

Раздел III. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В клинической практике применяется большое количество препаратов, обладающих противогрибковой (анти микотической) активностью. Часть из них представляют собой природные антибиотики, другие получают синтетическим путем. Выделяют несколько химических групп противогрибковых ЛС: полиены, азолы, эхинокандины, аллиламины и др., большинство из которых представлено препаратами для системного и местного использования (табл. 55).

Таблица 55

Классификация противогрибковых препаратов

Химическая группа	Применение	
	системное	местное
Полиены	Амфотерицин В	Нистатин Натамицин
Азолы	Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Вориконазол Позаконазол	Бифоназол Изоконазол Кетоконазол Миконазол Оксиконазол Омоконазол Сертаконазол Фентиконазол Эконазол
Эхинокандины	Каспофунгин Микафунгин Анидулафунгин	
Аллиламины	Тербинафин	Нафтифин
Прочие	Гризеофульвин Флуцитозин Калия йодид	Аморолфин Циклопирокс

В последние годы наметилась тенденция к более частому использованию противогрибковых препаратов. Причиной этого является увеличение распространенности микозов, в том числе тяжелых угрожающих жизни форм, что обусловлено возрастанием числа пациентов с иммуносупрессией различного происхождения, широким распространением инвазивных медицинских процедур и частым, нередко неоправданным назначением антибиотиков широкого спектра действия.

Глава 1. Полиены

Полиены являются природными антибиотиками, обладающими в зависимости от концентрации фунгицидным или фунгистатическим действием и самым широким среди противогрибковых препаратов спектром активности *in vitro*. Однако при местном применении они действуют только на грибы *Candida*. Полиены связываются с эргостеролом грибковой мембранны, что ведет к нарушениям ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки. К полиенам относятся амфотерицин В, применяющийся для лечения инвазивных микозов, а также нистатин и натамицин (табл. 56), используемые при местных грибковых поражениях, в том числе в составе комбинированных препаратов (табл. 57).

НИСТАТИН

Первый специфический противогрибковый антибиотик, известный с конца 40-х гг. XX в. Имеет природное происхождение. По химической структуре близок к амфотерицину В, но более токсичен, поэтому не применяется системно. Используется местно и внутрь. Практически не всасывается в ЖКТ, с поверхности кожи и при интравагинальном применении.

Спектр активности

Дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

Нежелательные реакции

- ◆ ЖКТ — боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ◆ Аллергические реакции — сыпь, зуд, синдром Стивенса-Джонсона (в единичных случаях).
- ◆ Местные — раздражение кожи и слизистых, чувство жжения.

Показания

- ◆ Кандидоз полости рта и глотки.
- ◆ Кандидоз кишечника.
- ◆ Кандидоз кожи и слизистых оболочек.
- ◆ Кандидозный вульвовагинит.

Предупреждение

Применение в целях профилактики (перорально одновременно с антибиотиками) малоэффективно, так как при развитии дисбактериоза и суперинфекции последние могут быть не только кандидозной, но и другой этиологии. Эффективен только при непосредственном контакте с грибами.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — 0,5–1 млн ЕД каждые 6 ч, при кандидозе полости рта и глотки расасывать по 1 таблетке каждые 6–8 ч после еды; интравагинально (при кандидозном вульвовагините) — по 1–2 вагинальных таблетки на ночь.

Дети

Внутрь — по 125–250 тыс. ЕД каждые 6 ч.

НАТАМИЦИН

Природный антибиотик. По сравнению с нистатином имеет более широкий спектр активности: действует на грибы *Candida*, фузарии, а также на трихомонады. Как и нистатин, применяется местно и внутрь.

Показания

- ◆ Кандидоз полости рта и глотки.
- ◆ Кандидоз кишечника.
- ◆ Кандидоз кожи.
- ◆ Кандидозный и трихомонадный вульвовагинит.
- ◆ Кандидозный баланопостит.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — по 0,1 г каждые 6 ч.

При кандидозе полости рта и глотки обрабатывать пораженные участки 0,5–1 мл суспензии 4–6 раз в день.

Интравагинально (при вульвовагините) — по 1 свече на ночь.

Дети

Внутрь — по 0,1 г каждые 12 ч.

При кандидозе полости рта и глотки — как взрослым.

АМФОТЕРИЦИН В

Один из наиболее ранних противогрибковых препаратов, применяющийся с 1950-х гг. Обладает широким спектром активности. В условиях *in vitro* проявляет фунгицидное действие, но в концентрациях, создаваемых в организме, оказывает фунгистатический эффект. Обладает высокой токсичностью. На протяжении многих лет считался препаратом выбора при лечении тяжелых инвазивных микозов. В настоящее время с появлением новых, менее токсичных антимикотиков относится к препаратам резерва.

Спектр активности

Активен в отношении большинства грибов, вызывающих инвазивные микозы у людей, таких как кандиды (*Candida spp.*), аспергиллы, особенно *Aspergillus fumigatus*, бластомицеты (*Blastomyces dermatitidis*), гистоплазмы (*Histoplasma capsulatum*), криптококк (*Cryptococcus neoformans*), кокцидиоид (*Coccidioides immitis*), паракокцидиоид (*Paracoccidioides brasiliensis*), споротрикс (*Sporothrix schenckii*), мукор (*Mucor spp.*) и др.

Не действует на дерматомицеты, *C. lusitaniae*, сцидоспориум, *Fusarium spp.*

Кроме грибов активен против некоторых простейших: лейшманий, амеб рода *Naegleria* и *Hartmanella*.

