевидное удобство использования подобных препаратов для лечения смешанных инфекций, зарубежные авторы не рекомендуют такой подход, мотивируя это ухудшением фармакокинетики за счет конкуренции составляющих комбинированного

препарата. В комбинированной терапии они рекомендуют не использовать два или более местных средства одновременно, а сочетать системное лечение с местным. Кроме того, использование безрецептурных комбинированных средств, позиционируемых как препараты универсального действия, по мнению некоторых зарубежных исследователей, допускает неконтролируемое самолечение.

На наш взгляд, комбинированные препараты, включающие противогрибковое средство, антисептик и/или антибактериальный антибиотик, отличаются хорошей клинической эффективностью и могут с успехом применяться в терапии вульвовагинитов смешанной этиологии. Одним из таких препаратов является «тержинан» (в состав его входят помимо нистатина и неомицина сульфата, тернидазол — противомикробное, антипротозойное и противогрибковое средство и преднизолон). Использование комбинированных местных препаратов в ряде случаев позволяет избежать назначения пероральных антибиотиков, способствующих развитию вагинального кандидоза и вагинитов, обусловленных устойчивыми бактериями.

Местные антисептики включают традиционно используемые для лечения разных инфекций средства и их современные модификации. Широко распространены спринцевания, аппликации, промывания, ванночки с растворами соды, борной кислоты, марганцевокислого калия, анилиновых красителей.

Растворы марганцевокислого калия используют в разведениях 1:5000-1:3000, нитрата серебра — 1:3000-1:2000, анилиновых красителей — 1:5000-1:3000, раствора натрия тетрабората или соды — 2%, для спринцеваний и промываний. Во влагалище также вводят тампоны, смоченные 10-20% раствором буры в глицерине. Водные 1-2% растворы анилиновых красок (метиленовая синь, бриллиантовая зелень) используют для смазывания слизистой оболочки через зеркало.

Сохраняющаяся ценность традиционных антимикотиков отчасти подтверждается тем, что в настоящее время внедряются их более совершенные формы. Так, борная кислота в капсулах по 600 мг/сут с успехом используется за рубежом при лечении инфекции, вызванной устойчивыми к азолам *C. glabrata*. В России используется препарат поливинилпирролидинового комплекса йода повидон-йодин в форме вагинальных суппозиториях и таблеток по 200 мг (по 1 на ночь в течение 14 дней). Рекомендуемая продолжительность лечения любым из местных антисептиков — не менее 2 нед.

При выраженном вульвите назначают теплые ванночки с содой, местные кортикостероидные кремы I-II классов (например, с гидрокортизоном, преднизолоном). Высокоактивные кортикостероидные мази III-IV классов могут привести к обострению, усилению симптомов. Патогенетическая терапия обострений включает также использование антигистаминных препаратов (совместимых с пероральными азольными антимикотиками) и кетотифена.

Преимуществом системных противогрибковых препаратов является распределение во многие органы и ткани и, следовательно, воздействие на возбудителя

в любой локализации, без погрешностей, возможных при местной терапии. Однако при системной терапии концентрации препаратов в пораженной слизистой меньше и ограничены максимальной безопасной дозой.

Одним из важных преимуществ системных препаратов является удобство назначения по сравнению с вагинальными местными формами, что отмечается многими пациентами. Продолжительность системной терапии при неосложненном вульвовагинальном кандидозе минимальная.

Флуконазол назначают по 150 мг однократно, итраконазол по 400 мг однократно (на 2 приема) или по 200 мг в течение 3 дней, кетоконазол по 200 мг в течение 5 дней.

При беременности и лактации системные препараты не используются.

Хронические формы заболевания, неоднократно леченные, протекающие на фоне сахарного диабета, хронических заболеваний и иммунодефицита, относятся к категории осложненного вульвовагинального кандидоза, плохо поддающегося терапии.

Неудачи системной и местной терапии редко бывают связаны с селекцией устойчивых штаммов грибов. Резистентность к антимикотиками встречается нечасто и в целом намного ниже, чем при орофарингеальном кандидозе. Также редко удается объяснить устойчивость к терапии сменой этиологии на редкие виды *Candida*. Тем не менее наблюдаются случаи устойчивости возбудителя как к системным препаратам из группы азолов, так и к местным антимикотикам. К последним, в частности к клотримазолу, может развиваться и контактный аллергический вульвовагинит.

Общей рекомендацией при лечении осложненных форм кандидного вульвовагинита является удлинение терапевтической схемы. При использовании местных средств продолжительность лечения возрастает вдвое (10 дней вместо 5, 2 недели вместо 1, повторный прием той же дозы через неделю при однократном назначении и т.д.). Таким же образом продлевают схемы системной терапии.

Для хронических рецидивирующих и персистирующих форм вульвовагинального кандидоза зачастую характерно возобновление симптомов вскоре по окончании стандартного или удвоенного курса терапии. В этих случаях всегда рекомендуется провести начальный курс системной терапии, а затем курс профилактической терапии для предотвращения рецидива. Системные препараты назначают в стандартных дозах в течение 14 дней (флуконазол по 50 мг ежедневно или по 150 мг дважды с интервалом в 1 нед). Далее зарубежные авторы рекомендуют продолжать прием системных препаратов в меньших дозах в течение 6 мес. флуконазол по 100 мг каждую неделю, итраконазол по 50-100 мг/сут, кетоконазол по 100 мг/сут. Эффективно также использование вагинальных суппозиторий с изоконазолом по 600 мг или клотримазолом по 500 мг однократно в течение первого дня каждой недели.

После проведенного курса лечения по этим схемам у большинства пациентов значительно сокращается частота рецидивов.

Тем не менее у части больных заболевание склонно к рецидивированию, несмотря на проведенные курсы полноценной терапии. В этих случаях приходится назначать длительную противорецидивную терапию по наиболее удобным для пациента схемам. К таковым можно отнести из системных препаратов флуконазол (по 150 мг однократно с интервалами от 1 мес. до 1 нед), итраконазол (по новой схеме — 1 раз по 200 мг в месяц в течение 4-6 мес.), а из местных — вагинальные суппозитории с 500 мг клотримазола, вводимые с интервалами в 2-4 нед. Продолжительность терапии может достигать нескольких лет.

Следует помнить, что среди распространенных причин неудачного лечения — плохое соблюдение пациентками предписанной схемы, невыполнение рекомендаций, а также предшествовавшее обращению самостоятельное использование местных антимикотиков.

В лечении устойчивого к антимикотикам кандидоза существует два подхода. Согласно первому, при неэффективном лечении проводится повторное подтверждение диагноза с посевом и выделением возбудителя, определением его вида и чувствительности к противогрибковым препаратам. Выбор системного или местного антимикотика и его дозы далее ведется соответственно результатам исследования. При втором подходе после повторного подтверждения диагноза переходят на местную терапию антимикотиками или антисептиками, назначаемыми в высоких дозах, и часто длительными курсами.

## **В37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций**

### **Баланит и баланопостит**

#### **Показания к терапии:**

- 1) наличие клинических признаков;
- 2) обнаружение элементов гриба при микроскопии патологического материала.

Кандидный баланит и баланопостит в целом можно лечить по таким же принципам, как вульвовагинальный кандидоз.

Местное лечение баланопостита включает туалет головки и препуциального мешка, ванночки со слабыми растворами антисептиков перманганата калия, 2% раствора соды, 1% раствора борной кислоты 1 раз в день. Местные антимикотики в форме крема применяют 1-2 раза в день в течение 2 нед.

Из системных средств предпочтение следует отдавать однократному назначению флуконазола в дозе 150 мг, при хронических рецидивирующих и персистирующих формах рекомендуются повторные курсы системной терапии.

### **Кандидный уретрит и кандидоз мочевого пузыря**

#### **Показания к терапии:**

- 1) кандидурия: обнаружение *Candida spp.* при повторных (не менее двух) микологических исследованиях правильно собранной мочи в сочетании с клиническими признаками инфекции МВП;

2) кандидурия у пациента с высоким риском острого диссеминированного кандидоза: после трансплантации почки, перед урологическими манипуляциями, при выраженной нейтропении и у недоношенных детей с низкой массой тела.

При бессимптомной колонизации у лиц без риска инвазивного/диссеминированного кандидоза специфическое лечение обычно не требуется. Кандидурия проходит после удаления катетера, отмены антибиотиков, рекомендуют также подщелачивание мочи. Лечение пациентов из группы 2 представленных выше показаний заключается в назначении превентивной терапии — флуконазол по 50-200 мг, кетоконазол или итраконазол по 200 мг/сут внутрь. Для лечения кандидурии с помощью местных средств необходимо длительное и постоянное, а не однократное орошение мочевого пузыря, хотя бы и в 2-4 раза большей концентрации. Следует помнить, что орошения мочевого пузыря растворами антимикотиков не предотвращают развитие диссеминированного кандидоза, в том числе кандидемии у лиц, которым планируется проведение инструментального исследования мочевых путей.

Из средств системной терапии при кандидозе мочевых путей лучше использовать флуконазол, поскольку этот препарат быстро поступает в мочу в неизменном виде и накапливается в высоких концентрациях. Допустимы комбинации с флуцитозином, обладающим сходными характеристиками. Перед началом лечения любым системным препаратом рекомендуется установить видовую этиологию возбудителя.

При кандидозе нижних мочевыводящих путей, кандидном цистите назначают местное лечение: орошение пузыря растворами амфотерицина В (инстилляция 200-300 мл 50 мг/л раствора 3-4 раза в сутки или постоянное орошение этим раствором), леворина или миконазола в течение 5-7 дней. Из средств системной терапии отдают предпочтение флуконазолу (при инфекции, вызванной *C. albicans*, *C. tropicalis*, или *C. parapsilosis* и другими чувствительными видами) в дозе 100-200 мг в сутки в течение 2 недель или более (обычно до 4). При инфекциях, вызванных *C. glabrata* и *C. krusei*, а также прочих случаях резистентности назначают внутривенное введение 0,3 мг/кг амфотерицина однократно. Отмечена эффективность флуцитозина в дозе 1,5 г/сут в сочетании с инстилляциями раствора амфотерицина. В настоящее время преимущество флуконазола перед местными формами антимикотиков в лечении кандидурии и кандидоза нижних мочевых путей оспаривается. Длительное орошение раствором амфотерицина через катетер создает угрозу бактериальной инфекции.

При пиелонефрите назначают амфотерицин в суточной дозе 0,6 мг/кг, на курс 1-2 г. Альтернативная схема предлагает использовать флуконазол в дозе 5-10 мг/кг в сутки. При обструкции тока мочи проводят чрескожную нефростомию или устанавливают ретроградный катетер. Через трубку нефростомы или катетер Фолея грибковые тела орошают водой или раствором амфотерицина (50 мг/л). Раствор подают при скорости 40 мл/ч, поддерживая в системе давление менее 20 см водного столба. Рекомендуют продолжать орошение

амфотерицином до тех пор, пока *Candida spp.* перестанут выделяться из мочи. Хорошие отзывы получило сочетание местного лечения раствором амфотерицина с системным назначением флуконазола, флуцитозина или их комбинации.

Если разрешения грибковых скоплений не происходит и обструкция сохраняется, то проводят открытую пиелотомию, удаляя грибковые тела. Иногда выполняют нефрэктомию. Перинефральные абсцессы дренируют с помощью чрескожных катетеров или открытым путем.

### В37.5 Кандидный менингит

#### *Показания к терапии:*

- 1) изменения в клиническом и/или биохимическом анализе спинномозговой жидкости, характерные для менингита;
- 2) обнаружение *Candida spp.* при микроскопии и/или посеве спинномозговой жидкости.

Лечение проводится, как при диссеминированном кандидозе. Назначают амфотерицин В по 0,7-1,0 мг/кг/сут. После стабилизации состояния пациента и при выявлении чувствительного возбудителя возможно назначение флуконазола по 6,0-12 мг/кг/сут. Липосомальный амфотерицин назначают по 3,0-5,0 мг/кг/сут.

### В37.6. Кандидный эндокардит и перикардит

#### *Показания к терапии:*

- 1) клинические и/или эхокардиографические признаки эндокардита и перикардита;
- 2) обнаружение *Candida spp.* при посеве крови, перикардиальной жидкости или при гистологическом исследовании и посеве биоптата.

Лечение проводится, как при диссеминированном кандидозе. Амфотерицин В назначают по 1,0-1,5 мг/кг/сут в течение не менее 6 нед после хирургического вмешательства; или флуконазол 10-12 мг/кг/сут в течение 2-6 мес; липосомальный амфотерицин по 3,0-5,0 мг/кг/сут в течение 2-6 мес.

При невозможности удаления пораженных клапанов проводят пожизненную профилактику рецидива флуконазолом 3,0 мг/кг/сут. Показано наблюдение за пациентами в течение не менее 1 года после завершения лечения.

### В37.7 Кандидная септицемия

Включает кандидемию и диссеминированный кандидоз.

#### *Показания к терапии:*

*Кандидемия:* Неоднократное выделение *Candida spp.* при посеве крови, полученной в период подъема температуры тела выше 38°C, или наличие других признаков общей воспалительной реакции.



### Острый диссеминированный кандидоз:

- 1) кандидемия в сочетании с обнаружением *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или выделении культуры при посеве биопсийного материала;
- 2) обнаружение *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве биопсийного материала из двух и более локализаций.

### Хронический диссеминированный кандидоз:

- 1) персистирующая лихорадка после завершения периода нейтропении в сочетании с данными ультразвукового исследования или томографии, характерными для поражения печени и/или селезенки, при наличии факторов риска;
- 2) выделение *Candida spp.* из крови до появления признаков поражения печени и/или селезенки или с обнаружением возбудителя при гистологическом исследовании и/или посеве биопсийного материала.

На выбор системного противогрибкового препарата при диссеминированном кандидозе оказывают влияние следующие факторы: видовая этиология инфекции, течение инфекции и тяжесть состояния больного, локализация поражений.

Учитывая частую встречаемость диссеминированного кандидоза, вызванного видами *Candida*, не относящимися к группе *C. albicans-parapsilosis-tropicalis* и, соответственно, имеющими низкую или неизвестную чувствительность к азольным препаратам и амфотерицину, следует по возможности выяснить видовую этиологию и определить чувствительность возбудителей до начала лечения. От чувствительности зависит выбор не только препарата, но и его дозы.

При выделении *Candida spp.* из крови у больного из группы риска, у любого больного с лихорадкой и симптомами сепсиса, при кандидемии, развившейся на фоне профилактики пероральными азольными средствами, а также в тех случаях катетерассоциированной кандидемии, когда удаление катетера по ряду причин невозможно, назначают амфотерицин в суточной дозе от 0,4-0,6 мг/кг. Доза может быть повышена до 1 мг/кг в сутки. В настоящее время за рубежом чаще рекомендуется именно последняя доза, однако есть работы, показывающие равную эффективность высоких и невысоких доз. Критическое состояние больного заставляет наращивать дозу по быстрой схеме. Продолжительность лечения в среднем составляет 1-2 нед, при этом у больных из групп риска рекомендуется продолжать лечение еще в течение 1-2 нед после исчезновения симптомов. Курсовая доза амфотерицина должна составлять не менее 500 мг.

При тяжелых случаях инфекции рекомендуется сочетание с флуцитозином в дозе 100-150 мг/кг в сутки.

В лечении больных с кандидемией, не подпадающих под показания к назначению амфотерицина, а также при устойчивости или противопоказаниях к его назначению, можно использовать флуконазол в дозе от 400 мг/сут или 5-10 мг/ в сутки. Начальная доза может составлять 800 мг в первые сутки,

с последующим переходом к 400 мг. Флуконазол рекомендуется назначать только после идентификации вида возбудителя.

Вопрос об удалении катетера при катетерассоциированной кандидемии до недавнего времени являлся спорным. Часть авторов рассматривала удаление катетера как прогностический фактор в общей выборке больных с кандидемией, т. е. с любыми ее источниками. На основании этого делались заключения о малом влиянии удаления/замены катетера на исход кандидемии.

Вместе с тем многие из описанных случаев кандидной септицемии были излечены только за счет удаления катетера. Раннее удаление катетера является благоприятным прогностическим фактором и снижает смертность до 20% и даже 40%. Сохранение центрального катетера при кандидемии ассоциируется с тяжелыми осложнениями и неблагоприятным исходом.

Сдерживающими решение об удалении катетера факторами являются необходимость внутривенных вливаний для лечения предрасполагающего состояния, риск для пациента, сложность и стоимость процедуры.

С этих позиций обоснованным является дифференцированный подход с отбором случаев диссеминированного кандидоза с высокой вероятностью обусловленных внутривенными катетерами. К таковым относятся катетеризированные больные с кандидной септицемией и острым кандидозом (эндокардит, эндофтальмит, диссеминированный кандидоз кожи) и признаками внутривенного заражения (флебит). Желательно, но связано с затратами времени лабораторное подтверждение катетера как источника инфекции. Последнее допустимо при бессимптомной кандидемии.

Разумным подходом представляется не немедленное удаление, а замена катетера с помощью проводника и микробиологическое исследование наконечника, определяющие дальнейшую тактику.

В настоящее время удаление катетера считается обязательным, но не достаточным для лечения катетерассоциированной кандидемии. Необходима этиотропная терапия.

