

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 ED/g) 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 $C_{33}H_{47}NO_{13}$.

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 $C_{22}H_{18}N_2$.

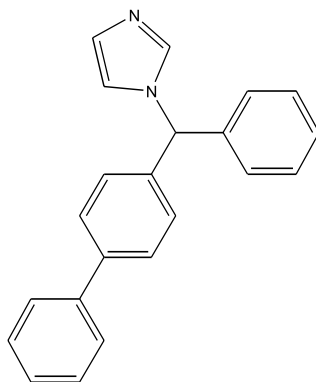


Рисунок 5-3. Строение бифоназола

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 α -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 мочевины — 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) | P N001585/01-2002 от P 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 $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$.

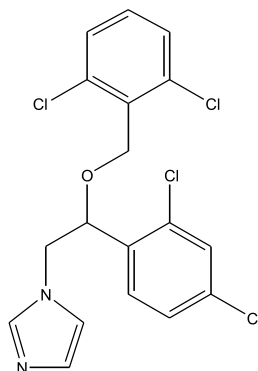


Рисунок 5-4. Строение изоконазола

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 $C_{22}H_{17}ClN_2$.

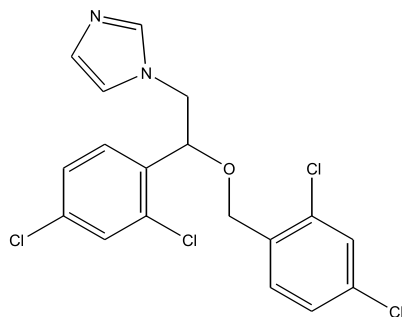


Рисунок 5-5. Строение клотримазола

Механизм действия

Как и другие азольные средства, клотримазол подавляет синтез эргостерола за счет действия на фермент 14 α -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 $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$.

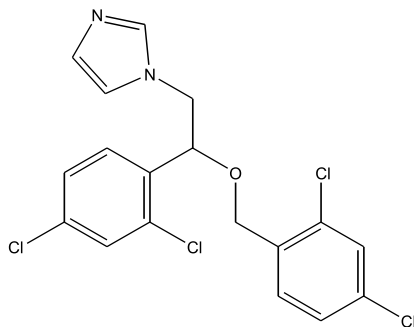


Рисунок 5-6. Строение миконазола

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 мазипредона 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 $C_{18}H_{13}Cl_4N_3O$.

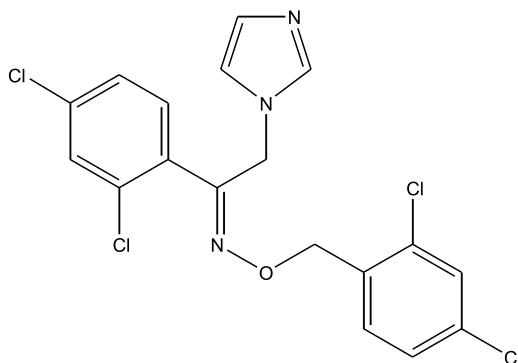


Рисунок 5-7. Строение оксиконазола

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 $C_{20}H_{17}C_{13}N_2O_2$.

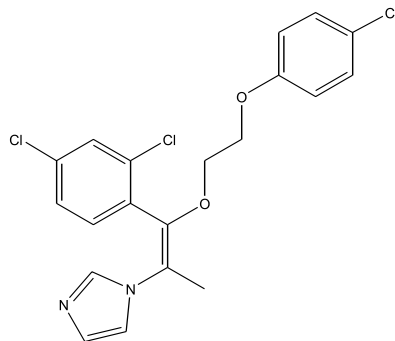


Рисунок 5-8. Строение омоконазола

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 $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O$.

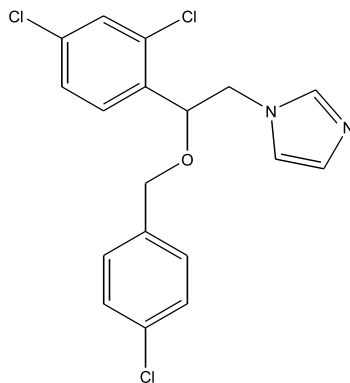


Рисунок 5-9. Строение эконазола

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 Дерматофития. 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 |

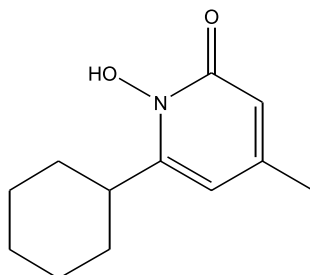


Рисунок 5-11. Строение циклопирокса

Показания к применению

Циклопирокс действует на дерматофиты *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, различные 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 Δ^7 - Δ^8 -изомеразу и Δ^{14} -редуктазу. Недостаток эргостерола обуславливает фунгистатический эффект, а накопление промежуточных продуктов метаболизма, нарушение проницаемости и расстройство ассоциированных с мембраной функций — фунгицидное действие аморолфина.