Фармакокинетика

Практически не всасывается в ЖКТ. Применяется только в/в капельно. Распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.), создает терапевтические концентрации в плевральной, перitoneальной, синовиальной и внутриглазной жидкости. Плохо проходит через ГЭБ. Экскретируется почками в неизмененном виде. $T_{1/2}$ — 24–48 ч, но при длительном применении может возрастать до 15 дней вследствие кумуляции в тканях.

Нежелательные реакции

- ◆ Острые реакции (при первых введениях препарата в первые 30–45 мин) — озноб, лихорадка, одышка, головная боль. У пациентов с сердечно-сосу-

дистой и легочной патологией возможны гипоксемия, гипотензия, нарушения ритма. При последующих введениях реакции менее выражены. Более слабые острые реакции развиваются, как правило, у детей и у пациентов, получающих глюкокортикоиды. *Меры профилактики:* назначение анальгетиков (парацетамола или ибuproфена) и антигистаминных препаратов (например, дифенгидрамина) перед введением.

- ◆ Нефротоксичность — ухудшение гломерулярного и тубулярного кровотока, снижение клубочковой фильтрации, увеличение уровня креатинина в сыворотке крови, азотемия (вследствие прямого сосудосуживающего действия на афферентные почечные артериолы). Дозозависимая деструкция канальцевых клеток и повреждение базальных мембран ведет к сокращению числа нормально функционирующих неферонов, что сопровождается развитием гипокалиемии, гипомагниемии, потерей бикарбонатов (вплоть до ацидоза), нарушением синтеза эритропоэтинов. *Меры профилактики:* контроль клубочковой фильтрации и содержания электролитов сыворотки, гидратация.
- ◆ Гематотоксичность — постепенное развитие нормоцитарной нормохромной анемии (как следствие снижения продукции эритропоэтинов почками), реже — тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз.
- ◆ ЖКТ — боли в животе, тошнота, рвота, анорексия, диарея.
- ◆ Местнораздражающее действие — повреждение эндотелия сосудов с развитием флегмитов, тромбофлебитов, возможна экстравазация и повреждение окружающих тканей.
- ◆ Нейротоксичность — головная боль, головокружение, парезы, тремор, судороги.

Показания

- ◆ Тяжелые формы инвазивных микозов: кандидоз, аспергиллез, криптооккоз, мукоциллез, трихоспороз, споротрихоз, феогифомикозы, бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, пенициллиоз.
- ◆ Эмпирическая антифунгальная терапия.
- ◆ Кандидоз кожи и слизистых (местно).
- ◆ Висцеральный и слизистокожный лейшманиоз (альтернативный препарат).
- ◆ Первичный амебный менингоэнцефалит, вызванный *N. fowleri*.

Противопоказания

- ◆ Нарушения функции печени.
- ◆ Нарушения функции почек.
- ◆ Сахарный диабет.

Все противопоказания относительные, так как амфотерицин В считается препаратором, всегда применяемым по жизненным показаниям.

Дозировка

Взрослые и дети

Тест-доза — 1 мг в 20 мл 5% глюкозы в/в капельно в течение 1 ч.

Лечебная доза — 0,3–1,5 мг/кг массы тела/сут (в среднем 1 мг/кг массы тела/сут), разводится в 400 мл 5% глюкозы, вводится в/в капельно со скоростью 0,2–0,4 мг/кг массы тела/ч (при массе тела около 70 кг — 50–100 мг в течение 6 ч); при лейшманиозе 0,5–1,0 мг/кг массы тела через день в течение 8 нед. или до курсовой дозы 1,5–2,0 г. Риск нежелательных реакций, включая нефротоксичность, снижается при постоянном в/в введении.

Липидные формы амфотерицина В

В связи с тем что основной проблемой при использовании амфотерицина В является его высокая токсичность, были разработаны современные лекарственные формы препарата на основе липидных носителей — **липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В и холестерилсульфатный комплекс амфотерицина В¹** (см. табл. 56), которые имеют улучшенную переносимость. Их получают путем инкапсулирования амфотерицина В в липосомы (пузырьки жира, образуемые при диспергировании в воде фосфолипидов) или путем создания специальных комплексов с липидсодержащими субстанциями, что обеспечивает высвобождение активного вещества только при контакте с грибковой клеткой и относительную интактность в отношении нормальных тканей.

Липидные формы амфотерицина В создают более высокие пиковые концентрации в крови, чем стандартный препарат, лучше проникают через ГЭБ. Накапливаясь преимущественно в печени, селезенке и легких, они практически не проникают в ткань почек, что является фактором их значительно более низкой нефротоксичности. Обладают более выраженным кумулятивными свойствами. $T_{1/2}$ липосомального амфотерицина В — 7–10 ч, липидного комплекса — 6–18 ч, холестерилсульфатного комплекса — 24 ч.

Кроме меньшей нефротоксичности липидные формы амфотерицина В реже вызывают лихорадку, озноб, гипотензию, анемию. При их применении не требуется введения тест-дозы.

Показания

- ♦ Тяжелые формы инвазивных микозов (см. Амфотерицин В) при плохой переносимости или неэффективности препаратов выбора.
- ♦ Эмпирическая антифунгальная терапия.
- ♦ Грибковые поражения ЦНС — аспергиллез и др. (в связи с созданием более высоких концентраций в ткани головного мозга).
- ♦ Инвазивный мукормикоз и другие тяжелые мицелиальные микозы (в связи с возможностью назначения более высоких доз).