При остром диссеминированном кандидозе средством выбора является амфотерицин в средней дозе 1,0 мг/кг в сутки. Более высокая доза диктуется необходимостью ликвидации септикопиемических очагов. Учитывая высокую вероятность менингита, поражения мышц, органа зрения, позднего поражения костей и суставов, всегда рекомендуется использовать комбинацию с лучше распределяющимся флуцитозином в дозе 100-150 мг/кг в сутки. Курсовая доза амфотерицина составляет до 1-2 г. Лечение флуцитозином можно продолжать и после отмены амфотерицина в течение нескольких недель и даже месяцев.

При диссеминированном кандидозе, проявляющемся только поражениями кожи, назначают такие же дозы препаратов.

Рекомендуется использование липидассоциированных и липосомальных форм амфотерицина в дозе до 5 мг/кг в сутки как препаратов выбора или замены амфотерицину или его комбинациям. В отличие от многих случаев

кандидемии при диссеминированном кандидозе оправдано использование этих дорогостоящих препаратов.

В альтернативной схеме используют флуконазол (400 мг/сут), в свободном виде хорошо распределяющийся в разных органах и жидких средах. Флуконазол целесообразно применять и при поздних осложнениях прошедшей кандидемии с поражением отдельных органов (оболочки головного мозга, суставы, кости, орган зрения). Допустима комбинация флуконазола с флуцитозином в обычных дозах обоих препаратов.

Общая продолжительность лечения любым препаратом или их комбинацией не должна быть менее 1-2 мес., особенно при поздних осложнениях кандидемии. После исчезновения симптомов возможна поддерживающая терапия в меньшей дозе, или менее токсичным препаратом, или комбинациями менее токсичных препаратов. Это не касается нейтропении, при которой профилактика (поддерживающая терапия) проводится до восстановления нормального числа лейкоцитов.

Ликвидация септикопиемических очагов достигается рациональными дозами и сочетанием препаратов. Преимущества и целесообразность введения препаратов непосредственно в очаги поражения (под оболочки мозга, в полость суставов) в настоящее время не доказаны, за исключением инъекций амфотерицина в стекловидное тело, хотя последнее также оспаривается. Нередко требуются хирургическое вмешательство, удаление или обработка отдельных очагов: удаление вегетаций, удаление и протезирование или замена пораженных протезов клапанов с обработкой и пластикой окружающих тканей, при эндофтальмите — витректомия, иногда энуклеация глаза; дренирование и удаление экссудата из полости суставов, перикарда; удаление тромбов и эмболов, пораженных периферических вен; хирургическая обработка при остеомиелите, особенно при осложненном неврологической симптоматикой. Системная этиотропная терапия обязательна в любом случае, даже при изолированных поражениях без признаков кандидемии. Хирургическое вмешательство производят после начала противогрибковой терапии или раньше, по экстренным показаниям.

Хроническая форма диссеминированного кандидоза трудно поддается лечению традиционным парентеральным раствором амфотерицина (в виде монотерапии и в комбинации с флуцитозином), плохо распределяющимся в печень и селезенку.

В этих случаях рекомендуется использовать любую из липидассоциированных форм амфотерицина или его липосомальную форму, в дозах до 5 мг/кг в сутки (у детей до 3 мг/кг), в течение 2 нед. Оправдано использование флуконазола в средней дозе 400 мг /сут, особенно при предыдущей неэффективной терапии амфотерицином. Целесообразно использовать липидные препараты амфотерицина с последующим переходом на менее дорогостоящий флуконазол.

Поскольку многие больные в дальнейшем будут повторно подвергаться химиотерапии цитостатиками с высокой вероятностью рецидива, после проведенного лечения и разрешения симптомов проводят поддерживающую

(противорецидивную) терапию азольными препаратами. Динамику разрешения очагов в печени оценивают с помощью компьютерной томографии.

Поражения почек при диссеминированном кандидозе подлежат терапии амфотерицином в дозе 0,6-1,0 мг/кг в сутки. Допустима комбинация амфотерицина с флуцитозином (100 мг/кг·сут).

Флуконазол назначают по 400 мг в первый день, затем по 200 мг или по 400 мг через день. Продолжительность лечения по любой схеме не должна быть меньше 2 нед. Лечение больных с диссеминированной инфекцией и иммунодефицитом ведется так долго, как продолжается состояние иммунодефицита.

### В37.8 Кандидоз других локализаций

Кандидоз пищевода (также В20.4 — болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза)

#### *Показания к терапии:*

- 1) обнаружение характерных изменений при эндоскопии;
- 2) обнаружение элементов *Candida spp.* в окрашенных мазках и/или биопсийном материале или выделение возбудителя при посеве биопсийного материала;
- 3) доказанный диагноз орофарингеального кандидоза у больного из группы риска с симптомами, характерными для эзофагита.

В лечении кандидоза пищевода используется флуконазол, назначаемый по 50-100 мг/сут (или 3 мг/кг/сут). Флуконазол в этой дозе является наиболее эффективным средством лечения кандидного эзофагита, превосходя кетоконазол, и (в удвоенной дозе) итраконазол. При этом разница показателей эндоскопического излечения была значительно выше, чем клинического.

Более высокие дозы флуконазола могут потребоваться при отсутствии эффекта от лечения, или ряде фоновых состояний — СПИД или нейтропении. В последних случаях дозу повышают обычно до 200-400 мг, а максимальная суточная доза может составить 800 мг с последующим снижением.

Сравнительные исследования показали, что в большинстве случаев при СПИДе достаточно 10-дневного лечения дозами в 100 мг/сут. Безопасность и эффективность флуконазола при кандидном эзофагите позволяют проводить больным СПИДом эмпирическое лечение в течение 7 дней при развитии симптомов эзофагита. При отсутствии эффекта от лечения проводится эзофагоскопия для выяснения других причин поражения пищевода.

При кандидном эзофагите, развившемся не на фоне СПИДа, или нейтропении, то есть у пациента не из группы риска, оправдано лечение меньшими дозами, в том числе однократное назначение 150 мг флуконазола. Описаны случаи излечения однократной дозой флуконазола при ВИЧ-инфекции.

Итраконазол и кетоконазол в терапии кандидного эзофагита можно рассматривать как препараты замены флуконазола, не превосходящие его по

эффективности и безопасности. Однако в ряде случаев целесообразно назначение именно этих препаратов.

Итраконазол назначают в капсулах по 200 мг/сут, в течение 1-3 нед. Суточная доза может быть повышена до 400 мг.

Есть хорошие отзывы о применении пероральной суспензии итраконазола в дозе 200-800 мг в день. Суспензия позволяет проводить одновременно как системное, так и местное лечение, что особенно важно при тяжелых, затяжных формах эзофагита с массивными наслоениями.

Кетоконазол назначают также по 200-400 мг в сутки в течение 1-3 нед. До появления флуконазола кетоконазол успел зарекомендовать себя как средство выбора при кандидозе пищевода.

Итраконазол и, в меньшей степени, кетоконазол, следует назначать при устойчивости к лечению флуконазолом. Это касается прежде всего случаев, вызванных видами *Candida* с заведомой устойчивостью к флуконазолу (*C. glabrata*, *C. krusei*). Лучшим средством замены считается суспензия итраконазола.

При неэффективном лечении пероральными азольными антимикотиками и подтвержденном эндоскопически кандидозе пищевода назначают амфотерицин в суточной дозе 0,3-0,7 мг/кг. Продолжительность лечения составляет 1-4 нед.

Местные средства, какими являются таблетки или раствор клотримазола, миконазола, натамицина или нистатина/леворина, могут быть использованы в лечении кандидного эзофагита или ниже лежащих отделов пищеварительного тракта у больных, не входящих в группы риска, а иногда и в группах риска при невозможности назначения системных средств. В частности, раствор миконазола оказывается по эффективности равным системному назначению кетоконазола при СПИДе. Кроме того, местные средства теоретически можно использовать в комбинациях с системными препаратами. Однако убедительных доказательств в пользу подобных комбинаций пока нет.

Местные средства могут применяться в противорецидивной терапии, в частности раствор амфотерицина. Тем не менее для больных из групп риска (СПИД и нейтропения), которым, собственно, и необходима противорецидивная терапия, рекомендуются только системные препараты.

Для долговременной противорецидивной терапии назначают флуконазол, в обычных дозах по 150 мг 1 раз в неделю или по 50 мг/сут, а при устойчивости к азолам — амфотерицин по 0,5-1 мг/кг дважды в неделю.

В принципе, для предотвращения рецидивов могут быть задействованы и другие азольные препараты, однако флуконазол является более безопасным, а при устойчивости наименьший ее риск связан с применением амфотерицина.

Конкретные дозировки препаратов зависят от первоначальной эффективности лечения, так что противорецидивная терапия проводится и дозами в 400 мг флуконазола в сутки. Как общую рекомендацию можно привести совет назначать профилактические дозы, в 2 раза меньшие лечебной средней суточной дозы.

## В38 КОКЦИДИОИДОЗ

Кокцидиоидоз — инфекционное заболевание, вызываемое диморфным грибом *Coccidioides immitis*.

### Показания к терапии:

- 1) обнаружение *C. immitis* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из любых очагов поражения;
- 2) положительные результаты серологического исследования; вираж кожной пробы.

В лечении кокцидиоидоза используются разные системные антимикотики, включая амфотерицин В и три пероральных азольных антимикотика: итраконазол, флуконазол и кетоконазол (табл. 6-5). Отдельные формы инфекции могут потребовать хирургического вмешательства.

Таблица 6-5

Схемы терапии различных форм кокцидиоидоза

Клиническая форма	Средство выбора	Альтернативная схема
Острая легочная В38.0	При нетяжелом течении — наблюдение	Флуконазол 400 мг/сут в течение 2-6 мес. Или итраконазол 400 мг/сут в течение 2-6 мес.
	Остаточные явления	Флуконазол 400 мг/сут в течение 6-12 мес., хирургическое вмешательство по показаниям
	Прогрессирующая тяжелая форма Флуконазол 400 мг/сут и более в течение 2-6 мес-или Итраконазол 400 мг/сут и более в течение 2-6 мес-	Амфотерицин В 0,4-0,6 мг/кг в сутки до курсовой дозы 0,5-15 г
Хроническая легочная В38.1	Флуконазол 200-400 мг/сут в течение 6-12 мес.	Амфотерицин В 0,4-0,6 мг/кг в сутки до курсовой дозы 0,5-15 г
Диссеминированная без менингита В38.7	Амфотерицин В 0,6-1,5 мг/кг в сутки до курсовой дозы в 2-3 г	Амфотерицин В с переходом на поддерживающую терапию
	Флуконазол 400 мг/сут в течение 12 мес при стабильном состоянии	Амфотерицин В 1-1,5 мг/кг в сутки (при милиарной форме)
Кокцидиоидный менингит В38.4	Флуконазол 400 мг/сут в течение 2-6 мес. Или итраконазол 400 мг/сут в течение 2-6 мес., с переходом на поддерживающую терапию	Инtrateкальное введение амфотерицина В с переходом на поддерживающую терапию
Поддерживающая терапия на фоне СПИДа	Флуконазол 400 мг/сут ежедневно	Итраконазол 200 мг/сут ежедневно

Первичная инфекция в форме абортивной острой пневмонии без риска диссеминации обычно не требует лечения. Лечение может потребоваться детям, женщинам, больным с иммунодефицитными состояниями.

Таким больным назначают флуконазол или итраконазол по 400 мг/сут в течение 2-6 мес. или до разрешения всех симптомов и далее в течение 3 мес.

Показаниями к такой терапии являются и сохраняющиеся дольше 6 нед симптомы заболевания, а также изменения корней легких на рентгенограмме или повышение титров РСК выше 1:16. При прогрессирующей пневмонии ранее назначали амфотерицин, по 0,4-0,6 мг/кг в сутки до стабилизации состояния больного, а затем по 0,8-1,0 мг/кг в сутки через 2 суток. Лечение вели до общей курсовой дозы в 0,5-1,5 г.

В настоящее время при прогрессирующей острой пневмонии или предполагаемом риске диссеминации также используют флуконазол или итраконазол в дозах 400 мг/сут и более.

При наличии остаточных явлений в легком назначают флуконазол по 400 мг/сут, в течение 6-12 мес. В то же время больные с единичными небольшими полостями обычно требуют не лечения, а наблюдения до разрешения этих очагов. Увеличивающиеся полости и каверны, близкие к плевре, осложнения в виде бактериальной инфекции или кровотечения требуют хирургического вмешательства.

Хроническая прогрессирующая пневмония в настоящее время является показанием к назначению флуконазола, в дозах 200-400 мг/сут. Ранее использовали амфотерицин в дозах 0,4-0,6 мг/кг в сутки. При отмене и того, и другого препарата возможны рецидивы.

При угрожающей пневмонии с выраженной дыхательной недостаточностью, а также при внелегочной диссеминации кокцидиоидоза назначают амфотерицин в дозах 0,6-1,5 мг/кг в сутки до курсовой дозы в 2-3 г. После стабилизации состояния больного в настоящее время предпочитают переход на использования азольных антимикотиков в режиме поддерживающей терапии. Назначают флуконазол по 400 мг/сут или итраконазол по 200 мг/сут или большие дозы этих препаратов. Поддерживающая терапия обычно ведется в течение, по крайней мере, 1 года, а иногда и пожизненно.

При изначально стабильном состоянии больных или медленном развитии симптомов начинают сразу с пероральных антимикотиков в тех же дозах.

При кокцидиоидном остеомиелите нередко требуется хирургическое вмешательство для удаления пораженных тканей или дренажа очагов в мягких тканях.

При милиарной диффузной пневмонии на фоне СПИДа обычно назначают амфотерицин по 1,0-1,5 мг/кг в сутки до курсовой дозы в 1 г с переходом на поддерживающую терапию триазолами.

При кокцидиоидном менингите назначают флуконазол или итраконазол по 400 мг/сут, возможны и большие дозы. Ранее назначали интратекальное введение амфотерицина. Возможно изначальное лечение амфотерицином с переходом на флуконазол. В любом случае лечение азольными антимикотиками

не приводит к полной эрадикации возбудителя и при СПИДе требует пожизненной поддерживающей терапии. Это вообще особенность терапии любой формы кокцидиоидоза на фоне СПИДа. В целом лечение кокцидиоидоза на фоне СПИДа менее эффективно и зачастую не позволяет спасти больного, даже если начато своевременно и ведется достаточными дозами препаратов. Смертность составляет 10–60% и особенно высока при диффузной пневмонии.

## В39 ГИСТОПЛАЗМОЗ

Гистоплазмоз — инфекционное заболевание, вызываемое диморфным грибом *Histoplasma capsulatum*.

### Показания к терапии:

- 1) обнаружение *H. capsulatum* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из любых очагов поражения;
- 2) обнаружение антигена возбудителя или диагностического титра антител.

Таблица 6-6

Схемы терапии различных форм гистоплазмоза

Клиническая форма	Средство выбора	Альтернативная схема
Острая легочная В39.0	Итраконазол 200-400 мг/сут в течение 6-12 нед при сохранении симптомов более 2-3 нед	Кетоконазол 400 мг/сут в течение 12 нед
Хроническая легочная В39.1	Итраконазол 400 мг/сут в течение 6 мес.  Амфотерицин В 0,5-0,7 мг/кг в сутки, в течение 10 нед. (при тяжелой форме)	Кетоконазол 400 мг/сут или флуконазол 400 мг/сут в течение 12 мес. и более
Гранулематозный медиастинит В39.1	Итраконазол 400 мг/сут в течение 3 мес.	Хирургическое вмешательство
Фиброзирующий медиастинит В39.1	Противогрибковая терапия малоэффективна	Хирургическое вмешательство при осложнениях
Диссеминированная без иммунодефицита В39.3	Итраконазол 400 мг/сут в течение 6 мес.	
Диссеминированная на фоне СПИД В39.3, В20.4	Амфотерицин В 0,5-0,7 мг/кг в сутки, в течение 10 нед, с переходом на поддерживающую терапию	Итраконазол 400 мг/сут в течение 12 нед., с переходом на поддерживающую терапию (при отсутствии угрозы для жизни)
В том числе при поражении ЦНС	«Амбизом» по 3 мг/кг в сутки с переходом на поддерживающую терапию	Флуконазол 800 мг/сут с переходом на поддерживающую терапию
Поддерживающая терапия на фоне СПИД	Амфотерицин В 1 мг/кг в сутки, 1-2 раза в неделю  Итраконазол 200 мг/сут ежедневно	Флуконазол 400 мг/сут ежедневно



При острой форме легочного гистоплазмоза после самопроизвольного разрешения симптомов лечение не требуется. Системную терапию итраконазолом (200-400 мг/сут в течение 6-12 нед) назначают, если симптомы заболевания сохраняются более 2-4 нед. Ранее назначали кетоконазол по 400 мг/сут в течение 12 нед.

При тяжелом течении острого гистоплазмоза легких, а также прогрессирующей легочной формы на фоне СПИДа или иного иммунодефицита назначают амфотерицин по 0,5-0,7 мг/кг в сутки в течение 2-4 нед. При диффузном или милиарном гистоплазмозе легких с выраженной гипоксией, но вне иммунодефицитного состояния назначают кортикостероидные гормоны, преднизолон по 60 мг/сут в течение 2 нед.

При гранулематозном медиастините противогрибковую терапию назначают, если симптомы заболевания сохраняются более 1 мес. Итраконазол (400 мг/сут) назначают в течение 3 мес., а при неудачном лечении в части случаев предпринимают хирургическое вмешательство.