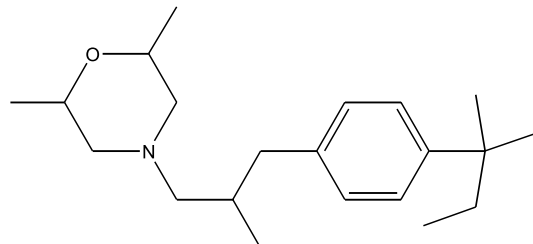


Рисунок 5-12.Строение аморолфина

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)

В35.1 Микоз ногтей. В37.2 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 $C_6H_4ClNO_3$.

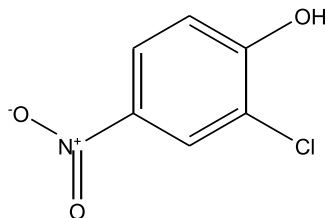


Рисунок 5-13. Строение хлорнитрофенола

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)

B35 Дерматофития. B37.2 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*, *Microsporium* 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).

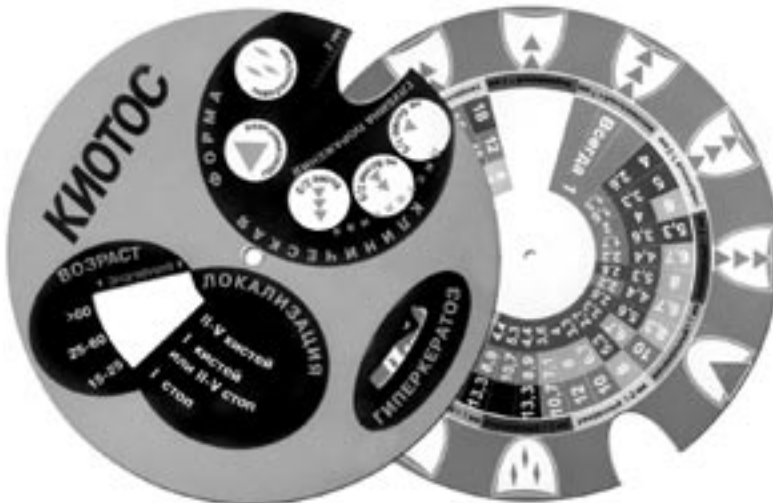


Рисунок 6-1. Линейка для расчета КИОТОС

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» | Пулс-терапия (1 неделя в месяц) | 400 мг | 2 мес. | От 3 мес. |
| «Дифлюкан» | Пулс-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, мокнущей и эрозивной форме 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/фулорцин, 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 суппозиториев 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.

В37.2 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» (нифурател 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 суппозиторий 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 (инстилляцией 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 (D₂, D₃) 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 лобэктомию, 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 | Фаза индукции ремиссии (2 нед) Амфотерицин В 0,7-1,0 мг/кг в сутки, в сочетании с флуцитозином по 100 мг/кг в сутки, в течение 2 нед | Фаза индукции ремиссии (2 нед) Амфотерицин В 0,3-0,7 мг/кг в сутки, в сочетании с флуцитозином по 100 мг/кг в сутки, в течение 2 нед |
| | Фаза консолидации (10 нед) Флуконазол по 400 мг/сут | Фаза консолидации (10 нед) Флуконазол по 400 мг/сут |
| | Поддерживающая терапия 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 γ 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 мукорозе. 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 мукороза 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 мукороза 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 мукороза ограничен.

В лечении первичной кожной формы основным является иссечение некротического очага.

В47 МИЦЕТОМА

Эумицетомы (эумикотическая мицетомы) — 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. Мицетомы служат 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 эумицетомы 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 эумицетомы 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 мицетомы, обусловленных *M. mycetomatis* и *E. jeanselmei*. Вид *P. boydii* устойчив к амфотерицину.

В47.1 Актиномицетома

В лечении актиномицетомы 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 актиномицетомы, обусловленной *Nocardia spp.*, используют также «бисептол», однако есть сведения об эффективности цефотаксима и амоксицилина. Курс терапии актиномицетомы 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 коагуляцией 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 Infecc 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.