Дозировка

Взрослые и дети

Липосомальный амфотерицин В — в/в капельно 1–3 мг/кг массы тела/сут в течение 0,5–1 ч.

Липидный комплекс амфотерицина — в/в капельно 1–5 мг/кг массы тела/сут в течение 0,5–1 ч.

Холестерилсульфатный комплекс амфотерицина В — в/в капельно 3–4 мг/кг массы тела/сут в течение 3–4 ч.

Таблица 56

Препараты полиенов

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Нистатин	Нистатин	Таблетки по 250 тыс. ЕД и 500 тыс. ЕД; вагинальные таблетки по 100 тыс. ЕД; мазь 100 тыс. ЕД/1 г

Продолжение ↗

¹ Известен также под названием «коллоидная дисперсия амфотерицина В».

Окончание табл. 5

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Натамицин	Натамицин, Пимафуцин, Примафунгин, Экофуцин	Таблетки по 0,1 г; вагинальные свечи по 0,1 г; крем 2%
Амфотерицин В	Амфотерицин В	Флаконы по 0,05 г порошка для приготовления р-ра для инфузий с приложением растворителя (5% глюкозы); мазь 3%
Амфотерицин В липосомальный	Амбизом	Флаконы по 0,05 г порошка для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузий
Амфотерицин В липидный комплекс	Амфолип	Флаконы, содержащие концентрат для приготовления р-ра для инфузий 5 мг/мл
Амфотерицин В холестерилсульфатный комплекс	Амфоцил	Флаконы по 0,05 г и 0,1 г порошка для приготовления р-ра для инфузий

Таблица 5

Комбинированные препараты

Торговое наименование	Форма выпуска, состав	Особенности действия и применения
Тержинан	Вагинальные таблетки: нистатин 100 тыс. ЕД + + неомицин 0,1 г + тернидазол* 0,2 г + преднизолон 0,003 г	Противогрибковое, антибактериальное, противопротозойное и противовоспалительное действие; показания: вагиниты, вульвовагиниты
Полижинакс Вирго	Капсулы с эмульсией для интравагинального введения: нистатин 100 тыс. ЕД + + неомицин и полимиксин В по 35 тыс. ЕД	Противогрибковое и антибактериальное действие; показания: вагиниты, вульвовагиниты
Макмирор Комплекс	Вагинальный крем, в 1 г: нистатин 40 тыс. ЕД + нибудурател 0,1 г; вагинальные капсулы: нистатин 200 тыс. ЕД + нибудурател 0,5 г	Противогрибковое, антибактериальное и противопротозойное действие; показания: вагиниты, вульвовагиниты
Пимафукорт	Мазь и крем, в 1 г: натамицин 0,01 г + неомицин 3,5 мг + + гидрокортизон-17-бутират 0,01 г	Противогрибковое, антибактериальное и противовоспалительное действие; показания: дерматозы бактериально-грибковой этиологии

* Близок по спектру активности к метронидазолу.

Глава 2. Азолы

Наиболее обширная группа противогрибковых препаратов, представленная только синтетическими соединениями. Азолы обладают преимущественно фунгистическим действием и широким спектром противогрибковой активности, которая значительно варьирует, а клиническая эффективность не всегда коррелирует с активностью *in vitro*. При местном применении за счет создания высоких локальных концентраций возможен фунгицидный эффект. Механизм действия азолов связан с ингибированием цитохром Р450-зависимой 14-альфа-диметилилазы, которая осуществляет превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембранны. Группа азолов включает препараты для лечения инвазивных микозов, дерматомикозов и поверхностных кандидозных поражений.

2.1. АЗОЛЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Данная группа подразделяется на препараты I (кетоконазол, флуконазол, иtrakоназол) и II (вориконазол, позаконазол) поколений (табл. 58).

КЕТОКОНАЗОЛ

Первый из предложенных системных азолов.

По спектру активности близок к амфотерицину В. В отличие от него действует на дерматофиты (*Epidemophyton* spp., *Trichophiton* spp., *Microsporum* spp.), но неактивен против *Aspergillus* spp. и *Mucor* spp.

Существенным недостатком кетоконазола считается высокая токсичность. Он может вызывать нежелательные реакции со стороны печени (вплоть до тяжелого гепатита с летальным исходом), нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, парестезии), эндокринопатии (у мужчин — антиандrogenное действие за счет уменьшения выработки тестостерона, выражается гинекомастией, олигоспермией, импотенцией; у женщин — нарушения менструального цикла), артериальную гипертензию (вследствие повышения содержания в плазме минералокортикоидов) и др.

Вследствие этого, а также в связи с появлением азолов и других антимикробных препаратов нового поколения, обладающих улучшенным профилем переносимости и безопасности, в настоящее время кетоконазол используется только местно.

Показания

- ♦ Кандидоз кожи, кандидозная паронихия, вульвовагинит.
- ♦ Отрубевидный лишай.
- ♦ Дерматомикозы.
- ♦ Себорейный дерматит волосистой части головы (возбудитель — липофильный грибок *Pityrosporum ovale*).

Дозировка**Взрослые**

Интравагинально — по 1 свече на ночь в течение 3–7 дней.

Местно — крем и мазь наносят на пораженные участки кожи 1–2 раза в сутки в течение 2–4 нед.; шампунь используют при себорейном дерматите 2 раза в неделю в течение 3–4 нед.