Больным с хронической кавернозной легочной формой гистоплазмоза назначают итраконазол по 400 мг/сут в течение 6 мес. Альтернативный подход — использование кетоконазола по 400 мг/сут в течение 6-12 мес. Менее эффективно использование флуконазола по 400 мг/сут. Для предотвращения рецидивов у части больных лечение продлевают до 2 лет. Больным, которыми это лечение не переносится или у которых оно оказывается неэффективным, назначают амфотерицин по 0,5-0,7 мг/кг в сутки в течение 10 нед. После окончания курса показано наблюдение в течение 1 года.

При диссеминированном гистоплазмозе вне иммунодефицита назначают итраконазол по 400 мг/сут в течение 6 мес. На фоне СПИДа до настоящего времени рекомендуется назначение амфотерицина, по 0,5-0,7 мг/кг × сут в течение 10 нед (детям — 1 мг/кг в сутки в течение 6 нед). После отмены амфотерицина возможны рецидивы. Для их предотвращения амфотерицин назначают по 1 мг/кг в сутки 1 раз в неделю.

В то же время при диссеминированном гистоплазмозе на фоне СПИДа без непосредственной угрозы для жизни больного используется итраконазол, по 400 мг/сут в течение первых 12 нед и далее по 200 мг/сут в качестве поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия при СПИДе должна вестись, по крайней мере, до появления эффекта от противовирусной терапии.

## В40 БЛАСТОМИКОЗ

Бластомикоз — инфекционное заболевание, вызываемое диморфным грибом *Blastomyces dermatitidis*.

### **Показания к терапии:**

- 1) обнаружение *B. dermatitidis* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из любых очагов поражения;
- 2) обнаружение диагностического титра антител.

В лечении бластомикоза используются различные системные антимикотики, как амфотерицин, так и азольные производные (табл. 6-7).

Препаратом выбора считается итраконазол. При легочной форме бластомикоза его назначают по 200 мг/сут в течение 6 мес. или до выздоровления с последующим назначением в течение 3 мес. Если улучшения не происходит, дозу увеличивают до 400 мг/сут.

Препаратом замены служит кетоконазол, назначаемый по 400 мг/сут (при необходимости дозу приходится увеличивать до 600-800 мг/сут). Возможно использование флуконазола, особенно при непереносимости или плохой абсорбции других азолов. Флуконазол назначают по 400-800 мг/сут.

Пациентам с тяжело протекающей легочной формой бластомикоза, диссеминированной формой с поражением внутренних органов, бластомикозом центральной нервной системы, а также больным с иммунодефицитом, у которых заболевание не поддается лечению азольными антимикотиками, назначают амфотерицин по 0,3-0,6 мг/кг в сутки, нередко переходя на режим дозирования по 0,6-0,8 мг/кг через день после улучшения больного. Общая курсовая доза составляет 1,5-2,5 г (30 мг/кг). Возможно чередование амфотерицина с итраконазолом после улучшения состояния больного на фоне лечения амфотерицином.

Больным с самостоятельно прошедшей острой легочной формой противогрибковая терапия, как правило, не назначается. Они подлежат активному наблюдению.

Таблица 6-7

**Схемы терапии различных форм бластомикоза**

Клиническая форма	Средство выбора	Альтернативная схема
Абортивная легочная форма В40.2	Наблюдение больного без лечения	
Первичная легочная форма В40.0	Итраконазол 200 мг/сут в течение 6 мес. при наличии симптомов заболевания	Кетоконазол 400 мг/сут в течение 6 мес.
Хроническая легочная форма В40.1	Итраконазол 200-400 мг/сут в течение 6 мес.  Амфотерицин В 0,3-0,6 мг/кг в сутки, на курс до 2 г (при обширной пневмонии, выраженном расстройстве газообмена, дистресс-синдроме)	Кетоконазол 400 мг/сут в течение 6 мес.  Амфотерицин В 0,3-0,6 мг/кг в сутки в течение 2 нед. с переходом на итраконазол
Диссеминированный бластомикоз с поражением кожи В40.3	Итраконазол 200-400 мг/сут в течение 6 мес.	Кетоконазол 400 мг/сут в течение 6 мес.
Диссеминированный бластомикоз с поражением других органов В40.7	Амфотерицин В 0,3-0,6 мг/кг в сутки на курс до 2 г при бластомикозе ЦНС Итраконазол 400 мг/сут в течение 6 мес. (другие локализации)	Амфотерицин В 0,3-0,6 мг/кг в сутки в течение 2 нед. с переходом на итраконазол
Первичная кожная форма В40.3	Итраконазол 200-400 мг/сут в течение 6 мес.	Кетоконазол 400 мг/сут в течение 6 мес.

## В41 ПАРАКОКЦИДИОИДОЗ

Паракокцидиоидоз — инфекционное заболевание, вызываемое диморфным грибом *Paracoccidioides brasiliensis*.

### **Показания к терапии:**

- 1) обнаружение *P. brasiliensis* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из любых очагов поражения;
- 2) обнаружение диагностического титра антител.

В лечении паракокцидиоидоза в настоящее время используют азольные антимикотики и амфотерицин. В ряде эндемических областей продолжают использовать сульфаниламиды. Препаратом выбора при большинстве клинических форм заболевания является итраконазол. Как правило, необходимо длительное лечение с наблюдением больных по его окончании.

Итраконазол назначают по 100 мг/сут в течение 6 мес. При развитии рецидива заболевания лечение продолжают. Поздние рецидивы нехарактерны.

В качестве альтернативы итраконазолу можно использовать кетоконазол, по 200-400 мг/сут или флуконазол в тех же дозах. Флуконазол назначают 6-месячным, курсом а кетоконазол — 6-12 месячным, или до разрешения всех клинических проявлений и затем в течение еще 6 мес.

Амфотерицин В назначают при тяжелых формах инфекции, синдроме мальабсорбции по 0,7-1 мг/кг в сутки в течение 4-8 нед. При отсутствии азольных антимикотиков лечение продолжают с помощью сульфаниламидов в течение 6-12 мес. В эндемических районах довольно широко используется триметоприм-сульфаметоксазол («бисептол-480»), особенно при не леченных ранее и хронических формах заболевания. Препарат назначают по 2 раза в день в течение 1-3 лет.

Кроме того, в эндемических районах большое внимание уделяется коррекции общего состояния больных, прежде всего истощения, а также лечению сопутствующих заболеваний, в частности туберкулеза.

## В42. СПОРОТРИХОЗ

Споротрихоз — инфекционное заболевание, вызываемое диморфным грибом *Sporotrix schenckii*.

### **Показания к терапии:**

- 1) клинические признаки;
- 2) положительный результат микроскопии патологического или биопсийного материала или выделение культуры возбудителя из очага поражения.

В лечении всех форм споротрихоза почти 100 лет использовалось только одно средство — йодид калия. Этот препарат, эффективный в лечении кожных форм споротрихоза, в последние годы стал замещаться более безопасными и удобными в использовании системными антимикотиками (табл. 6-8).

В лечении кожно-лимфатической и локализованной кожной форм споротрихоза средством выбора является итраконазол. Препарат назначают по 100-200 мг/сут в течение 3-6 мес, или в течение не менее 2-3 мес. после разрешения клинических проявлений. Флуконазол уступает итраконазолу по эффективности. Его назначают в дозах от 400 мг/сут.

Насыщенный раствор йодида калия и в настоящее время широко используется для лечения кожных форм споротрихоза во многих странах. Его назначают внутрь, начиная с дозы в 1 мл (5 капель трижды в день), и затем увеличивают ее до 4-6 мл, смотря по переносимости. Побочными эффектами являются аллергические реакции и увеличение слюнных желез. Лечение ведется также до разрешения проявлений и далее в течение еще нескольких месяцев.

Как метод местной терапии кожных форм споротрихоза используется локальная гипертермия (тепло на пораженную конечность). Температура должна превышать 42°C.

Таблица 6-8

**Схемы терапии различных форм споротрихоза**

Клиническая форма	Средство выбора	Альтернативная схема
Кожно-лимфатическая В42.1	Итраконазол, 100-200 мг/сут в течение 3-6 мес.	Йодид калия, от 5 до 40-50 капель 3 раза в день, в течение 3-6 мес.
Кожная В42.1(8)		Флуконазол, 400 мг/сут в течение 6 мес.
Легочная, в том числе диссеминированная В42.0(7)	Амфотерицин В, на курс 1-2 г	Последовательная терапия с амфотерицином и итраконазолом
	Итраконазол, 400 мг/сут	
	Хирургическое лечение	
Костно-суставная В42.7	Итраконазол, 400 мг/сут в течение 12 мес.	Амфотерицин В, на курс 1-2 г
		Флуконазол, 800 мг/сут в течение 12 мес.
Споротрихозный менингит В42.7	Амфотерицин В, на курс 1-2 г	Последовательная терапия (итраконазол, 400 мг/сут после амфотерицина)
		Последовательная терапия (флуконазол, от 800 мг/сут после амфотерицина)
Прочие варианты диссеминированной формы В42.7	Амфотерицин В, на курс 1-2 г	Итраконазол, 400 мг/сут

Легочная форма является показанием к назначению амфотерицина В, по 1 мг/кг в сутки, на курс 1-2 г. После стабилизации состояния больного можно перейти на итраконазол по 400 мг/сут. При легочном споротрихозе, не угрожающем жизни больного, лечение можно начинать с назначения итраконазола.

Хирургическое вмешательство с резекцией всего легкого или его части нередко предпринимается, когда диагноз заболевания легкого неясен, а применявшиеся методы терапии оказались неэффективными. Хирургическое лечение сочетается с противогрибковой терапией. Оно ограничено сопутствующей патологией при диссеминированном и легочном споротрихозе, например хроническими obstructивными заболеваниями легких.

В лечении костно-суставной формы диссеминированного споротрихоза используют итраконазол по 400 мг/сут в течение 12 мес. Менее продолжительные курсы могут привести к рецидивам. Флуконазол является менее эффективным при данной форме инфекции.

При прочих вариантах диссеминированного споротрихоза, как правило, используется амфотерицин В или его сочетания с азолами.

## В43 ХРОМОМИКОЗ

Хромомикоз — инфекционное заболевание кожи и подкожных тканей, вызываемое несколькими темноокрашенными плесневыми грибами и характеризующееся общей типичной клинической и гистопатологической картиной. Хромомикоз (В43.0) входит в группу подкожных микозов, а инфекции внутренних органов, вызванные теми же возбудителями, относятся к феогифомикозу (В43.1).

### *Показания к терапии:*

- 1) клинические признаки;
- 2) типичная гистопатологическая картина из очага поражения;
- 3) выделение одного из возбудителей заболевания в культуре.

### В43.0 Хромомикоз

Лечение и излечение хромомикоза до настоящего времени остается очень трудной задачей, особенно при распространенных и длительно существующих очагах. Ранее использовали хирургическое удаление отдельных очагов, тепло на пораженные области, и флуцитозин, реже амфотерицин В, а также тиabendазол. К флуцитозину нередко развивалась устойчивость. Введение амфотерицина внутрь очагов приводило к развитию некроза, а внутривенное назначение в необходимых дозах сопровождалось токсическими эффектами. Кетоконазол обладает лишь незначительной эффективностью.

В настоящее время препаратом выбора в лечении хромомикоза является итраконазол. «Орунгал» назначают по 200-600 мг/сут в течение достаточно продолжительного времени, обычно не менее 1 года. В лечении небольших очагов оказалась эффективной пульс-терапия итраконазолом. Однако и при использовании этого препарата излечение отмечают не многим более чем в половине случаев распространенного и долго существующего хромомикоза.

В качестве альтернативных средств системной терапии в настоящее время изучаются также тербинафин и флуконазол. При использовании тербинафина дозы препарата составляют 250-500 мг/сут. Есть отдельные сообщения о случаях излечения этими препаратами.

Хирургическое удаление очагов хромомикоза ранее приводило к частым рецидивам. В настоящее время оно рекомендуется, во-первых, только для отдельных небольших очагов, а во-вторых, только в сочетании с системными антимикотиками. Последнее объясняют, помимо борьбы с рецидивами, возможностью гематогенной диссеминации возбудителя.

Предложено криохирургическое удаление очагов в сочетании с системной противогрибковой терапией. При этом рекомендуется начальное лечение итраконазолом, а затем назначают криотерапию на оставшиеся и уменьшившиеся в размерах очаги.

В качестве вспомогательного мероприятия используют также местно тепло на пораженные области. Кроме того, есть опыт использования витамина D (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>) парентерально в дополнение к противогрибковой терапии.

### **В43.2 Феогифомикоз подкожный (феогифомикотическая киста)**

Подкожный феогифомикоз — группа инфекционных заболеваний кожи и подкожных тканей, вызываемых несколькими темноокрашенными плесневыми грибами. Подкожный феогифомикоз — собирательная нозологическая единица, в которую входят все подкожные Dematiaceae-инфекции, которые нельзя отнести к хромомикозу (нет сферических телец) или мицетоме (нет характерной клинической картины). При феогифомикозе в пораженных тканях обнаруживают темнопигментированные гифы.

Наиболее эффективным методом лечения признается хирургическое удаление кисты. Просто вскрыть абсцесс, удалив его содержимое, недостаточно. При этом клетки возбудителя остаются в ткани, что приведет к рецидиву (повторное нагноение).

Лечение кист, не подлежащих резекции, представляет значительные трудности. Парентеральное назначение амфотерицина В приводит к рецидивам. Опыт использования флуцитозина и кетоконазола оказался также мало удовлетворительным.

В настоящее время имеются сообщения об эффективности итраконазола, назначаемого в дозах до 600 мг/сут до излечения и затем в течение еще нескольких месяцев. Представляется целесообразным назначение системной терапии вместе с хирургическим лечением, а также у больных с иммунодефицитом. При этом итраконазол нередко назначают как до хирургического вмешательства, так и после него. Есть сведения также о комбинированном лечении больных с иммунодефицитом, заключающемся в чередовании амфотерицина и итраконазола.

## В44 АСПЕРГИЛЛЕЗ

Аспергиллез — группа инфекционных заболеваний, обусловленных грибами рода *Aspergillus*.

В специфической терапии аспергиллеза широко используются, как правило, два системных антимикотика — амфотерицин В и итраконазол. Эффективность новых противогрибковых средств (в частности, каспофунгина и вориконазола) в настоящее время изучается. Помимо системной противогрибковой терапии лечение многих форм аспергиллеза требует хирургического вмешательства, а инвазивной инфекции на фоне нейтропении — иммунореабилитации.

### В44.0 Инвазивный аспергиллез легких

#### *Показания к терапии:*

- 1) обнаружение *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и посеве материала из очагов поражения;
- 2) данные рентгенографии или томографии, соответствующие признакам инвазивного микоза легких.

Эффективность лечения острого инвазивного аспергиллеза легких (ОИАЛ) зависит от своевременной, то есть ранней постановки диагноза и назначения адекватной системной противогрибковой терапии. В то же время, несмотря на адекватные терапевтические мероприятия, эффективность лечения ОИАЛ остается крайне низкой. Это зависит прежде всего от тяжести предрасполагающего состояния, глубины иммунодефицита. Так, у больных ОИАЛ после трансплантации костного мозга и печени эффективность лечения (выживаемость) составляет около 10%, при химиотерапии солидных опухолей — 30%, после пересадки сердца или почки — 50%. Выживают, как правило, больные ОИАЛ, которым противогрибковая терапия назначалась в течение 2 нед и более. Восстановление числа лейкоцитов напрямую связано с эффективностью лечения.

Стандартным подходом к лечению ОИАЛ является назначение амфотерицина. Дозы должны составлять не менее 1,0 мг/кг в сутки, при этом рекомендуется быстрое наращивание дозы. В настоящее время предпочтение отдается липосомальной и липидассоциированным формам амфотерицина (3-6 мг/кг в сутки).

После 2-3 нед терапии амфотерицином возможен переход к назначению итраконазола внутрь, в капсулах или пероральной суспензии, по 400-600 мг/сут.

Продолжительность лечения в целом не определена, однако рекомендуется проводить системную терапию хотя бы до тех пор, пока число лейкоцитов не превысит 1000/мл на фоне разрешения клинико-рентгенологических проявлений ОИАЛ. В качестве поддерживающей терапии может быть использован итраконазол в дозе 400 мг/сут.

Неудачи лечения ОИАЛ на фоне иммунодефицитных состояний и нейтропении зачастую вынуждают начинать лечение, не дожидаясь окончательного подтверждения диагноза. При возможном диагнозе ОИАЛ на фоне резистентной лихорадки в течение 3-4 суток эмпирическая терапия амфотерицином (1,0 мг/кг в сутки) нередко представляет единственную возможность спасти больного. Эмпирическая, а скорее превентивная, терапия показана также больным, излеченным от аспергиллеза, которым предстоит перенести новый период нейтропении. Превентивную терапию начинают за 2 суток до начала цитостатической химиотерапии.

Хирургическое вмешательство при ОИАЛ выполняется редко. Долевая или клиновидная резекция выполняется в сочетании с системной противогрибковой терапией. У пациентов с нейтропенией необходимы адекватные поддерживающие мероприятия (переливания тромбоцитарной массы и плазмы). Хирургическое вмешательство показано прежде всего при легочном кровотечении и центральном расположении очага ОИАЛ, что сопряжено с риском инвазии органов средостения.

## В44.1 Другие формы аспергиллеза легких

Страдающие хронической обструктивной болезнью легких, другими заболеваниями легких, курильщики, в мокроте которых повторно выделяются *Aspergillus spp.*, обычно не требуют лечения. При отсутствии симптомов превентивная терапия назначается только лицам с нейтропенией или предстоящей иммуносупрессивной терапией.