ФЛУКОНАЗОЛ

Имеет несколько более узкий спектр активности по сравнению с амфотерицином В и кетоконазолом, но значительно лучшую переносимость. В равной степени эффективен при приеме внутрь и в/в введении.

Спектр активности

Активен в отношении большинства разновидностей *Candida* (резистентность часто отмечается у *C. glabrata* и *C. krusei*), криптококка, кокцидиоида, дерматомицетов, в меньшей степени — против паракокцидиоида, бластомицетов, гистоплазма, споротрикса. Не действует на аспергиллы.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность составляет 90%, не зависит от пищи и от кислотности в желудке. Распределяется во многие ткани и среды, создает высокие концентрации (практически равные концентрациям в плазме) в слюне, мокроте, синовиальной и перитонеальной жидкости, вагинальном секрете, грудном молоке. В отличие от других азолов и амфотерицина В хорошо проходит через ГЭБ, уровень в СМЖ составляет в среднем 70–75% от сывороточного. Почти не подвергается метаболизму в печени. Выводится преимущественно в неизмененном виде почками (60–75%) и через ЖКТ (8–10%). Имеет длительный $T_{1/2}$ (30 ч), который значительно возрастает при почечной недостаточности.

Нежелательные реакции

- ◆ ЖКТ — боли в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ◆ Повышение активности трансаминаз.
- ◆ Кожная сыпь (при ее появлении следует сразу же прекратить применение из-за опасности развития эксфолиативного дерматита и синдрома Стивенса—Джонсона).
- ◆ Аlopекия.

Лекарственные взаимодействия

Флуконазол оказывает меньшее ингибирующее влияние на цитохром Р450, чем другие азолы. Тем не менее при сочетании с ним возможно нарушение метаболизма в печени и повышение концентраций в крови фенитоина, глипизида, циклоспорина, теофиллина и варфарина.

Рифампицин на 25% снижает концентрацию флуконазола в крови.

Показания

- ◆ Инвазивный кандидоз.
- ◆ Кандидоз кожи, слизистых оболочек, пищевода, МВП, кандидозная паронихия, онихомикоз, вульвовагинит.
- ◆ Криптококкоз.
- ◆ Микозы кожи, ногтей, волосистой части головы, вызванные дерматомицетами.
- ◆ Отрубевидный лишай.

- ♦ Споротрихоз.
- ♦ Сцедоспориоз.
- ♦ Трихоспороз.
- ♦ Некоторые эндемичные микозы (blastomикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз).
- ♦ Эмпирическая антифунгальная терапия (у нетяжелых пациентов с низким риском развития мицелиальных микозов).
- ♦ Первичная профилактика микозов после трансплантации печени, у недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г, пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) хирургического профиля.
- ♦ Первичная и вторичная профилактика микозов при трансплантации кроветворных стволовых клеток (ТКСК), высокодозной цитостатической терапии.
- ♦ Вторичная профилактика микозов при СПИДе.

Противопоказания

- ♦ Беременность.
- ♦ Кормление грудью.

Дозировка

Взрослые

При кандидозе кожи и слизистых — внутрь или в/в капельно 0,1 г/сут в одно введение (в первые сутки можно вводить 0,2 г) в течение 7–14 дней (иногда до 1 мес.).

При криптококкозе и инвазивном кандидозе — в/в капельно в 1-й день 0,4 г, в последующие дни по 0,2 г, при стабилизации состояния внутрь по 0,1–0,2 г/сут, курс 6–12 мес.

При споротрихозе и сцедоспориозе — в/в капельно или внутрь до 0,8–1,2 г/сут.

При кандидозном онихомикозе и паронихии — внутрь 0,15 г один раз в неделю.

При кандидозном вульвовагините — внутрь 0,15 г однократно.

Дети

При инвазивном кандидозе и криптококкозе — внутрь или в/в капельно 6–12 мг/кг массы тела/сут в одно введение.

При кандидозе кожи и слизистых — внутрь или в/в капельно 1–2 мг/кг массы тела/сут в одно введение.

ИТРАКОНАЗОЛ

Препарат для системного применения. По широте противогрибкового спектра превосходит флюконазол.

Спектр активности

Аспергиллы, blastomицеты, гистоплазмы, кандиды (у *C. glabrata* и *C. krusei* часто отмечается резистентность), криптококк, кокцидиоид, паракокцидиоид, сцедоспориум, фузариум, споротрикс, дерматомицеты, *M. furfur*.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ (особенно при использовании жидкой лекарственной формы), причем для абсорбции необходим нормальный уровень секреции соляной кислоты в желудке. Биодоступность при приеме капсул выше при приеме во время еды (90–100%), чем натощак (40–55%), при приеме раствора —

наоборот. Благодаря высокой липофильности препарат хорошо распределяется в организме и создает высокие концентрации во многих тканях и средах. Ее уровни в легких, печени, почках, коже, костях, гениталиях в несколько раз превосходят концентрации в плазме. Высокие концентрации отмечаются в эпидермисе (как результат секреции итраконазола сальными железами) и в кератине ногтевых пластинок.

Не проникает через ГЭБ и не определяется в СМЖ даже у больных менингитом. Метаболизируется в печени и экскретируется преимущественно в виде метаболитов через ЖКТ. Один из метаболитов (гидрокситраконазол) обладает такой же, как и исходный препарат, биологической активностью. Имеет длительный $T_{1/2}$ (20–45 ч), который не изменяется при почечной недостаточности.

Нежелательные реакции

- ◆ ЖКТ — дискомфорт в животе, тошнота.
- ◆ Головная боль.
- ◆ Повышение активности трансаминаз.
- ◆ При применении в высоких дозах (более 0,4–0,6 г/сут) возможны водно-электролитные нарушения (гипокалиемия, отеки), артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, надпочечниковая недостаточность.

Лекарственные взаимодействия

Ингибиторы цитохрома Р450, итраконазол нарушает печеночный метаболизм и тем самым увеличивает концентрацию в крови многих ЛС: непрямых антикоагулянтов, пероральных сахароснижающих, циклоспорина, дигоксина и др.

Нельзя сочетать с цизапридом, пимозидом, хинидином, терфенадином и астемизолом вследствие высокого риска развития тяжелых аритмий.

При сочетании со статинами (ловастатин, симвастатин, аторвастатин) возрастает высокий риск развития рабдомиолиза.

Антациды, холиноблокаторы, H_2 -блокаторы и ингибиторы протонной помpy, снижая кислотность в желудке, ухудшают всасывание итраконазола и примерно в 2 раза снижают его концентрацию в плазме.

Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин и др.) уменьшают концентрацию итраконазола в крови.

Ингибиторы цитохрома Р450 (эритромицин, кларитромицин и др.) могут блокировать метаболизм итраконазола и повышать его концентрацию в крови. При сочетании с эритромицином повышается кардиотоксичность итраконазола.

Показания

- ◆ Микозы кожи, ногтей, волосистой части головы, вызванные дерматомицетами.
- ◆ Отрубевидный лишай.
- ◆ Аспергиллез: инвазивный (у клинически стабильных больных, для ступенчатой терапии при невозможности использования вориконазола), хронический некротизирующий, аллергический бронхолегочный, аспергиллома.
- ◆ Кандидоз пищевода, кожи, слизистых оболочек, ногтей, кандидозная паронихия, кандидозный вульвовагинит.
- ◆ Сcedоспориоз.

- ◆ Феогифомикозы.
- ◆ Хромомикоз.
- ◆ Споротрихоз.
- ◆ Криптококкоз.
- ◆ Эндемичные микозы (blastomикоз, кокцидиоидоз, гистоплазмоз, паракокцидиоидоз, пенициллиоз).
- ◆ Первичная и вторичная профилактика микозов при ТКСК, высокодозной цитостатической терапии.
- ◆ Вторичная профилактика микозов при СПИДе.

Предупреждение

Итраконазол нельзя применять при церебральных микозах, так как он не проникает через ГЭБ.

Противопоказания

- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Возраст до 16 лет.
- ◆ Тяжелые нарушения функции печени.
- ◆ Сердечная недостаточность.

Дозировка

Взрослые и дети старше 16 лет

При кандидозе полости рта и глотки — 0,1–0,2 г/сут в 1–2 приема в течение 15 дней.

При кандидозном вульвовагините — по 0,2 г каждые 12 ч (1 день) или по 0,2 г ежедневно в течение 3 дней, либо по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение 7–14 дней.

При дерматомикозах — по 0,2 г/сут в течение 2–4 нед.

При онихомикозах — по 0,2 г/сут в течение 3–4 мес. или по 0,4 г/сут (3–4 недельных курса с 3-недельным интервалом).

При отрубевидном лишае — по 0,2–0,4 г/сут в течение 3–7 дней.

При инвазивных микозах — 0,2–0,6 г/сут в течение 6–12 мес. (у пациентов с ВИЧ-инфекцией — пожизненно).

ВОРИКОНАЗОЛ

Системный азоловый антимикотик II поколения. В отличие от «ранних» азолов (флуконазол, итраконазол) оказывает фунгицидное действие на некоторые разновидности *Candida* и *Aspergillus* за счет более выраженного подавления 14-альфа-деметилазы и влияния на активность хитинсинтетазы.

Спектр активности

Вориконазол активен в отношении всех видов грибов рода *Candida* и *Aspergillus*, включая некоторые штаммы, устойчивые к «ранним» азолам (но есть данные о перекрестной резистентности, в частности *C. glabrata*). Проявляет высокую активность против *C. krusei*. Чувствительны также криптококк, спориум, фузариум, дерматомицеты и возбудители эндемичных микозов.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность при приеме натощак — 96%, несколько снижается под влиянием пищи (особенно жирной). Хорошо распределяется в организме, создает высокие концентрации во многих органах, тканях

и средах. Умеренно проникает через ГЭБ, концентрация в СМЖ составляет 50% от сывороточного уровня. Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно в виде метаболитов через ЖКТ. $T_{1/2}$ — 6–10 ч, при почечной недостаточности не изменяется.

Нежелательные реакции

- ◆ ЖКТ — боли в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ◆ Нейротоксичность — головная боль, головокружение, сонливость, трепетание.
- ◆ Умеренная гепатотоксичность — повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха.
- ◆ Аллергические реакции.
- ◆ Нарушения зрения — размытое изображение объектов, изменения зрительного восприятия, фотофобия, искажения цветовой гаммы.
- ◆ Фотосенсибилизация.

Лекарственные взаимодействия

Ингибиторы цитохрома Р450, вориконазол изменяет печеночный метаболизм и тем самым увеличивает концентрацию в крови многих ЛС: варфарина, пероральных сахароснижающих, циклоспорина, дигоксина и др.

Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин и др.) уменьшают концентрацию вориконазола в крови.

Показания

- ◆ Аспергиллез.
- ◆ Инвазивный кандидоз.
- ◆ Кандидоз пищевода.
- ◆ Фузариоз.
- ◆ Сцидоспориоз.
- ◆ Прочие инвазивные микозы при неэффективности или плохой переносимости других антимикотиков.
- ◆ Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих пациентов группы высокого риска.
- ◆ Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов (взрослых и детей старше 12 лет) после ТКСК.

Противопоказания

- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Возраст до 2 лет.

Дозировка

Взрослые

Внутрь: при массе тела < 40 кг насыщающая доза — 0,4 г/сут в 2 приема, поддерживающая — 0,2–0,3 г/сут в 2 приема; при массе более 40 кг насыщающая доза 0,8 г/сут в 2 приема, поддерживающая — 0,4–0,6 г/сут в 2 приема.

В/в капельно: насыщающая доза — 6 мг/кг массы тела каждые 12 ч, поддерживающая — 3 мг/кг массы тела каждые 12 ч.

Дети старше 2 лет

Внутрь или в/в капельно: насыщающая доза — 6 мг/кг массы тела каждые 12 ч, поддерживающая — 4 мг/кг массы тела каждые 12 ч.

ПОЗАКОНАЗОЛ

Как и вориконазол, является азолом II поколения. Сходен с ним по спектру активности и другим характеристикам. В частности, ингибитирует цитохром Р450.

Отличия от вориконазола:

- ♦ активен *in vitro* в отношении возбудителей мукорикозов (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.* и др.);
- ♦ выпускается только в лекарственной форме для приема внутрь;
- ♦ биодоступность варьирует от 52 до 100% (выше при приеме с жирной пищей); уменьшается на фоне приема ЛС, поникающих кислотность в желудке (антацидов, Н₂-блокаторов, ингибиторов протонной помпы);
- ♦ имеет более длительный Т_{1/2} — 15–35 ч;
- ♦ не применяется у детей до 13 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Показания

- ♦ Тяжелые инвазивные микозы — инвазивный кандидоз, кандидоз пищевода, инвазивный аспергиллез, зигомикоз, криптококкоз, фузариоз, хромомикоз, мицетома, кокцидиоидоз (при неэффективности или плохой переносимости препаратов первой линии).
- ♦ Орофарингеальный кандидоз (терапия первой линии у пациентов с заболеванием тяжелой степени или с иммуносупрессией, у которых не ожидается эффекта от применения препаратов местного действия).
- ♦ Профилактика инвазивных грибковых инфекций у лиц с выраженной иммуносупрессией.

Дозировка

Взрослые и дети старше 13 лет

При инвазивных микозах (в случае неэффективности или непереносимости других антимикотиков) — по 0,4 г каждые 12 ч.

При орофарингеальном кандидозе — 0,2 г/сут в 1-й день, затем по 0,1 г/сут в течение последующих 13 дней.

При орофарингеальном кандидозе, резистентном к итраконазолу и/или флуконазолу, — по 0,4 г каждые 12 ч.

Для профилактики инвазивных грибковых инфекций — по 0,2 г каждые 8 ч.

Таблица 58

Препараты азолов для системного применения

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Кетоконазол	<i>Кетоконазол, Кетоконазол-Альтфарм, Кетоконазол ДС, Ливарол, Миканисал, Микозорал, Микокет, Низорал, Ороназол, Перхотал, Себозол, Фунгавис, Фунгинок, Фунгистаб</i>	Таблетки по 0,2 г; мазь и крем 2%; свечи вагинальные по 0,4 г; шампунь 2%
Флуконазол	<i>Веро-Флуконазол, Дифлазон, Дифлюкан, Медофлюкон, Микомакс, Микосист, Микофлюкан, Нофунг, Проканазол, Флукозан, Флукомабол, Флуконазол, Флуконазол-ЛЕКСВМ, Флуконазол-OBL, Флуконазол Сандроз, Флуконазол-Тева,</i>	Капсулы по 0,05 г, 0,1 г, 0,15 г и 0,2 г; таблетки по 0,05 г и 0,15 г; сироп 5 мг/мл; порошок для приготовления суспензии 10 мг/мл и 40 мг/мл; флаконы с раствором для инфузий 2 мг/мл; гель 5 мг/г

Продолжение ⇝

Окончание табл. 59

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
	<i>Флуконазол ШТАДА, Флуконазол Эльфа, Флуконорм, Флукорус, Флюкостат, Форкан, Цискан</i>	
Итраконазол	<i>Ирунин, Итразол, Итраконазол, Итраконазол Сандоз, Кандитрал, Миконихол, Орунгал, Орунгамин, Орунит, Румикоз, Текназол</i>	Капсулы по 0,1 г; раствор для приема внутрь 10 мг/мл; вагинальные таблетки по 0,2 г
Вориконазол	<i>Бифлурин, Виканд, Вифенд, Вориконазол Канон, Вориконазол-Тева</i>	Таблетки по 0,05 г и 0,2 г; порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 0,04 г/мл; флаcon по 0,2 г порошка для приготовления раствора для инфузий
Позаконазол	<i>Ноксафил</i>	Суспензия для приема внутрь 40 мг/мл

2.2. АЗОЛЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Азолы для местного применения представляют собой обширную группу анти микотиков (клотrimазол, изоконазол, бифоназол и др.), сходных по основным клинико-фармакологическим характеристикам. Формы выпуска и особенности клинического применения отдельных препаратов представлены в табл. 59.