При обструктивном аспергиллезе бронхов эффективно назначение итраконазола в дозе 400 мг/сут. Лечение прекращают не раньше разрешения клинических проявлений.

### Аспергиллема легких

#### Показания к терапии:

- 1) данные рентгенографии или томографии, соответствующие признакам аспергиллемы;
- 2) обнаружение специфических антител класса IgG к антигенам *Aspergillus*.

Лечение аспергиллемы, как правило, включает хирургическое вмешательство.

Операцию предпринимают при рецидивирующем или обильном кровохарканье, иногда по жизненным показаниям, при профузном легочном кровотечении. Выполняют лобэктомия, реже сегментарную или клиновидную резекцию. После операции нередки осложнения, в том числе кровотечение, образование аспергиллем остаточной полости и бронхоплевральных свищей. Проведение подобных операций возможно далеко не всегда, как из-за объема вмешательства, так и за счет предрасполагающих заболеваний. Вероятность гибели больного при операции или от послеоперационных осложнений нередко превышает таковую при легочном кровотечении без операции.



Больным, которым противопоказано оперативное вмешательство, иногда выполняется каверностомия, под местной или регионарной анестезией.

Дренирование и аспирацию аспергиллемы сочетают с внутрисполостным введением амфотерицина. Возможно также чрескожное и эндобронхиальное введение амфотерицина в дозе 10-20 мг на 10-20 мг дистиллированной воды 2-3 раза в неделю в течение 1-2 мес. С помощью чрескожной катетеризации вводились и большие дозы — 40-50 мг.

В результате инстиляции антимикотиков без удаления аспергиллемы полное разрешение очага удается не всегда. Однако подобная терапия нередко приводит к симптоматическому излечению, т.е. позволяет купировать кровохарканье.

Эмболизация бронхиальной артерии как единственный метод лечения аспергиллемы в настоящее время признается необоснованной. В то же время данный метод позволяет купировать кровохарканье и может быть применен как паллиативная мера до более эффективного вмешательства или при невозможности такого вмешательства.

Системная противогрибковая терапия аспергиллемы считается малоэффективной. Тем не менее, есть сообщения об успешном лечении аспергиллемы итраконазолом. Представляет интерес комбинированная терапия, сочетающая ограниченное хирургическое вмешательство и назначение антимикотиков.

В связи с риском при оперативном вмешательстве и малой эффективностью консервативного лечения в настоящее время предлагают воздерживаться от лечения больных с аспергиллемой без выраженного кровохарканья, ограничиваясь активным наблюдением.

## **Хронический некротизирующий аспергиллез легких**

### **Показания к терапии:**

- 1) характерные изменения при бронхоскопии;
- 2) обнаружение элементов *Aspergillus spp.* в окрашенных мазках и/или признаков инвазивного роста грибов в биопсийном материале, или выделение *Aspergillus spp.* при посеве БАЛЖ, биопсийного материала.

В лечении хронического некротизирующего аспергиллеза легких (ХНАЛ) использование системных антимикотиков более эффективно. Назначают итраконазол, по 200-400 мг/сут. После 2-4 нед назначения итраконазола по клиникорентгенологическим данным оценивают эффективность проведенной терапии. Если лечение признано эффективным, применение итраконазола продолжают в течение нескольких месяцев. Неэффективное лечение служит показанием к хирургической операции, а если она противопоказана — к назначению амфотерицина (курсовая доза 0,5-1,5 г), внутривенно или, если системная терапия оказывается неэффективной, к введению препарата в очаг поражения.

Консервативная терапия проводится прежде всего пожилым больным и при хронических заболеваниях легких. В то же время наиболее эффективным способом лечения ХНАЛ признается оперативный в сочетании с системной тера-

пией. Как и при аспергиллеме, его применение сопряжено со значительным риском для пациента.

При аспергиллезе культи бронха назначают итраконазол по 400 мг/сут. Эффективным может оказаться также удаление шовного материала.

Схема лечения бронхоцентрического гранулематоза не разработана. Нередко диагноз данной формы аспергиллеза ставится по результатам биопсии после хирургического удаления образования. Назначение кортикостероидов, могущее улучшить состояние больного, в целом не рекомендуется из-за риска развития инвазивного аспергиллеза. Перспективна, но мало изучена системная противогрибковая терапия.

Таблица 6-9

**Схемы терапии различных форм аспергиллеза**

Клиническая форма	Схема выбора	Альтернативная схема
Аспергиллема легкого В44.1	Хирургическое вмешательство с удалением очага или дренирование очага с введением амфотерицина	Наблюдение без активной терапии при умеренной симптоматике
Хронический инвазивный аспергиллез легких В44.0	Итраконазол 200-400 мг/сут в течение 2-4 нед, далее в зависимости от эффективности лечения итраконазол или амфотерицин	Хирургическое вмешательство
Острый инвазивный аспергиллез легких В44.0	Амфотерицин В 1,0 мг/кг в сутки или «амбизом» 3-6 мг/кг в сутки в течение 2-4 нед с переходом на итраконазол, 400 мг/сут	Хирургическое вмешательство
Аспергиллема придаточных пазух носа В44.2	Хирургическое вмешательство	
Хронический инвазивный аспергиллез придаточных пазух носа В44.2	Хирургическое вмешательство с последующим назначением итраконазола, 400 мг/сут в течение 6 мес	
Острый инвазивный аспергиллез придаточных пазух носа В44.2	Амфотерицин В 1,0 мг/кг в сутки в течение 2-4 нед в сочетании с хирургическим вмешательством с переходом на поддерживающую терапию	
Диссеминированный аспергиллез В44.7	Амфотерицин В 1,0 мг/кг в сутки в сочетании с хирургическим вмешательством в зависимости от локализации поражения	

Аспергиллезный трахеобронхит у больных СПИДом требует назначения системных антимикотиков. Применяют как амфотерицин В (1,0 мг/кг в сутки), так и итраконазол (400 мг/сут), однако абсорбция последнего на фоне СПИДа зачастую снижена. Применялась также последовательная схема с итраконазолом и липосомальным амфотерицином. Начиная с назначения «амбизома» по 1,5-3,5 мг/кг в сутки, после достижения курсовой дозы около 3 г, переходили к пероральному приему итраконазола, по 400 мг/сут. Перспективным в лечении трахеоброн-

хита представляется использование аэрозольной формы амфотерицина В, а у больных СПИДом со сниженной абсорбцией итраконазола — парентеральной формы данного препарата или его пероральной суспензии.

## В44.2 Аспергиллез придаточных пазух носа

### *Показания к терапии:*

- 1) данные рентгенографии или томографии, соответствующие признакам грибкового синусита;
- 2) обнаружение элементов *Aspergillus* в патологическом материале/пунктате или биопсийном материале и/или выделение культуры гриба.

Терапия аспергиллемы околоносовых пазух основывается на хирургическом вмешательстве, позволяющем удалить массу мицелия и восстановить нормальный дренаж пазух.

Поскольку аспергиллема относится к неинвазивным грибковым заболеваниям, системное назначение противогрибковых препаратов в послеоперационном периоде не имеет смысла. Достаточно тщательного туалета полости носа и вскрытых полостей и нескольких промываний оперированной пазухи через наложенное соустье раствором хинозола или другого противогрибкового препарата.

Лечение хронического инвазивного аспергиллеза придаточных пазух носа основывается на хирургическом удалении пораженных тканей и назначении противогрибковых препаратов. В послеоперационном периоде рекомендуется назначать итраконазол по 400-600 мг в сутки в течение 6 мес. Низкая частота рецидивов при аспергиллезной гранулеме отмечалась, когда итраконазол после операции назначали в дозах 200-400 мг в сутки.

При хроническом инвазивном грибковом синусите другой этиологии назначают итраконазол или кетоконазол, иногда инъекции миконазола или амфотерицина, в зависимости от вида возбудителя и результатов определения чувствительности к этим препаратам.

При распространенном инвазивном процессе, вовлечении глазницы или головного мозга следует немедленно начать лечение амфотерицином, как при остром инвазивном синусите.

С момента установления диагноза острого инвазивного аспергиллеза придаточных пазух начинают системное лечение амфотерицином В. Парентеральный раствор амфотерицина назначают в дозе не меньшей, чем 1,0 мг/кг в сутки.

При отсутствии эффекта от лечения, развитии побочных и токсических явлений или почечной недостаточности рекомендуется заменить обычный парентеральный раствор одной из липидассоциированных форм амфотерицина. На сегодня имеются сообщения об успешном лечении острого инвазивного синусита каждой из существующих липидассоциированных форм амфотерицина. Общая для этих форм суточная доза составляет 3-6 мг/кг.

Лечение амфотерицином проводят до разрешения или значительного улучшения в клинической картине. Продолжительность активной терапии амфотерицином не должна быть меньше 2 нед. После того как значительное улучшение достигнуто, дозу амфотерицина можно снизить вдвое (до 0,5-0,6 мг/кг обычного раствора в сутки) или назначать обычную дозу через день. Общая продолжительность лечения занимает в среднем 8-10 нед, курсовая доза составляет от 2 до 4 г амфотерицина.

Радикальное хирургическое вмешательство, позволяющее удалить все некротизированные ткани, требуется в большинстве случаев острого инвазивного аспергиллеза придаточных пазух носа. Следует помнить, что хирургическое вмешательство возможно не всегда. Его не предпринимают при нейтропении из-за риска кровотечения и других осложнений.

Объем операции, зависящий от глубины инвазии окружающих тканей, следует определять при компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Удалению подлежат все некротизированные ткани. Вместе с тем необходимо щадить окружающие структуры, особенно орган зрения.

Оперативное вмешательство может осложняться бактериальной инфекцией, в частности менингитом. Чтобы избежать этого, рекомендуется назначить антибиотики широкого спектра, совместимые с амфотерицином в плане возникновения токсических эффектов.

После радикальной операции и излечения инвазивного синусита может потребоваться пластическая операция на лице, нёбе или глазнице.

## В44.7 Диссеминированный аспергиллез

### *Показания к терапии:*

- 1) обнаружение *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и посеве материала из очагов поражения;
- 2) данные рентгенографии или томографии, соответствующие признакам инвазивного микоза.

При диссеминации в головной мозг с возникновением абсцессов хирургическое вмешательство позволяет удалить пораженные ткани, поскольку системные антимикотики плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Для дренирования абсцесса мозга в настоящее время используются стереотаксические методики, применяется и открытый дренаж.

Все же системная противогрибковая терапия должна назначаться во всех случаях абсцесса мозга. Предпочтительно назначение липосомального амфотерицина в максимально возможных дозах (до 10-15 мг/кг в сутки). В отдельных сообщениях упоминается об эффективности интратекального введения амфотерицина, а также итраконазола и комбинаций итраконазола и амфотерицина при менингите и абсцессе мозга. Прогноз даже при активной и рано начатой терапии аспергиллеза ЦНС, как правило, плохой. Для лечения

эпидуральных абсцессов также применяются хирургическое дренирование и системная терапия.

При аспергиллезном остеомиелите назначают амфотерицин в дозе 1,0 мг/кг в сутки, при этом зачастую необходимо хирургическое вмешательство для удаления очагов некроза. С целью долговременной терапии назначают итраконазол в дозе 400 мг/сут.

При диссеминации в кожу также назначают амфотерицин в дозе 1,0 мг/кг в сутки. Хирургическое удаление некротического очага рекомендуется предпринимать уже по выходе из периода нейтропении.

Плохое распределение системных антимикотиков во внутреннюю среду глаза осложняет лечение аспергиллезного эндофтальмита. Предпочтительно интравитреальное назначение амфотерицина: инъекции в стекловидное тело в дозе 5-10 мкг. Далее назначают субконъюнктивальные инъекции амфотерицина. Предпринимается также витрэктомия pars plana с последующим орошением амфотерицином. Хирургическое вмешательство выполняют и при абсцессах склеры.

Лечение аспергиллезного эндокардита основано на раннем хирургическом вмешательстве, заключающемся в замене клапана. Оперативное лечение тем более необходимо, когда налицо признаки сердечной недостаточности или определяются крупные вегетации. За 1-2 нед до операции назначается амфотерицин в дозе 1,0 мг/кг в сутки. После операции желательно продолжить назначение амфотерицина в течение еще 2-3 мес. При перикардите системную терапию сочетают с дренажом полости перикарда, включая, по возможности, перикардэктомию.

При аспергиллезе почек также назначают системные антимикотики. Абсцессы почек и аспергиллема лоханок являются показаниями к хирургическому вмешательству, направленному на удаление этих образований. Местное орошение амфотерицином используется при аспергиллезе мочевого пузыря и восходящей инфекции.

Для эффективного лечения аспергиллезного перитонита, осложняющего перитонеальный диализ, необходимо удаление диализного катетера. Затем проводят системную противогрибковую терапию, иногда используют также внутрибрюшинное введение амфотерицина.

## В 44.8 Другие формы аспергиллеза

Аспергиллез наружного слухового прохода зачастую требует хирургической обработки очага поражения. В наружной терапии используют различные антисептики, в том числе мази или растворы клотримазола и нистатина, борную кислоту. Системная терапия показана только при инвазивном отите и сочетается с хирургическим лечением.

При поражении роговицы (аспергиллезный кератит) применяются различные методы наружной терапии, включая наложение глазных пленок, с 0,5%

амфотерицином, глазные капли амфотерицина, ванночки, глазные капли на-тамицина («пимафуцин»), растворы и мази экстемпорального приготовления, содержащие амфотерицин, нистатин или клотримазол. Эффективность и необходимость системной терапии мало изучены. Хирургическое вмешательство показано в случае прогрессирования на фоне местной терапии или при угрозе перфорации. Оперативные методы включают выскабливание, пластинчатую кератотомию и подсадку роговицы.

## В45 КРИПТОКОККОЗ

Криптококкоз — инфекционное заболевание, вызываемое грибом *Cryptococcus neoformans*.

### **Показания к терапии:**

- 1) обнаружение *C. neoformans* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очага поражения, крови;
- 2) обнаружение антигена *C. neoformans* в спинномозговой жидкости или крови.

В лечении криптококкоза используются современные системные антимикотики. За рубежом разработаны специальные схемы лечения разных форм криптококкоза отдельно для больных СПИДом и для прочих пациентов. Наиболее широко используются флуконазол и амфотерицин В, за рубежом применяют также флуцитозин (табл. 6-10).

Больные легочной формой криптококкоза с минимальными или умеренными клиническими проявлениями вне СПИДа обычно выздоравливают сами без лечения. Обычно выздоровление отмечается при наличии единичных узелковых изменений в легких. Больные должны пройти тщательное обследование на наличие других форм криптококкоза, желательно исследование иммунного статуса. Показано наблюдение больных в течение по крайней мере 1 года с периодичностью 1 раз в 2-3 мес. Предложены следующие критерии ведения больных легочной формой у иммунокомпетентных лиц без противогрибковой терапии: 1) отсутствие внелегочных очагов; 2) отрицательные культуры из ликвора, крови, мочи, костного мозга и секрета простаты; 3) отрицательные пробы на антиген возбудителя в ликворе (в сыворотке допускаются низкие или падающие титры); 4) очаг в легких небольших или сокращающихся размеров.

Назначение противогрибковых препаратов показано, в частности, тем пациентам, у которых даже незначительные симптомы заболевания сохраняются дольше 2-3 нед. В настоящее время наличие пероральных форм антимикотиков позволяет лечить таких больных, не прибегая к амфотерицину В. Назначают флуконазол по 200-400 мг/сут до исчезновения всех проявлений заболевания. Образование криптококкомы легкого, в частности, обусловленной *C. neoformans var. gattii*, плохо поддается противогрибковой терапии. Излечение наступает после хирургического удаления данного образования.

У больных СПИДом и иммунодефицитами прогноз для не леченной легочной формы криптококкоза плохой. Необходима противогрибковая терапия, даже если состояние больного удовлетворяет всем перечисленным выше требованиям.

Назначают флуконазол по 200-400 мг/сут, лечение ведут в режиме поддерживающей терапии, то есть нередко пожизненно.

Тяжелые формы криптококкоза легких, с прогрессирующей одышкой и развитаем дыхательной недостаточности, требуют иного подхода. Больным назначают схемы терапии, аналогичные таковым при криптококковом менингите. Вначале используется амфотерицин В, причем за рубежом нередко в сочетании с флуцитозином, а затем — флуконазол.

Таблица 6-10

**Схемы терапии различных форм криптококкоза**

Клиническая форма	Больные с иммунодефицитом	Прочие больные
Легочная форма с умеренными симптомами В45.0	Флуконазол 200-400 мг/сут постоянно	Флуконазол 200-400 мг/сут в течение 6-12 мес
Легочная форма тяжелого течения В45.0	Как при криптококковом менингите	Как при криптококковом менингите
Криптококковый менингит В45.1	<b>Фаза индукции ремиссии (2 нед)</b> Амфотерицин В 0,7-1,0 мг/кг в сутки, в сочетании с флуцитозином по 100 мг/кг в сутки, в течение 2 нед	<b>Фаза индукции ремиссии (2 нед)</b> Амфотерицин В 0,3-0,7 мг/кг в сутки, в сочетании с флуцитозином по 100 мг/кг в сутки, в течение 2 нед
	<b>Фаза консолидации (10 нед)</b> Флуконазол по 400 мг/сут	<b>Фаза консолидации (10 нед)</b> Флуконазол по 400 мг/сут
	<b>Поддерживающая терапия</b> Флуконазол 200-400 мг/сут постоянно	
Другие формы диссеминированного криптококкоза В45.2,3,7	Как при криптококковом менингите	Флуконазол по 400-800 мг/сут в течение 2-6 мес

Без лечения большинство больных криптококковым менингитом умирает в течение 3 лет, причем более 70% — в первые 3 мес. с момента установления диагноза.

В лечении больных криптококкозом ЦНС вне СПИДа отсутствуют какие-либо четкие рекомендации. Обычно лечение проводят амфотерицином (0,3-0,5 мг/кг в сутки) в течение 6-10 нед, сочетая его с флуцитозином (100-150 мг/кг×сут) или амфотерицином в дозе 0,5-0,7 мг/кг в сутки в режиме монотерапии. При угрожающем состоянии больного дозу амфотерицина наращивают по быстрой схеме. Если в течение 3 нед комбинированной терапии улучшения не наступает, дозу амфотерицина повышают до 1,0 мг/кг в сутки. Сочетание амфотерицина и флуцитозина не только позволяет снизить побоч-

ные и токсические эффекты лечения, но и приводит к скорейшей стерилизации спинномозговой жидкости. Признаки, свидетельствующие о плохом прогнозе, заставляют продлевать лечение.

В настоящее время получила распространение схема терапии криптококкового менингита с чередованием препарата в так называемых фазах индукции и консолидации ремиссии. Фаза индукции (продолжительностью 2 нед), включает назначение амфотерицина в дозе 0,5-0,7 мг/кг в сутки в сочетании с флуцитозином по 100 мг/кг×сут. Затем, по наступлении клинического улучшения, лечение переходит в фазу консолидации. При этом назначают флуконазол по 400-800 мг/сут в течение 3-6 мес., в зависимости от эффективности лечения и динамики состояния больного.

Отмена противогрибковой терапии проводится после улучшения состояния больного и повторных люмбальных пункций с отрицательными результатами микроскопии, культурального или иммунологического исследований. Наблюдение ведется ежемесячно в течение 3 мес. после окончания лечения, а затем на 6 мес и далее ежегодно.

У больных СПИД лечение начинают с комбинированной терапии большими дозами. Амфотерицин в дозе 0,7-1,0 мг/кг в сутки сочетают с флуцитозином, по 100 мг/кг в сутки в течение 2 нед. Затем переходят к схеме консолидации ремиссии с использованием флуконазола по 400 мг/сут в течение 8-10 нед. Если после 2 нед лечения повышенными дозами амфотерицина улучшения не наступает или состояние больного ухудшается в фазе консолидации, лечение амфотерицином продлевают. Как правило, амфотерицин в настоящее время не назначают дольше, чем в течение 6 мес. Процент рецидивов после лечения больных криптококкозом и СПИДе остается очень высоким. Поэтому к стадиям индукции и консолидации ремиссии при СПИДе добавляется третья стадия — супрессивная, или поддерживающая терапия. Продолжительность поддерживающей терапии включает, по крайней мере, все время иммунодефицитного состояния; нередко пожизненное лечение. В данной схеме используют флуконазол в дозе 200 мг/сут. Альтернативный подход заключается в назначении итраконазола в тех же дозах, однако эффективность данного препарата при криптококкозе изучена недостаточно и представляется меньшей, чем у флуконазола. Ранее использовали также амфотерицин, назначаемый 1 раз в неделю по 1,0 мг/кг в сутки.

Токсичность традиционной формы амфотерицина побудила к изучению его липидассоциированных препаратов при криптококковом менингите. В настоящее время изучается эффективность разных препаратов, в частности амбизома, при криптококкозе ЦНС.

Часть больных криптококковым менингитом на фоне СПИДа при отсутствии тяжелых проявлений и без нарушений сознания может получать лечение только флуконазолом по 400 мг/сут или его сочетанием с флуцитозином



(150 мг/кг в сутки). Лечение ведут в течение 2-3 мес., а затем переходят к поддерживающей терапии.

В настоящее время активно изучается возможность иммунокорректирующей терапии при криптококкозе на фоне иммунодефицита, в частности назначение IFN $\gamma$  в подкожных инъекциях.

Повышение внутричерепного давления существенно отягощает прогноз криптококкового менингита, зачастую приводя к ухудшению при начатой противогрибковой терапии. Ведение пациентов с повышенным внутричерепным давлением (более 20 мм вод. ст.) также может потребовать разного подхода у больных СПИДом и иммунокомпетентных лиц. Общим подходом является проведение люмбальных пункций, удаление значительного количества цереброспинальной жидкости (20-30 мл), иногда при необходимости — постановка клапанного люмбального дренажа. Вентрикулоперитонеальные шунты устанавливаются при сообщающейся гидроцефалии. Больным с криптококковыми очагами — абсцессами в головном мозге изредка выполняется оперативное вмешательство. При этом как до, так и после хирургической операции проводится обязательное противогрибковое лечение в течение 2 нед. При выраженном отеке к противогрибковой терапии добавляют кортикостероиды. Интратекальное введение амфотерицина в настоящее время почти не практикуется.

Диссеминация в кожу также требует назначения системной противогрибковой терапии. В то же время при единичных очагах и отсутствии других признаков диссеминации нередко рекомендуется выжидательная тактика. У больных с иммунодефицитом и при СПИДе представляется целесообразным лечение пероральными антимикотиками из группы азолов, в частности флуконазолом. Данный препарат назначают по 400-600 мг/сут. Лечение ведут в течение 6-10 нед.

Эффективность лечения криптококкоза костей и других диссеминированных форм инфекции изучена мало. При криптококкозе костей нередко выполняют хирургическое вмешательство на фоне противогрибковой терапии амфотерицином. Лечение криптококкоза костей, суставов или сердца должно вестись дольше 6 мес. При СПИДе таким больным показана длительная поддерживающая терапия.

## В46. МУКОРОЗ

Мукороз — группа инфекционных заболеваний, обусловленных грибами-зигимицетами из порядка *Mucorales*.

### *Показания к терапии:*

- 1) обнаружение элементов *Mucorales* при микроскопии, гистологическом исследовании и посеве материала из очагов поражения;
- 2) данные рентгенографии или томографии, соответствующие признакам инвазивного микоза.

## В46.0 Мукороз легких

В лечении мукороза легких используют амфотерицин В, в дозах от 1,0 мг/кг в сутки в течение 8-10 нед, с возможным переходом на меньшие дозы после стабилизации состояния пациента.

Липосомальный амфотерицин назначают по 3-5 мг/кг/сут в течение 2-4 нед с последующим переходом на обычный амфотерицин. В качестве поддерживающей терапии никакие антимикотики других классов не используются. Как правило, при мукорозе легких нередко требуется хирургическое вмешательство с резекцией сегмента или доли легкого.

## В46.1 Риноцеребральный мукороз

Риноцеребральный мукороз может очень быстро привести к летальному исходу, несмотря на проводимое лечение. Поэтому залогом успешного лечения является своевременная, то есть самая ранняя диагностика заболевания на той стадии, когда некротический процесс не выходит за пределы околоносовых пазух.

Поскольку заболевание чаще развивается у лиц с существующими тяжелыми состояниями, эффективная терапия требует устранения всех предрасполагающих факторов, прежде всего нейтропении и кетоацидоза. При мукорозе требуются коррекция уровня сахара крови, водно-электролитного равновесия, отмена дефероксамина. При нейтропении снижают дозы или отменяют, если это возможно, цитостатики и кортикостероидные гормоны. Некоторые авторы считают оправданным назначение колониестимулирующих факторов (Г-КСФ, ГМ-КСФ).

С момента установления диагноза начинают системное лечение амфотерицином В. Парентеральный раствор амфотерицина назначают в дозе не меньшей, чем 1,0 мг/кг в сутки. При мукорозе суточные дозы могут достигать 1,5 мг/кг. Дозу амфотерицина наращивают по быстрой схеме, соблюдая необходимые предосторожности. В комбинации амфотерицина с флуцитозином обычно нет необходимости.

При отсутствии эффекта от лечения, развитии побочных и токсических явлений или почечной недостаточности рекомендуется заменить обычный парентеральный раствор одной из липидассоциированных форм амфотерицина. На сегодня есть сообщения об успешном лечении острого инвазивного синусита каждой из существующих липидассоциированных форм амфотерицина. Общая для этих форм суточная доза составляет 3-6 мг/кг.

Лечение амфотерицином проводят до разрешения или значительного улучшения в клинической картине. Продолжительность активной терапии амфотерицином не должна быть меньше 2 нед. После того как значительное улучшение достигнуто, дозу амфотерицина можно снизить вдвое (до 0,5-0,6 мг/кг обычного раствора в сутки) или назначить обычную дозу через день. Общая продолжительность лечения занимает в среднем 8-10 нед, курсовая доза составляет от 2 до 4 г амфотерицина.

Радикальное хирургическое вмешательство, позволяющее удалить все некротизированные ткани, требуется в большинстве случаев инвазивного синусита, особенно при риноцеребральном мукоорозе. Следует помнить, что хирургическое вмешательство возможно не всегда. Его не предпринимают при нейтропении из-за риска кровотечения и других осложнений. Операцию выполняют как можно раньше, но при уже начатом лечении амфотерицином и коррекции предрасполагающих состояний.

Объем операции, зависящий от глубины инвазии окружающих тканей, следует определять при компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Удалению подлежат все некротизированные ткани. Вместе с тем следует щадить окружающие структуры, особенно орган зрения.

Оперативное вмешательство может осложняться бактериальной инфекцией, в частности менингитом. Чтобы избежать этого, рекомендуется назначить антибиотики широкого спектра, совместимые с амфотерицином в плане возникновения токсических эффектов.

После радикальной операции и излечения риноцеребрального мукоороза может потребоваться пластическая операция на лице, нёбе или глазнице. Рядом авторов отмечен положительный эффект от применения гипербарической оксигенации.

Выживаемость больных во многом зависит от предрасполагающего состояния и времени (стадии болезни), когда было начато лечение. У пациентов с тяжелой нейтропенией, выраженным декомпенсированным диабетом и кетоацидозом, больных СПИДом даже при рано начатом комплексном лечении риноцеребрального мукоороза редко удается вылечить. В этих случаях умирает до 90% больных.

Ранняя диагностика, своевременное начатое лечение, коррекция предрасполагающих состояний, радикальная операция и использование липидассоциированных форм амфотерицина позволяют добиться 70-80% выживаемости.

Опыт лечения гастроинтестинального мукоороза ограничен.

В лечении первичной кожной формы основным является иссечение некротического очага.

## **В47 МИЦЕТОМА**

Эумицетома (эумикотическая мицетома) — хроническая грибковая инфекция кожи, подкожной ткани и костей, характеризующаяся гнойным воспалением с образованием свищевых ходов. Гной содержит характерные для мицетомы зерна — скопления возбудителя. Эумицетому, вызванную грибами, следует отличать от актиномицетомы, обусловленной бактериями-актиномицетами. Мицетома служит общим названием для этих инфекций с характерной клинической картиной.

### ***Показания к терапии:***

- 1) наличие клинических признаков;
- 2) обнаружение элементов гриба при микроскопии патологического материала и/или выделение культуры.

## В47.0 Истинная мицетома

Лечение эумицетома до настоящего времени является очень трудной задачей. Без хирургического вмешательства противогрибковая терапия, как правило, неэффективна. Успех своевременного хирургического лечения во многом обуславливается медленным прогрессирующим эумицетомы. При поражении костей единственным радикальным способом признается ампутация с полным удалением всех пораженных тканей. При локализации в области головы и шеи, когда хирургическое вмешательство невозможно, прогноз заболевания крайне плохой.

Из противогрибковых средств в лечении эумицетома использовали кетоконазол (400 мг/сут в течение 9-12 мес.) и итраконазол (200-400 мг/сут). Несмотря на неоднократные сообщения об эффективности монотерапии или сочетания с хирургическим лечением азольных антимикотиков, опыт их использования изучен мало. Назначение амфотерицина оказалось эффективным в нескольких случаях мицетома, обусловленных *M. mycetomatis* и *E. jeanselmei*. Вид *P. boydii* устойчив к амфотерицину.

## В47.1 Актиномицетома

В лечении актиномицетома с успехом используются антибиотики. Стрептомицин назначают внутримышечно по 1000 мг/сут, как правило в сочетании с триметоприм-сульфаметоксазолом («бисептол», по 4 таблетки в день). Через месяц с начала лечения интервал между дозировками увеличивают до 2 суток. *Actinomyces madurae* и *Streptomyces somaliensis* устойчивы к «бисептолу», и для лечения этих инфекций рекомендуется сочетание с дапсоном (200 мг/сут) или рифампицином (600 мг/сут). В лечении актиномицетома, обусловленной *Nocardia spp.*, используют также «бисептол», однако есть сведения об эффективности цефотаксима и амоксицилина. Курс терапии актиномицетома занимает в среднем около 9 мес. Лечение ведется до разрешения отека и закрытия свищевых ходов, а затем еще в течение такого же срока.

## В48 ДРУГИЕ МИКОЗЫ, НЕ КЛАССИФИЦИРОВАННЫЕ В ПРОЧИХ РУБРИКАХ

### В48.0 Болезнь Лобо

Болезнь Лобо — редкое инфекционное заболевание кожи и подкожных тканей, вызываемое грибом *Lacazia loboi*.

#### Показания к терапии:

- 1) клинические признаки, эпидемиологический анамнез;
- 2) типичная гистопатологическая картина из очага поражения.

Противогрибковые препараты для лечения болезни Лобо не используются. В то же время опыт лечения болезни Лобо весьма ограничен как в целом, так и в отношении современных антимикотиков. Единственным эффективным методом лечения признается хирургическое иссечение очагов. Однако и после него нельзя исключить возможности рецидива.

## В48.1 Риноспоридиоз

Риноспоридиоз — хроническое инфекционное заболевание слизистых оболочек, кожи и подкожных тканей, обусловленное *Rhinosporidium seeberi*.

### **Показания к терапии:**

- 1) клинические признаки;
- 2) типичная гистопатологическая картина из очага поражения.

Единственным эффективным методом лечения риноспоридиоза является удаление очага. При этом, как правило, проводится электрокоагуляция полипов. Рецидивы заболевания после удаления полипов происходят примерно в 10% случаев. Помимо коагуляции для удаления очагов применяются хирургическое иссечение (с коагулизацией или без нее) и криотерапия.

Отдельные сообщения об эффективном химиотерапевтическом лечении риноспоридиоза, в частности дапсоном, нуждаются в подтверждении новыми исследованиями.

## В48.2 Псевдаллешериоз

Псевдаллешериоз (сцедоспориоз) — оппортунистическое инфекционное заболевание, обусловленное грибом *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*).

### **Показание к терапии:**

обнаружение *P. boydii* при микроскопии, гистологическом исследовании и посеве материала из очагов поражения.

Препаратом выбора в лечении данной инфекции считается флуконазол. Его назначают в максимальных дозах 800-1200 мг. Возможно также назначение итраконазола по 400-600 мг.

## В48.4 Пенициллиоз эндемический

Пенициллиоз эндемический — инфекционное заболевание, вызываемое диморфным грибом *Penicillium marneffeii*.

### **Показание к терапии:**

обнаружение *P. marneffeii* при микроскопии, гистологическом исследовании и посеве материала из очагов поражения;

Препаратами выбора в лечении пенициллиоза являются амфотерицин В и итраконазол.

Как правило, лечение начинают с назначения амфотерицина в дозе 0,6 мг/кг в сутки. Через 2 нед или исходно, при изначально стабильном состоянии больного, переходят к назначению итраконазола по 400 мг/сут в течение 10 нед. Как правило, больным СПИДом показана пожизненная вторичная противорецидивная профилактика итраконазолом в дозе 200 мг/сут.

## Приложение 1

### Указатель синонимов противогрибковых средств

В данном указателе представлены противогрибковые препараты, в настоящее время поставляющиеся в РФ или производящиеся в России. Каждому действующему веществу (международное название) соответствует одно или несколько торговых названий, зарегистрированных в России.

Действующее вещество	Торговые названия препаратов	
	системного действия	местного действия
Амфотерицин В	Амфотерицин В для внутривенного введения Фунгизон Амбизом*	Амфотерицина В мазь
Нистатин		Нистатин Макмирор комплекс** Тержинан** Полижинакс**
Леворин		Леворина порошок, таблетки Левориновая мазь
Натамицин		Пимафуцин Пимафукорт**
Бифоназол		Микоспор Микоспор пудра Микоспор гель Микоспор набор для лечения ногтей** Бифосин Бифоспор
Изоконазол		Травоген Гино-травоген овулум Травокорт**
Итраконазол	Орунгал	
Кетоконазол	Низорал Кетоконазол Ороназол	Низорал Микозорал Кето-плюс**
Клотримазол		Антифунгол Имидил Кандибене Кандид Кандид-В6 Кандид Б** Канестен Канизон Клотримазол Клотримазол-Акри Тридерм** Фактодин Фунгинал Фунгинал В

Действующее вещество	Торговые названия препаратов	
	системного действия	местного действия
Оксиконазол		Мифунгар крем
Омоконазол		Микогал
Флуконазол	Дифлюкан Веро-флуконазол Дифлазон Медофлюкон Микомакс Микосист Микофлюкан Флузол Флукозан Флукомицид СЕДИКО Флуконазол Флукорал Флукорик Флусенил Флюкостат Флюмикон Форкан Фунголон Цискан	
Эконазол		Гино-певарил Ифенек Экалин Экодакс
Тербинафин	Ламизил Бинафин Онихон Тербизил Тербинокс Термикон Экзифин	Ламизил Ламизил дермгель Бинафин Микотербин Тербизил Тербинокс Тербифин Термикон Фунготербин Экзифин
Нафтифин		Экзодерил
Гризеофульвин	Гризеофульвин Гризеофульвина таблетки	
Циклопирокс		Батрафен Дафнеджин
Аморолфин		Лоцерил
Хлорнитрофенол		Нитрофунгин

\* Амфотерицин В липосомальный

\*\* Препараты сложного состава

## Приложение 2

### Указатель лекарственных форм противогрибковых средств

В данном указателе представлены лекарственные формы противогрибковых препаратов, в настоящее время поставляющиеся в РФ или производящиеся в России.