Спектр активности

Обладают широким спектром противогрибковой активности, но основное значение имеет действие на *Candida spp.*, дерматомицеты, возбудителей отрубевидного лишая (*Malassezia furfur*) и эритразмы (*Corynebacterium minutissimum*).

Фармакокинетика

При наружном применении хорошо проникают в эпидермис, создавая в нем и в нижележащих пораженных слоях кожи концентрации, намного превышающие МПК для чувствительных патогенов. Наиболее стабильные концентрации характерны для бифоназола, $T_{1/2}$ которого из кожи составляет 19–32 ч (в зависимости от плотности). Системная абсорбция через кожу минимальна и не имеет клинического значения. При интравагинальном применении возможно всасывание на 3–10%.

Нежелательные реакции

При наружном применении — легкая эритема, жжение, зуд, сыпь.

При интравагинальном применении — зуд, жжение, гиперемия и отек слизистой оболочки, выделения из влагалища, учащение мочеиспускания.

Многие азолы в сочетании с ЛС других групп (антибиотиками, глюкокортикоидами, местными анестетиками) входят в состав комбинированных препаратов, которые применяются при дерматомикозах, кандидозных поражениях кожи, дерматитах, осложненных вторичной инфекцией, кандидозном и трихомонадном вульвовагините и др. (табл. 60).

Азолы для местного применения

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска	Дозировка	Показания
Бифоназол	Бифасам, Бифосин, Микоспор	Крем 1% Раствор 1%	Крем или раствор наносят на пораженные участки кожи 1 раз в день с легким втиранием	Кандидоз кожи, дерматомикозы, онихомикоз (при ограниченных поражениях), отрубевидный лишай, эритразма
Изоконазол	Гино-Травоген, Травоген	Крем 1% Свечи вагинальные по 0,6 г	Крем наносят на пораженные участки кожи 1 раз в день. Инtrавагинально — по 1 свече на ночь	Кандидоз кожи, дерматомикозы, кандидозный вульвовагинит
Клотримазол	Амиклон, Кандибене, Кандид, Кандид-В6, Кандизол, Канестен, Канизон, Клотримазол, Клотримазол-Акри, Клотримазол-Акрихин, Клотримазол-Тева	Крем 1% Мазь 1% Раствор 1% Спрей 1% Вагинальный гель 2% Вагинальные таблетки по 0,1 г	Крем, мазь, раствор или спрей наносят на пораженные участки 2–3 раза в день. Инtrавагинально — 1–2 таблетки 1–2 раза в день; гель применяется с помощью специального аппликатора 1 раз в день	Кандидоз кожи и слизистых оболочек, дерматомикозы при ограниченных поражениях, кандидозный вульвовагинит, отрубевидный лишай, эритразма
Миконазол	Гинезол 7, Микозон	Крем 2% Свечи вагинальные по 0,1 г	Крем наносят на пораженные участки кожи 1 раз в день. Инtrавагинально — по 1 свече на ночь	Дерматомикозы, кандидозный вульвовагинит
Оксиконазол	Мифунгар	Крем 1%	Крем наносят на пораженные участки кожи 1 раз в день	Кандидоз кожи, дерматомикозы (у лиц > 8 лет)
Омоконазол	Микогал	Крем 1% Свечи вагинальные по 0,15 г, 0,3 г и 0,9 г	Крем наносят на пораженные участки кожи 1–2 раза в день. Инtrавагинально — по 1 свече на ночь	Кандидоз кожи, дерматомикозы, себорейный дерматит, отрубевидный лишай, эритразма, кандидозный вульвовагинит

Продолжение ↴

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска	Дозировка	Показания
Сертаконазол	Залаин, Сертаконазол, Сертамикол	Крем 2% Раствор 2% Свечи вагинальные по 0,3 г	Крем и раствор наносят на пораженные участки кожи 2 раза в день. Интравагинально — по 1 свече на ночь однократно	Кандидоз кожи, дерматомикозы, отрубевидный лишай (раствор у лиц старше 12 лет), кандидозный вульвовагинит
Фентиконазол	Ломексин	Крем 2% Капсулы вагинальные по 0,6 г и 1,0 г	Крем наносят на пораженные участки кожи 2 раза в день. Интравагинально — 5 г крема с помощью аппликатора 1–2 раза в день либо по 1 капсуле 1–2 раза в день	Кандидоз кожи, дерматомикозы, отрубевидный лишай, кандидозный и трихомонадный вульвовагинит (у лиц > 12 лет)
Эконазол	Гино-Певарил, Ифенек, Экодакс	Крем 1% Порошок 1% Свечи вагинальные по 0,15 г Раствор 1%	Крем и порошок наносят на пораженные участки кожи 1–2 раза в день. Интравагинально — по 1 свече на ночь (только у взрослых). Раствор используют для промывания наружных половых органов (10 мл разводят в теплой воде в соотношении 1:1, только у взрослых)	Дерматомикозы, отрубевидный лишай, эритразма, кандидозный вульвовагинит