Лекарственная форма	Доза	Торговые названия препаратов
<i>Препараты системного действия</i>		
Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций	100 ЕД/мл	Амфотерицин В Фунгизон
	0,2 мг/мл	Амбизом
Раствор для внутривенного введения	2 мг/мл	Дифлюкан Дифлазон Микомакс Микосист Микофлюкан Флукозан Флуконазол Флюкостат Форкан
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь	10 мг/мл	Дифлюкан
	40 мг/мл	Дифлюкан
Раствор для приема внутрь	10 мг/мл	Орунгал
Сироп	5 мг/мл	Микомакс
Таблетки	125 мг	Гризеофульвин
	125 мг	Ламизил Бинафин Онихон Тербизил
	250 мг	Ламизил Бинафин Онихон Тербизил Тербинокс Термикон Экзифин
Капсулы	50 мг	Дифлюкан Веро-флуконазол Дифлазон Медофлюкон Микомакс Микосист Микофлюкан Флузол Флусенил Флюкостат Флюмикон Форкан Фунголон Цискан



Лекарственная форма	Доза	Торговые названия препаратов
<i>Препараты системного действия</i>		
	100 мг	Орунгал
	150 мг	Дифлюкан Веро-флуконазол Дифлазон Медофлюкон Микомакс Микосист Микофлюкан Флузол Флукозан Флукомицид СЕДИКО Флуконазол Флукорал Флусенил Флюкостат Флюмикон Форкан Цискан
Капсулы	200 мг	Дифлазон Медофлюкон Микомакс Флукорик Форкан Цискан
	200 мг	Низорал Кетоконазол Ороназол
<i>Препараты местного действия</i>		
Крем	1%	Антифунгол Батрафен Бинафин Бифосин Бифоспор Имидил Ифенек Кандибене Кандид Кандид-Б** Канестен Канизон Клотримазол Ламизил Микоспор Мифунгар крем Пимафукурт*** Тербизил Тербинокс Тербифин Травоген Травокорт**

Лекарственная форма	Доза	Торговые названия препаратов
<i>Препараты местного действия</i>		
Крем	1%	Тридерм*** Фактодин Фунгинал Фунготербин Экалин Экзифин Экзодерил Экодакс
	2%	Низорал Пимафуцин
	1%	Клотримазол-Акри Микоспор Микотербин Пимафукорт*** Тридерм***
Мазь	2%	Микозолон** Микозорал
	500 000 ЕД/г	Левориновая мазь
	100 000 ЕД/г	Нистатиновая мазь
	30 000 ЕД/г	Амфотерицина В мазь
Гель	1%	Ламизил дермгель
Раствор	1%	Бифосин Ифенек Кандибене Канизон Клотримазол Микоспор Нитрофунгин Экзодерил
	1%	Кандид
Спрей/аэрозоль	1%	Ламизил Тербифин Термикон Экалин
Спрей-пудра	0,16%	Дактарин
Порошок/пудра	1%	Бифосин Ифенек Кандид Канизон Микоспор
	2%	Кето-плюс* Микозорал Низорал
Лак для ногтей	8%	Батрафен
Лак для ногтей	5%	Лоцерил
Набор для лечения ногтей/паста	1%	Микоспор
Раствор для обработки полости рта	1%	Кандид

Лекарственная форма	Доза	Торговые названия препаратов
<i>Препараты местного действия</i>		
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь	400 000 ЕД	Леворина порошок
Таблетки, покрытые оболочкой	250-500 000 ЕД	Нистатин Леворина таблетки
Таблетки, покрытые оболочкой	100 мг	Пимафуцин
Таблетки защечные	500 000 ЕД	Леворина таблетки защечные
Крем вагинальный	40 000 ЕД	Макмирор комплекс*
Крем вагинальный	1%	Дафнеджин Клотримазол
Крем вагинальный	2%	Антифунгол Фунгинал В
Суппозитории вагинальные	250 000 ЕД	Леворина таблетки вагинальные Нистатина суппозитории вагинальные
Суппозитории вагинальные	50 мг	Гино-певарил
Суппозитории вагинальные	100 мг	Гинезол 7 Дафнеджин Имидил Кандибене Кандид-В6 Канизон Клотримазол Клотримазол-Акри Пимафуцин Фунгинал В
Суппозитории вагинальные	150 мг	Гино-певарил Ифенек Микогал Экалин
Суппозитории вагинальные	200 мг	Имидил Кандибене
Суппозитории вагинальные	300 мг	Микогал
Суппозитории вагинальные	500 мг	Антифунгол Имидил
Суппозитории вагинальные	600 мг	Гино-травоген овулум
Суппозитории вагинальные	900 мг	Микогал
Суппозитории вагинальные сложного состава		Клион-Д 100* Макмирор комплекс* Нео-Пенотран* Полижинакс* Тержинан***
Суппозитории ректальные	250-500 000 ЕД	С нистатином свечи

\* Препарат сложного состава, содержит антисептик/антибиотик

\*\* Препарат сложного состава, содержит кортикостероиды

\*\*\* Препарат сложного состава, содержит кортикостероиды и антисептик/антибиотик

## Литература

1. Антонов В. Б., Яробкова Н. Д. Варианты кандидасепсиса и их лечение // Вестник дерматологии и венерологии. — 1994. — № 2. — С. 8-9.
2. Белобородов В. Б. Этиотропная терапия грибковых менингитов// Consilium medicum. — 2002. — Т. 4. — № 1. — С. 38-42.
3. Богуш П. Г., Важбин Л. Б., Лещенко В. М. Орунгал в терапии грибковых заболеваний // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2000. — № 3. — С. 40-43.
4. Бурова С.А. Противогрибковые препараты в комплексном лечении глубоких микозов // Клиническая фармакология и терапия. — 1994 — № 1 — С. 82-83.
5. Бурова С.А., Бирюкова Н. Н. Применение дифлюкана в микологии // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1994. — № 2. — С. 25-27.
6. Васильева Н. В., Выборнова И. В., Елинов Н. П. «Чувствительность *Candida species* к флуконазолу и некоторым его дженерикам в испытаниях *in vitro*» //Проблемы медицинской микологии. — 2003.— Т. 4. — № 2.
7. Елинов Н. П., Митрофанов В. С., Черномятова Р. М. Аспергиллезная инфекция; подходы к ее диагностике и лечению //Проблемы медицинской микологии. — 2001. — Т.4. — № 1. — С. 4-17.
8. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Гельфанд Е.Б., Лысенко Г.В. Нозокомиальная грибковая инфекция в хирургии и интенсивной терапии: состояние проблемы// Consilium medicum. — 2001. — Т. 3. — № 11. — С. 23-28.
9. Иванов О. Л., Новоселов В. С., Солнцева Н. А., Смирнов К. В. Орунгал в лечении онихомикозов: отдаленные результаты пульс-терапии. Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2000. — № 4. — С. 51-53.
10. Караев З. О., Гяургиева О. Х., Соболев А. В. и др. Диагностика и лечение микотических осложнений у ВИЧ-инфицированных лиц // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1994. — № 2. — С. 22-23.
11. Кубанова А. А., Потеекаев Н. С., Потеекаев Н. Н. Руководство по практической микологии. М, 2001.
12. Мешковский А.П. «Место дженериков в лекарственном обеспечении»// Фарматека. — 2003. — № 3. — С. 103-108.
13. Митрофанов В. С. Системные антифунгальные препараты. Проблемы медицинской микологии. — 2001. — Т. 3. — № 2. — С. 6-14.
14. Практические рекомендации по лечению кандидоза. //Проблемы медицинской микологии. — 2001. — Т. 3.— № 3. — С. 7-12.
15. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии/ Под ред. Страчунского Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С.Н. — М.: 2002.
16. Прилепская В. Н., Анкирская А. С., Байрамова Г. Р., Муравьева В. В. Вагинальный кандидоз. — М, 1997.
17. Птушкин В. В. Лечение фебрильной нейтропении // Русский медицинский журнал. — Том. 9. — № 22. — С.1013-1017.
18. Родионов А. Н. Грибковые заболевания кожи. — СПб.: Питер, 1998.
19. Рукавишников В. М., Суколин Г. И., Куклин В. Т. Лечение и профилактика микозов стоп. — Казань, 1994.
20. Самсыгина Г. А. Эффективность различных препаратов флуконазола при лечении кожно-слизистого кандидоза у детей первых недель жизни// Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. — 2001–2002. — Том 1. — № 1.
21. Сергеев А. Ю. Грибковые заболевания ногтей. М.: Медицина для всех — Национальная академия микологии. 2001.

22. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. — Руководство для врачей. М.: БИ-НОМ-Пресс, 2003.
23. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. — М.: Триада-Х. 2000.
24. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей. М.: Гэотар медицина, 1998.
25. Скрипкин Ю. К., Суколин Г. И. Принципы лечения больных микозами стоп// Вестник дерматологии. — 1996. — Т. 6. — С. 61-63
26. Степанова Ж. В. Грибковые заболевания. М.: Крон-Пресс, 1996.
27. Успехи медицинской микологии /Под ред. Сергеева Ю. В. — М.: Национальная академия микологии, 2003. — Т. 1-2.
28. Яковлева Т. А., Климова Е. А., Климова А. А. Определение активности дифлюкана и его аналогов в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Там же, Т. 2. — С. 95-97.
29. Ablordeppey S.Y., Fan P., Ablordeppey J.H., Mardenborough L. Systemic antifungal agents against AIDS-related opportunistic infections: current status and emerging drugs in development // Curr. Med. Chem. — 1999. — Vol.6. — P.1151-1195.
30. Albengres E., Le Louet H., Tillement J.P. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. Drug Saf. — 1998. — Vol.18. — P.83-97.
31. Alexander B.D., Perfect J.R. Antifungal resistance trends towards the year 2000. Implications for therapy and new approaches. Drugs. — 1997. — Vol.54. — P.657-678.
32. Amichai B., Grunwald M.H. Adverse drug reactions of the new oral antifungal agents-terbinafine, fluconazole, and itraconazole// Int. J. Dermatol. — 1998 — Vol.37. — P.410-415.
33. Andriole V.T. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal therapy// Int. J. Antimicrob. Agents. — 2000. — Vol.16. — P.317-321.
34. Aoun M. Standard antifungal therapy in neutropenic patients// Int. J. Antimicrob. Agents. — 2000. — Vol.16. — P.143-145.
35. Arikan S., Rex J.H. Lipid-based antifungal agents: current status// Curr. Pharm. Des. — 2001. — Vol.7. — P.393-415.
36. Fungal infection in the intensive care unit / Eds. R.A. Barnes, D.W. Warnock. D. W. Norwell. D. W. Kluwer Academic, 2002. 198 p..
37. Barrett-Bee K., Dixon G. Ergosterol biosynthesis inhibition: a target for antifungal agents// Acta Biochim. Pol. D. W. D. W. — 1995. — Vol.42. — P.465-479.
38. Bickers D.R. Antifungal therapy: potential interactions with other classes of drugs// J. Am. Acad. Dermatol. — 1994. — Vol.31. — P.87-90.
39. Bohme A., Karthaus M. Systemic fungal infections in patients with hematologic malignancies: indications and limitations of the antifungal armamentarium// Chemotherapy. — 1999. — Vol.45. — P.315-324.
40. Bohme A., Karthaus M., Hoelzer D. Antifungal prophylaxis in neutropenic patients with hematologic malignancies// Antibiot Chemother. — 2000. — Vol.50. — P.69-78.
41. Borowski E. Novel approaches in the rational design of antifungal agents of low toxicity// Farmaco. — 2000. — Vol.55. — P.206-208.
42. Budtz-Jorgensen E., Lombardi T. Antifungal therapy in the oral cavity// Periodontol. — 2000. — 1996. — Vol.10. — P.89-106.
43. Chiritescu M.M., Chiritescu M.E., Scher R.K. Newer systemic antifungal drugs for the treatment of onychomycosis// Clin. Podiatr. Med. Surg. — 1996. — Vol.13. — P.741-758.
44. Como J.A., Dismukes W.E. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy// N. Engl. J. Med. — 1994 — Vol.330. — P.263-272.
45. Cormican M.G., Pfaller M.A. Standardization of antifungal susceptibility testing// J. Antimicrob. Chemother. — 1996. — Vol.38. — P.561-578.

46. Cornely O.A., Ullmann A.J., Karthaus M. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies// *Blood*. — 2003. — Vol.101. — P.3365-3372.
47. Cowen L.E. Predicting the emergence of resistance to antifungal drugs// *FEMS Microbiol. Lett.* — 2001. — Vol.204. — P.1-7.
48. Crissey J.T, Lang H., Parish L.C. *Manual of medical mycology*// Cambridge: Blackwell Science, 1995. 263 p..
49. Cross J.T., Jr., Hickerson S.L., Yamauchi T. Antifungal drugs// *Pediatr. Rev.* — 1995 — Vol. 16. — P.123-129.
50. Cuenca-Estrella M., Rodriguez-Tudela J.L. Present status of the detection of antifungal resistance: the perspective from both sides of the ocean// *Clin. Microbiol. Infect.* — 2001. — Vol.7. — Suppl 2. — P.46-53.
51. De Backer M.D., Van Dijk P., Luyten W.H. Functional genomics approaches for the identification and validation of antifungal drug targets// *Am. J. Pharmacogenomics.* — 2002. — Vol.2. — P.113-27.
52. De Lucca A.J. Antifungal peptides: potential candidates for the treatment of fungal infections // *Expert Opin Investig Drugs.* — 2000. — Vol.9. — P.273-99.
53. De Lucca A.J., Walsh T.J. Antifungal peptides: novel therapeutic compounds against emerging pathogens// *Antimicrob Agents Chemother.* — 1999. — Vol.43. — P.1-11.
54. De Pauw B. Is there a need for new antifungal agents? // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2000. — Vol.6. — Suppl 2. — P.23-28.
55. De Pauw B.E. New antifungal agents and preparations// *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2000. — Vol.16. — P.147-150.
56. Debruyne D., Coquerel A. Pharmacokinetics of antifungal agents in onychomycoses// *Clin. Pharmacokinet.* — 2001. — Vol.40. — P.441-472.
57. DeMuri G.P., Hostetter M.K. Resistance to antifungal agents// *Pediatr. Clin. North Am.* — 1995. — Vol.42. — P.665-685.
58. Denning D.W. Echinocandins and pneumocandins-a new antifungal class with a novel mode of action// *J. Antimicrob Chemother.* — 1997. — Vol.40. — P.611-614.
59. Denning D.W. Echinocandins: a new class of antifungal// *J. Antimicrob Chemother.* — 2002. — Vol.49. — P.889-891.
60. Di Domenico B. Novel antifungal drugs// *Curr. Opin. Microbiol.* — 1999. — Vol.2. — P.509-515.
61. Dodds E.S., Drew R.H., Perfect J.R. Antifungal pharmacodynamics: review of the literature and clinical applications// *Pharmacotherapy.* — 2000. — Vol.20. — P.1335-1355.
62. Donnelly J.P. Febrile neutropenia: antifungal prophylaxis// *Int. J. Antimicrob Agents.* — 2000. — Vol.16. — P.127-130.
63. Dun E. Antifungal resistance in yeast vaginitis// *Yale J. Biol. Med.* — 1999. — Vol.72. — P.281-285.
64. *Cutaneous mycology.* / Ed. Elewski B. — 2nd Eed. — Malden: Blackwell Science, 1998.
65. Elewski B.E., Hay R.J. International summit on cutaneous antifungal therapy, focus on tinea capitis., — Boston, : Massachusetts, November 11-13, , 1994. *Pediatr Dermatol* 1996; 13:69-77.
66. Elphick H., Southern K. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis// *Cochrane Database Syst Rev.* — 2000. — CD002204.
67. Ernst E.J. Investigational antifungal agents// *Pharmacotherapy.* — 2001 — Vol. 21. — P.165S-174S.
68. Espinel-Ingroff A. Clinical relevance of antifungal resistance// *Infect. Dis. Clin. North Am.* — 1997 — Vol. 11. — P.929-944.
69. Espinel-Ingroff A. Problems of antifungal in vitro testing in *Aspergillus fumigatus*// *Contrib. Microbiol.* — 1999. — Vol.2. — P.139-148.
70. Espinel-Ingroff A., Barchiesi F., Hazen K.C., et al. Standardization of antifungal susceptibility testing and clinical relevance. // *Med. Mycol.* — 1998. — Vol.36. — Suppl 1. — P.68-78.

71. *Espinel-Ingroff A., Boyle K., Sheehan D.J.* In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: review of the literature// *Mycopathologia*. — 2001. — Vol.150. — P.101-15.
72. *Espinel-Ingroff A., Warnock D.W., Vazquez J.A., Arthington-Skaggs B.A.* In vitro antifungal susceptibility methods and clinical implications of antifungal resistance// *Med. Mycol.* — 2000. — Vol.38. — Suppl 1. — P.293-304.
73. *Evans E.G.* Resistance of *Candida* species to antifungal agents used in the treatment of onychomycosis: a review of current problems// *Br. J. Dermatol.* — 1999. — Vol.141. — Suppl 56. — P.33-35.
74. *Ferguson B.J.* What role do systemic corticosteroids, immunotherapy, and antifungal drugs play in the therapy of allergic fungal rhinosinusitis? // *Arch. Otolaryngol Head. Neck Surg.* — 1998. — Vol.124. — P.1174-1178.
75. *Finquelievich J.L., Odds F.C., Queiroz-Telles F., Wheat L.J.* New advances in antifungal treatment// *Med. Mycol.* — 2000. Vol.38. — Suppl 1. — P.317-322.
76. *Fishman J.A.* Summary: future directions in antifungal therapy// *Transpl. Infect. Dis.* — 2002. — Vol.4. — Suppl 3. — P.67-68.
77. *Friedlander S.F., Suarez S.* Pediatric antifungal therapy// *Dermatol. Clin.* — 1998. — Vol.16. — P.527-537.
78. *Gallis H.A.* Amphotericin B: a commentary on its role as an antifungal agent and as a comparative agent in clinical trials// *Clin. Infect. Dis.* — 1996. — Vol.22. — Suppl 2. — P.145-147.
79. *Gearhart M.O.* Worsening of liver function with fluconazole and review of azole antifungal hepatotoxicity// *Ann. Pharmacother.* — 1994. — Vol.28. — P.1177-1181.
80. *Georgopapadakou N.H., Walsh T.J.* Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies// *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol.40. — P.279-291.
81. *Ghannoum M.A.* Is antifungal susceptibility testing useful in guiding fluconazole therapy?// *Clin. Infect. Dis.* — 1996. — Vol.22. — Suppl 2. — P.161-165.
82. *Ghannoum M.A., Rice L.B.* Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance// *Clin. Microbiol. Rev.* — 1999. — Vol.12. — P.501-517.
83. *Gigolashvili T.* Update on antifungal therapy// *Cancer Pract.* — 1999. — Vol.7. — P.157-159.
84. *Glasmacher A., Molitor E., Mezger J., Marklein G.* Antifungal prophylaxis with itraconazole in neutropenic patients: pharmacological, microbiological and clinical aspects// *Mycoses.* — 1996. — Vol.39. — P.249-258.
85. *Goad L.J.* The effects of antifungal compounds on growth and sterol metabolism in plants and protozoa// *Biochem. Soc. Trans.* — 1994. — Vol.22. — P.629-635.
86. *Goldman R.C., Frost D.J., Capobianco J.O., Kadam S., Rasmussen R.R., et al.* Antifungal drug targets: *Candida* secreted aspartyl protease and fungal wall beta-glucan synthesis// *Infect. Agents Dis.* — 1995. — Vol.4. — P.228-247.
87. *Gotzsche P.C., Johansen H.K.* Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer// *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — CD000026.
88. *Gotzsche P.C., Johansen H.K.* Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer// *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000 — : CD000026.
89. *Graybill J.R.* Antifungal drugs and resistance// *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1995. — Vol.390. — P.217-234.
90. *Graybill J.R.* Is there a correlation between serum antifungal drug concentration and clinical outcome? // *J. Infect.* — 1994. — Vol.28. — Suppl 1. — P.17-24.

91. Graybill J.R. The future of antifungal therapy// Clin. Infect. Dis. — 1996. — 22 Suppl. 2. — P.166-178.
92. Graybill J.R., Tollemar J., Torres-Rodriguez J.M., et al. Antifungal compounds: controversies, queries and conclusions// Med. Mycol. — 2000. — Vol.38. — Suppl 1. — P.323-333.
93. Groll A.H., De Lucca A.J., Walsh T.J. Emerging targets for the development of novel antifungal therapeutics// Trends Microbiol. — 1998. — Vol.6. — P.117-124.
94. Groll A.H., Piscitelli S.C., Walsh T.J. Antifungal pharmacodynamics: concentration-effect relationships *in vitro* and *in vivo*// Pharmacotherapy. — 2001. — Vol.21. — P.133S-148S.
95. Groll A.H., Piscitelli S.C., Walsh T.J. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development// Adv. Pharmacol. — 1998. — Vol.44. — P.343-500.
96. Groll A.H., Walsh T.J. Antifungal chemotherapy: advances and perspectives// Swiss. Med. Wkly. — 2002. — Vol.132. — P.303-3 — 11.
97. Guarro J., Gams W., Pujol I., Gene J. Acremonium species: new emerging fungal opportunists-*in vitro* antifungal susceptibilities and review// Clin. Infect. Dis — 1997. — Vol. 25 — P.1222-12229.
98. Guarro J., Soler L., Rinaldi M.G. Pathogenicity and antifungal susceptibility of Chaetomium species// Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 14. — P.613-618.
99. Gubbins P.O., Bowman J.L., Penzak S.R. Antifungal prophylaxis to prevent invasive mycoses among bone marrow transplantation recipients// Pharmacotherapy. — 1998. — Vol. 18. — P.549-564.
100. Guo D.A., Mangla A.T., Zhou W., Lopez M., Jia Z., et al. Antifungal sterol biosynthesis inhibitors// Subcell Biochem. — 1997. — Vol. 28. — P.89-116.
101. Guo L.S. Amphotericin B colloidal dispersion: an improved antifungal therapy// Adv. Drug Deliv. Rev. — 2001. — Vol. 47. — P.149-63.
102. Gupta A.K., Daniel C.R. Factors that may affect the response of onychomycosis to oral antifungal therapy// Australas J. Dermatol. — 1998. — Vol. 39. — P.222-224.
103. Gupta A.K., Del Rosso J.Q. An evaluation of intermittent therapies used to treat onychomycosis and other dermatomycoses with the oral antifungal agents// Int. J. Dermatol. — 2000. — Vol. 39. — P.401-411.
104. Gupta A.K., Einarsen T.R., Summerbell R.C., Shear N.H. An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses// A North American perspective. Drugs. — 1998. — Vol. 55. — P.645-674.
105. Gupta A.K., Sauder D.N., Shear N.H. Antifungal agents: an overview// Part I. J. Am. Acad. Dermatol. — 1994. — Vol. 30. — P.677-98. — quiz 698-700.
106. Gupta A.K., Sauder D.N., Shear N.H. Antifungal agents: an overview// Part II. J. Am. Acad. Dermatol. — 1994. — Vol. 30. — P.911-933. — quiz 934-6.
107. Gupta A.K., Shear N.H. A risk-benefit assessment of the newer oral antifungal agents used to treat onychomycosis// Drug Saf. — 2000. — Vol. 22. — P.33-52.
108. Gupta A.K., Shear N.H. Safety review of the oral antifungal agents used to treat superficial mycoses// Int. J. Dermatol. — 1999. — Vol. 38. — Suppl 2. — P.40-52.
109. Gupta A.K., Shear N.H. The new oral antifungal agents for onychomycosis of the toenails// J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 1999. — Vol. 13. — P.1-13.
110. Gupte M., Kulkarni P., Ganguli B.N. Antifungal antibiotics// Appl. Microbiol. Biotechnol. — 2002. — Vol. 58. — P.46-57.
111. Gutierrez F., Wall P., Cohen J. An analysis of the trends in the use of antifungal drugs and fungal isolates in a UK University Hospital// J. Hosp. Infect. — 1995. — Vol. 31. — P.149-152.
112. Harkless G.E. Review: oral antifungal drugs promote cure of fungal infections of the foot// Evid Based Nurs. — 2002. — Vol. 5. — P.108.
113. Hay R.J. Antifungal drugs on the horizon// J. Am. Acad. Dermatol. — 1994. — Vol. 31. — P.82-86.



114. *Hay R.J.* Antifungal therapy of yeast infections// *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1994. — Vol. 31. — P.6-9.
115. *Hazen K.C.* Evaluation of in vitro susceptibility of dermatophytes to oral antifungal agents// *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2000. — Vol. 43:S. — P.125-129.
116. *Hoang A.* Caspofungin acetate: an antifungal agent// *Am. J. Health. Syst. Pharm.* — 2001. — Vol. 58. — P.1206-14. — quiz 1215-1217.
117. *Hoepflich P.D.* Antifungal chemotherapy// *Prog. Drug Res.* — 1995. — Vol. 44. — P.87-127.
118. *Hoffman H.L., Ernst E.J., Klepser M.E.* Novel triazole antifungal agents// *Expert Opin Investig. Drugs.* — 2000. — Vol. 9. — P.593-605.
119. *Hoffman H.L., Pfaller M.A.* In vitro antifungal susceptibility testing// *Pharmacotherapy.* — 2001. — Vol. 21. — P.111S-123S.
120. *Hossain M.A., Ghannoum M.A.* New investigational antifungal agents for treating invasive fungal infections// *Expert Opin Investig. Drugs.* — 2000. — Vol. 9. — P.1797-1813.
121. *Hudson M.M.* Antifungal resistance and over-the-counter availability in the UK: a current perspective// *J. Antimicrob. Chemother.* — 2001. — Vol. 48. — P.345-530.
122. *Isaacson R.E.* Genomics and the prospects for the discovery of new targets for antibacterial and antifungal agents// *Curr. Pharm. Des.* — 2002. — Vol.8. — P.1091-1098.
123. *Jacobs P.H., Nall L.* Antifungal drug therapy: a complete guide for the practitioner. — N.Y.: M. Dekker, 1990.
124. *Jain S., Sehgal V.N.* Itraconazole: an effective oral antifungal for onychomycosis// *Int. J. Dermatol.* — 2001. — Vol. 40. — P.1-5.
125. *Jain S., Sehgal V.N.* Terbinafine, a unique oral antifungal: current perceptions// *Int. J. Dermatol.* — 2000. — Vol. 39. — P.412-423.
126. *Jiang B., Bussey H., Roemer T.* Novel strategies in antifungal lead discovery// *Curr. Opin. Microbiol.* — 2002. — Vol. 5. — P.466-471.
127. *Johnson L.B., Kauffman C.A.* Voriconazole: a new triazole antifungal agent// *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 36. — P.630-637.
128. *Joish V.N., Armstrong E.P.* Which antifungal agent for onychomycosis? A pharmacoeconomic analysis// *Pharmacoeconomics.* — 2001. — Vol. 19. — P.983-1002.
129. *Kappe R.* Antifungal activity of the new azole UK-109, 496 (voriconazole) // *Mycoses.* — 1999. — Vol. 42. — Suppl 2. — P.83-86.
130. *Katz H.I.* Drug interactions of the newer oral antifungal agents// *Br. J. Dermatol.* — 1999. — Vol. 141. — Suppl 56. — P.26-32.
131. *Katz H.I., Gupta A.K.* Oral antifungal drug interactions// *Dermatol. Clin.* — 1997. — Vol. 15. — P.535-544.
132. *Kauffman C.A.* Role of azoles in antifungal therapy// *Clin. Infect. Dis.* — 1996. — 22 Suppl 2. — P.148-153.
133. *Kauffman C.A.* Systemic antifungal agents. What is in the pipeline? // *Drugs R. D.* — 1999. — Vol. 1. — P.153-9.
134. *Kauffman C.A., Carver P.L.* Antifungal agents in the 1990// *Current. status and future developments. Drugs.* — 1997. — Vol. 53. — P.539-549.
135. *Kauffman C.A., Carver P.L.* Use of azoles for systemic antifungal therapy// *Adv. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 39. — P.143-189.
136. *Kibbler C.C.* Antifungal prophylaxis with itraconazole oral solution in neutropenic patients// *Mycoses.* — 1999. — Vol. 42. — Suppl 2. — P.121-124.
137. *Kibbler C.C.* Empirical antifungal therapy in febrile neutropenic patients: current status// *Curr. Top Med. Mycol.* — 1997. — Vol. 8. — P.5-14.
138. *Kibbler C.C., Manuel R., Prentice H.G.* Prophylactic and empirical antifungal treatment in cancer complicated by neutropenia. Combining different antifungal strategies in same systematic review is inappropriate// *Bmj.* — 1997. — Vol. 315. — P.488-489.

139. *Kibbler C.C., Mackenzie D.W.R., Odds F.C.* Principles and practice of clinical mycology. — New York.: Wiley, 1996.
140. *King C.T., Rogers P.D., Cleary J.D., Chapman S.W.* Antifungal therapy during pregnancy// Clin. Infect. Dis. — 1998. — Vol. 27. — P.1151-1160.
141. *Klein N.C., Cunha B.A.* New antifungal drugs for pulmonary mycoses// Chest. — 1996. — Vol. 110. — P.525-532.
142. *Klepser M.E.* Antifungal resistance among *Candida* species// Pharmacotherapy. — 2001. — Vol. 21. — P.124-132.
143. *Klepser M.E., Ernst E.J., Pfaller M.A.* Update on antifungal resistance// Trends Microbiol. — 1997. — Vol. 5. — P.372-375.
144. *Koltin Y., Hitchcock C.A.* The search for new triazole antifungal agents// Curr. Opin. Chem. Biol. — 1997. — Vol. 1. — P.176-182.
145. *Kontoyiannis D.P., Lewis R.E.* Antifungal drug resistance of pathogenic fungi// Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P.1135-1144.
146. *Krcmery V., Barnes A.J.* Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance// J. Hosp. Infect. — 2002. — Vol. 50. — P.243-260.
147. *Kuhn F.A., Javer A.R.* Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents// Otolaryngol Clin. North. Am. — 2000. — Vol.33. — P.419-433.
148. *Kurtz M.B., Rex J.H.* Glucan synthase inhibitors as antifungal agents// Adv. Protein Chem. — 2001. — Vol. 56. — P.423-475.
149. *Kwon-Chung K.J., Bennett J.E.* Medical mycology. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1992.
150. *Lam H.H., Althaus B.L.* Antifungal prophylaxis in bone marrow transplant// Ann. Pharmacother. — 1995. — Vol. 29. — P.921-924.
151. *Lamb D., Kelly D., Kelly S.* Molecular aspects of azole antifungal action and resistance// Drug Resist Updat. — 1999. — Vol. 2. — P.390-402.
152. *Lee Y.P., Goldman M.* The role of azole antifungal agents for systemic antifungal therapy// Cleve Clin. J. Med. — 1997. — Vol. 64. — P.99-106.
153. *Leshner J.L., Jr.* Recent developments in antifungal therapy. Dermatol Clin 1996. — Vol.14. — P.163-169.
154. *Levin R.H., Wong A.F.* Antifungal agents and their renal implications in the neonate// J. Perinat Neonatal Nurs. — 1994. — Vol. 8. — P.59-73.
155. *Lewis R.E., Klepser M.E., Pfaller M.A.* Update on clinical antifungal susceptibility testing for *Candida* species// Pharmacotherapy. — 1998. — Vol. 18. — P.509-515.
156. *Lewis R.E., Kontoyiannis D.P.* Rationale for combination antifungal therapy// Pharmacotherapy. — 2001. — Vol. 21. — P.149-164.
157. *Lipsky M.S., Waters T.* The “prescription-to-OTC switch” movement. Its effects on antifungal vaginitis preparations// Arch. Fam. Med. — 1999. — Vol. 8. — P.297-300.
158. *Liu J., Balasubramanian M.K.* 1,3-beta-Glucan synthase: a useful target for antifungal drugs// Curr. Drug Targets Infect Disord. — 2001. — Vol. 1. — P.159-169.
159. *Loeffler J., Stevens D.A.* Antifungal drug resistance// Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 36. — P.31-41.
160. *Lomaestro B.M., Piatek M.A.* Update on drug interactions with azole antifungal agents// Ann. Pharmacother. — 1998. — Vol. 32. — P.915-928.
161. *Lortholary O., Dupont B.* Azole antifungal agents in the prevention of fungal infections in neutropenic patients and bone marrow graft recipients // Ann. Med. Interne. (Paris). — 1997. — Vol. 148. — P.258-267.
162. *Lortholary O., Dupont B.* Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency// Clin. Microbiol. Rev. — 1997. — Vol. 10. — P.477-504.

163. Lou L., Velligan M., Roberts C., Stevens D.A., Clemons K.V. DNA binding compounds targeting fungal pathogens: an emerging concept in the discovery of novel antifungal agents//Curr. Opin Investig Drugs. — 2002. — Vol. 3. — P.1437-1445.
164. Lu I., Dodds E., Perfect J. New antifungal agents// Semin Respir Infect. — 2002. — Vol. 17. — P.140-150.
165. Mahaguna V., Williams R.O., 3rd, Hardin T.C. Trends in antifungal research// Exs. — 2000. — Vol. 89. — P.55-68.
166. Marr K.A. Antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients// Curr. Opin Infect. Dis. — 2001. — Vol. 14. — P.423-436.
167. Martino P., Girmenia C. Are we making progress in antifungal therapy? // Curr. Opin. Oncol. — 1997. — Vol. 9. — P.314-320.
168. Martins M.D., Rex J.H. Resistance to antifungal agents in the critical care setting: problems and perspectives// New Horiz. — 1996. — Vol. 4. — P.338-344.
169. Marty F., Mylonakis E. Antifungal use in HIV infection// Expert Opin Pharmacother. — 2002. — Vol. 3. — P.91-102.
170. Marwaha R.K., Maheshwari A. Systemic antifungal therapy in pediatric practice// Indian Pediatr. — 1999. — Vol. 36. — P.1011-21.
171. Maschmeyer G. New antifungal agents-treatment standards are beginning to grow old// J. Antimicrob Chemother. — 2002. — Vol. 49. — P.239-41.
172. Masia Canuto M., Gutierrez Rodero F. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes// Lancet Infect Dis. — 2002. — Vol. 2. — P.550-563.
173. McGuire W., Clerihew L., Austin N. Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants// Cochrane Database Syst. Rev. — 2003. — :CD003850.
174. Mellado E., Cuenca-Estrella M., Rodriguez-Tudela J.L. Clinical relevance of mechanisms of antifungal drug resistance in filamentous fungi // Enferm Infecc Microbiol Clin. — 2002. — Vol. 20. — P.523-29. — ; quiz 530, 539.
175. Metz-Boutigue M.H., Lugardon K., Goumon Y., Raffner R., Strub J.M., et al. Antibacterial and antifungal peptides derived from chromogranins and proenkephalin-A. From structural to biological aspects// Adv. Exp. Med. Biol. — 2000. — Vol. 482. — P.299-315.
176. Millikan L.E. Role of oral antifungal agents for the treatment of superficial fungal infections in immunocompromised patients// Cutis. — 2001. — Vol. 68. — P.6-14.
177. Monk B.C., Cannon R.D. Genomic pathways to antifungal discovery// Curr. Drug Targets Infect Disord. — 2002. — Vol. 2. — P.309-29.
178. Monk B.C., Perlin D.S. Fungal plasma membrane proton pumps as promising new antifungal targets// Crit. Rev. Microbiol. — 1994. — Vol. 20. — P.209-23.
179. Moore C.B., Sayers N., Mosquera J., Slaven J., Denning D.W. Antifungal drug resistance in Aspergillus// J. Infect. — 2000. — Vol. 41. — P.203-220.
180. Moossavi M., Bagheri B., Scher R.K. Systemic antifungal therapy// Dermatol. Clin. — 2001. — Vol. 19. — P.35-52.
181. Morrison V.A. The role of caspofungin and the echinocandins in the antifungal armamentarium // Curr. Opin Investig. Drugs. — 2002. — Vol. 3. — P.1432-1436.
182. Muller R.J. A brief review of antifungal therapy for deep fungal infection// Oncology (Huntingt). — 2001. — Vol. 15. — P.21-25.
183. Munoz P., Burillo A., Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit// Int. J. Antimicrob. Agents. — 2000. — Vol. 15. — P.83-90.
184. Neely M.N., Ghannoum M.A. The exciting future of antifungal therapy// Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 19. — P.897-914.

185. O'Day D.M. New antifungal drugs in ophthalmology// *Int. Ophthalmol. Clin.* — 1996. — Vol. 36. — P.45-51.
186. Palacin C., Tarrago C., Ortiz J.A. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent// *Int. J. Gynaecol Obstet.* — 2000. — Vol. 71. — Suppl 1. — P.37-46.
187. Pallasch T.J. Antifungal and antiviral chemotherapy// *Periodontol.* — 2000 2002. — Vol. 28. — P.240-55.
188. Patel R. Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine// *Mayo Clin. Proc.* — 1998. — Vol. 73. — P.1205-1225.
189. Patton L.L., Bonito A.J., Shugars D.A. A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the prevention and treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients// *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* — 2001. — Vol. 92. — P.170-179.
190. Pearson M.M., Rogers P.D., Cleary J.D., Chapman S.W. Voriconazole: a new triazole antifungal agent// *Ann. Pharmacother.* — 2003. — Vol. 37. — P.420-432.
191. Perfect J.R. Fungal virulence genes as targets for antifungal chemotherapy// *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40. — P.1577-1583.
192. Perfect J.R. New antifungal agents// *Transpl Infect Dis.* — 2002. — Vol. 4. — Suppl 3. — P.52-61.
193. Pfaller M.A. Antifungal susceptibility testing: progress and future developments// *Braz. J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 4. — P.55-60.
194. Pfaller M.A., Rex J.H., Rinaldi M.G. Antifungal susceptibility testing: technical advances and potential clinical applications// *Clin. Infect. Dis.* — 1997. — Vol.24. — P.776-784.
195. Pfaller M.A., Yu W.L. Antifungal susceptibility testing. New technology and clinical applications // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* — 2001. — Vol. 15. — P.1227-1261.
196. Pocsí I., Sami L., Leiter E., Majoros L., Szabo B., et al. Searching for new-type antifungal drugs (an outline for possible new strategies) // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* — 2001. — Vol. 48. — P.533-543.
197. Polak A. Antifungal therapy, an everlasting battle// *Prog. Drug Res.* — 1997. — Vol. 49. — P.219-318.
198. Popovich N.G. Topical OTC antifungal agents// *Am. Pharm.* — 1994. — ; NS34. — P.30-37.
199. Prentice H.G., Kibbler C.C., Prentice A.G. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients// *Br. J. Haematol.* — 2000. — Vol. 110. — P.273-284.
200. Ramage G., Wickes B.L., Lopez-Ribot J.L. Biofilms of *Candida albicans* and their associated resistance to antifungal agents// *Am. Clin. Lab.* — 2001. — Vol. 20. — P.42-44.
201. Razaque M.S., Hossain M.A., Ahsan N., Taguchi T. Lipid formulations of polyene antifungal drugs and attenuation of associated nephrotoxicity// *Nephron.* — 2001. — Vol. 89. — P.251-254.
202. Reddy K.R., Schiff E.R. Hepatotoxicity of antimicrobial, antifungal, and antiparasitic agents// *Gastroenterol Clin. North. Am.* — 1995. — Vol. 24. — P.923-936.
203. Reitberg D. Pharmacokinetics of topical antifungal formulations// *Cutis.* — 2001. — Vol. 67. — P.39-40.
204. Rex J.H., Anaissie E.J., Boutati E., Estey E., Kantarjian H. Systemic antifungal prophylaxis reduces invasive fungal in acute myelogenous leukemia: a retrospective review of 833 episodes of neutropenia in 322 adults// *Leukemia.* — 2002. — Vol. 16. — P.1197-1199.
205. Rex J.H., Pfaller M.A. Has antifungal susceptibility testing come of age? // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 35. — P.982-989.
206. Rex J.H., Pfaller M.A., Galgiani J.N., Bartlett M.S., Espinel-Ingroff A., et al. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and candida infections// Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Clin Infect Dis.* — 1997. — Vol. 24. — P.235-247.

207. *Rex J.H., Pfaller M.A., Walsh T.J., Chaturvedi V., Espinel-Ingroff A., et al.* Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges// *Clin. Microbiol Rev.* — 2001. — Vol. 14. — P.643-658. — , table of contents.
208. *Rex J.H., Sobel J.D.* Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit// *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 32. — P.1191-200.
209. *Rich S.J., Grudzinski A.N.* Selected topical antifungal use in managed care// *Med. Interface.* — 1996. — Vol. 9. — P.80-82.
210. *Richardson M.D., Kokki M.H.* Antifungal therapy in 'bone marrow failure'// *Br. J. Haematol.* — 1998. — Vol. 100. — P.619-28.
211. *Richardson M.D., Johnson E.M.* The pocket guide to fungal infection. — Oxford: Blackwell Science, 2000. 114 p..
212. *Richardson M.D., Warnock D.W.* Fungal infection: diagnosis and management. — 2nd ed. Oxford: Blackwell Science, 1997.
213. *Rogers T.R.* Antifungal drug resistance: does it matter? // *Int. J. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 6. — Suppl.1. — P.S47-53.
214. *Rogers T.R.* Optimal use of existing and new antifungal drugs// *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2001. — Vol. 7. — P.238-241.
215. *Rogers T.R., Barnes R.A., Denning D.W., Evans E.G., Hay R.J., et al.* Antifungal drug susceptibility testing. Working Party of the British Society for Antimicrobial chemotherapy// *J. Antimicrob. Chemother.* — 1995. — Vol. 36. — P.899-909.
216. *Roilides E., Farmaki E.* Granulocyte colony-stimulating factor and other cytokines in antifungal therapy// *Clin. Microbiol. Infect.* — 2001. — Vol7. — Suppl2. — P.62- 67.
217. *Romani L.* Host immune reactivity and antifungal chemotherapy: the power of being together// *J. Chemother.* — 2001. — Vol. 13. — P.347-353.
218. *Rotstein C.* Review: antifungal agents do not reduce mortality in neutropenia caused by chemotherapy or bone marrow transplantation// *ACP J. Club.* — 2002. — Vol. 137. — P.98.
219. *Ruiz-Herrera J., San-Blas G.* Chitin synthesis as target for antifungal drugs// *Curr. Drug Targets Infect Disord.* — 2003. — Vol. 3. — P.77-91.
220. *Sabo J.A., Abdel-Rahman S.M.* Voriconazole: a new triazole antifungal// *Ann. Pharmacother.* — 2000. — Vol. 34. — P.1032-1043.
221. *Samsel A., Meszaros J.* Fungal infections of the eye-current antifungal agents // *Klin Oczna.* — 2002. — Vol. 104. — P.155-160.
222. *Sanglard D.* Clinical relevance of mechanisms of antifungal drug resistance in yeasts// *Enferm Infect Microbiol Clin.* — 2002. — Vol. 20. — P.462-469. — ; quiz 470, 479.
223. *Sanglard D.* Resistance of human fungal pathogens to antifungal drugs// *Curr. Opin. Microbiol.* — 2002. — Vol. 5. — P.379-385.
224. *Sanglard D., Odds F.C.* Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences// *Lancet Infect Dis.* — 2002. — Vol.2. — P.73-85.
225. *Fungal diseases of the lung.* / Eds. G.A. Sarosi, S.F. Davies. — 3rd ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
226. *Sehgal V.N., Khandpur S.* Antifungal agents: unapproved uses, dosages, or indications // *Clin. Dermatol.* — 2002. — Vol.20. — P.481-489.
227. *Selitrechnikoff C.P.* Antifungal proteins // *Appl Environ Microbiol.* — 2001. — Vol.67. — P.2883-2894.
228. *Selitrechnikoff C.P., Nakata M.* New cell wall targets for antifungal drugs // *Curr. Opin Investig Drugs.* — 2003. — Vol.4. — P.200-205.
229. *Shafraan S.* Review: oral antifungal drugs promote cure of fungal foot infections// *ACP J. Club.* — 2002. — Vol.137. — P.97.
230. *Sheehan D.J., Hitchcock C.A., Sibley C.M.* Current and emerging azole antifungal agents // *Clin Microbiol Rev.* — 1999. — Vol.12. — P.40-79.

231. *Shen L.L., Fostel J.M.* DNA topoisomerase inhibitors as antifungal agents // *Adv. Pharmacol.* — 1994. — Vol.29B. — P.227-244.
232. *Shuter J.* Antifungal and antiviral agents: a review // *Cancer Invest.* — 1999. — Vol. 17. — P.145-152.
233. *Singh J., Burr B., Stringham D., Arrieta A.* Commonly used antibacterial and antifungal agents for hospitalised paediatric patients: implications for therapy with an emphasis on clinical pharmacokinetics // *Paediatr Drugs.* — 2001. — Vol. 3. — P.733-761.
234. *Singh N.* Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy// *Clin. Infect Dis.* — 2000. — Vol. 31. — P.545-553.
235. *Sobel J.D.* Use of antifungal drugs in pregnancy: a focus on safety// *Drug Saf.* — 2000. — Vol. 23. — P.77-85.
236. *Speed B.* A review of antifungal agents// *Aust. Fam. Physician.* — 1996. — Vol. 25. — P.717-719, 721.
237. *St. Georgiev V.* Membrane transporters and antifungal drug resistance// *Curr. Drug Targets.* — 2000. — Vol. 1. — P.261-284.
238. *Stewart K., Abad-Zapatero C.* Candida proteases and their inhibition: prospects for antifungal therapy// *Curr. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 8. — P.941-948.
239. *Stone E.A., Fung H.B., Kirschenbaum H.L.* Caspofungin: an echinocandin antifungal agent// *Clin. Ther.* — 2002. — Vol. 24. — P.351-77; discussion 329.
240. *Suarez S.* New antifungal therapy for children. // *Adv. Dermatol.* — 1997. — Vol.12. — P.195-208; discussion 209.
241. *Suarez S., Friedlander S.F.* Antifungal therapy in children: an update// *Pediatr. Ann.* — 1998. — Vol. 27. — P.177-184.
242. *Sugar A.M.* Overview: antifungal combination therapy// *Curr. Opin Investig Drugs.* — 2001. — Vol. 2. — P.1364-1365.
243. *Sugar A.M.* Use of amphotericin B with azole antifungal drugs: what are we doing? *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1907-12.
244. *Summers K.K., Hardin T.C., Gore S.J., Graybill J.R.* Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal therapy// *J. Antimicrob Chemother.* — 1997. — Vol. 40. — P.753-764.
245. *Tanner W., Gentzsch M., Immervoll T., Scheinost A., Strahl-Bolsinger S. et al.* Fungal glycoproteins and their biosynthetic pathway as potential targets for antifungal agents// *Acta. Biochim Pol.* — 1995. — Vol. 42. — P.505-508.
246. *Terrell C.L.* Antifungal agents. Part II. The azoles// *Mayo Clin. Proc.* — 1999. — Vol. 74. — P.78-100.
247. *Torres-Rodriguez J.M.* Current status of antifungal prophylaxis in opportunistic mycoses // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* — 1996. — Vol. 14. — P.44-53.
248. *Torres-Rodriguez J.M.* New topical antifungal drugs// *Arch. Med. Res.* — 1993. — Vol. 24. — P.371-375.
249. *Uzun O., Anaissie E.J.* Antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies: a reappraisal// *Blood.* — 1995. — Vol. 86. — P.2063-2072.
250. *van den Anker J.N., van Popele N.M., Sauer P.J.* Antifungal agents in neonatal systemic candidiasis// *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1995. — Vol. 39. — P.1391-1397.
251. *Vanden Bossche H., Dromer F., Improvisi I., Lozano-Chiu M., Rex J.H., et al.* Antifungal drug resistance in pathogenic fungi// *Med. Mycol.* — 1998. — Vol. 36. — Suppl 1. — P.119-128.
252. *Vanden Bossche H., Warnock D.W., Dupont B., Kerridge D., Sen Gupta S., et al.* Mechanisms and clinical impact of antifungal drug resistance// *J. Med. Vet. Mycol.* — 1994. — Vol. 32. — Suppl 1. — Vol.:189-202.
253. *Venkatakrishnan K., von Moltke L.L., Greenblatt D.J.* Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance// *Clin. Pharmacokinet.* — 2000. — Vol. 38. — P.111-180.

254. *Viscoli C., Castagnola E., Machetti M.* Antifungal treatment in patients with cancer// *J. Intern. Med. Suppl.* — 1997. — Vol. 740. — P.89-94.
255. *Viudes A., Peman J., Canton E., Ubeda P., Gobernado M.* Update on the pharmacological interactions of systemic antifungal agents // *Rev. Esp. Quimioter.* — 1999. — Vol. 12. — P.107-115.
256. *Viviani M.A., de Marie S., Graybill J.R., Yamaguchi H., Anaissie E., et al.* New approaches to antifungal chemotherapy// *Med. Mycol.* — 1998. — Vol. 36. — Suppl1. — P.194-206.
257. *Walsh T.J., Giri N.* Pradimicins: a novel class of broad-spectrum antifungal compounds // *Eur. J. Clin. Microbiol Infect Dis.* — 1997. — Vol. 16. — P.93-97.
258. *Walsh T.J., Lyman C.A.* New antifungal compounds and strategies for treatment of invasive fungal infections in patients with neoplastic diseases// *Cancer Treat Res.* — 1995. — Vol. 79. — P.113-148.
259. *Walsh T.J., Roden M., Roilides E., Groll A.* Concepts in design of comparative clinical trials of antifungal therapy in neutropenic patients// *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2000. — Vol. 16. — P.151-156.
260. *Walsh T.J., Viviani M.A., Arathoon E., et al.* New targets and delivery systems for antifungal therapy// *Med. Mycol.* — 2000. — Vol. 38. — Suppl 1. — P.335-347.
261. *Warnock D.W., Arthington-Skaggs B.A., Li R.K.* Antifungal drug susceptibility testing and resistance in *Aspergillus*// *Drug Resist Updat.* — 1999. — Vol. 2. — P.326-334.
262. *Wellington M., Gigliotti F.* Update on antifungal agents// *Pediatr Infect Dis J.* — 2001. — Vol. 20. — P.993-995.
263. *White T.C., Marr K.A., Bowden R.A.* Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance// *Clin. Microbiol Rev.* — 1998. — Vol.11. — P.382-402.
264. *Willins D.A., Kessler M., Walker S.S., Reyes G.R., Cottarel G.* Genomics strategies for antifungal drug discovery—from gene discovery to compound screening// *Curr. Pharm. Des.* — 2002. — Vol. 8. — P.1137-1154.
265. *Wingard J.R., Leather H.L.* Empiric antifungal therapy for the neutropenic patient// *Oncology (Huntingt).* — 2001. — Vol. 15. — P.351-363; discussion 363-364, 367-369.
266. *Yang Y.L., Lo H.J.* Mechanisms of antifungal agent resistance// *J Microbiol Immunol Infect.* — 2001. — Vol. 34. — P.79-86.

Сергеев Юрий Валентинович,  
Шпигель Борис Исаакович,  
Сергеев Алексей Юрьевич

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ МИКОЗОВ

научное издание

Изд. «Медицина для всех»



Подписано в печать 11.09.2003. Формат 70х90/16.  
Печать офсетная. Бумага офсетная.  
Усл.печ.л.12,5. Тираж 3000 экз.