Комбинированные азолсодержащие препараты для местного применения

Торговое наименование	Форма выпуска и состав	Дозировка	Показания
Акридерм ГК	Мазь и крем, в 1 г: клотримазол 0,01 г, гентамицин 0,001 г, бетаметазон 0,00064 г	Мазь и крем наносят на пораженные участки кожи 2 раза в день	Дерматиты и дерматозы, включая аллергические, осложненные вторичным инфицированием; дерматомикозы; экзема; нейродермит
Кандид Б	Крем, в 1 г: клотримазол 0,01 г, беклометазон 0,00025 г	Крем наносят на пораженные участки кожи 2–3 раза в день	Кандидоз кожи и дерматомикозы, сопровождающиеся острыми экзематозными проявлениями
Кандидерм	Крем, в 1 г: клотримазол 0,01 г, гентамицин 0,001 г, беклометазон 0,00025 г	Крем наносят на пораженные участки кожи 2 раза в день	Дерматомикозы, дерматиты и дерматозы, осложненные вторичной инфекцией
Канизон плюс	Крем, в 1 г: клотримазол 0,01 г, гентамицин 0,001 г, бетаметазон 0,00064 г	Крем наносят на пораженные участки кожи 2 раза в день	Дерматиты и дерматозы, включая аллергические, осложненные вторичным инфицированием; дерматомикозы; экзема; нейродермит
Клион-Д 100	Таблетки вагинальные: метронидазол 0,1 г, миоконазол 0,1 г	Интравагинально — по 1 таблетке на ночь	Кандидозный и трихомонадный вульвовагинит
Метромикон-Нео	Свечи вагинальные: метронидазол 0,5 г, миоконазол 0,1 г	Интравагинально — по 1 свече 1–2 раза в день	Кандидозный и трихомонадный вульвовагинит, бактериальный вагиноз
Нео-Пенотран	Свечи вагинальные: метронидазол 0,5 г, миоконазол 0,1 г		
Нео-Пенотран Форте	Свечи вагинальные: метронидазол 0,75 г, миоконазол 0,2 г	Интравагинально — по 1 свече на ночь	Кандидозный вульвовагинит
Нео-Пенотран Форте Л	Свечи вагинальные: метронидазол 0,75 г, миоконазол 0,2 г, лидокаин 0,1 г		
Оптигинал	Свечи вагинальные: сертаконазол 0,3 г, лидокаин 0,01 г	Интравагинально — по 1 свече на ночь однократно	Кандидозный вульвовагинит
Травокорт	Крем, в 1 г: дифлукортолон 0,001 г, изоконазол 0,01 г	Крем наносят тонким слоем на пораженные участки 2 раза в день	Кандидоз кожи, дерматомикозы
Тридерм	Мазь и крем, в 1 г: клотримазол 0,01 г, гентамицин 0,001 г, бетаметазон 0,00064 г	Мазь и крем наносят на пораженные участки кожи 2 раза в день	Дерматиты и дерматозы, включая аллергические, осложненные вторичным инфицированием; дерматомикозы; экзема; нейродермит

Глава 3. Эхинокандины

Эхинокандины — одна из новых групп антимикотиков для системного применения. Включает три препарата — каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин (табл. 61), которые не имеют существенных отличий друг от друга по спектру активности. Их механизм действия обусловлен блокадой синтеза 1,3- β -D-глюкана — важного структурно-функционального элемента клеточной стенки грибов.

КАСПОФУНГИН

Спектр активности

Чувствительны аспергиллы (в том числе резистентные к амфотерицину В), *Candida* spp. (включая резистентные к азолам), некоторые редкие мицелиальные грибы (*Acremonium* spp., *Curvularia* spp. и др.). Среди грибов *Candida* встречаются штаммы со сниженной чувствительностью к каспофунгину.

Устойчивы криптококк, сцидоспориум, фузариум, возбудители мукомикоза.

Фармакокинетика

Биодоступность при приеме внутрь низкая. При в/в введении хорошо распределяется в организме. Создает высокие концентрации в почках, печени, селезенке, легких, более низкие — в ткани головного мозга. Метаболизируется в печени без участия цитохрома P450. $T_{1/2}$ — 9–11 ч, не изменяется при нарушении функции почек.

Нежелательные реакции

- ◆ Наиболее частые — лихорадка, флейбит, головная боль.
- ◆ Редкие — тошнота, диарея; кожная сыпь, зуд; повышение активности трансамина, щелочной фосфатазы; снижение гематокрита и гемоглобина.

Предупреждения

При быстром в/в введении отмечаются острые реакции, связанные с высвобождением гистамина (сыпь, зуд, крапивница, одышка, гипотензия). Поэтому каспофунгин и другие эхинокандины следует вводить в виде медленной инфузии в течение 1–1,5 ч.

Показания

- ◆ Инвазивный кандидоз.
- ◆ Кандидоз пищевода.
- ◆ Инвазивный аспергиллез при неэффективности других антимикотиков (амфотерицина В, включая его липосомальные формы, и/или итраконазола) или их плохой переносимости.
- ◆ Эмпирическая терапия у пациентов с нейтропенической лихорадкой.

Дозировка

Взрослые

В/в капельно (в течение не менее 1 ч) — 70 мг в 1-е сут, далее по 50 мг каждые 24 ч.

Дети от 3 мес. до 17 лет

В/в капельно (в течение не менее 1 ч) — 70 мг/м² в 1-е сут (не более 70 мг/сут), далее 50 мг/м² (не более 70 мг/сут) каждые 24 ч.

МИКАФУНГИН

По основным характеристикам близок к каспофунгину. Имеет несколько более длительный $T_{1/2}$ — в среднем 13 ч (может варьировать у различных пациентов от 10 до 17 ч).

Показания

- ♦ Инвазивный кандидоз.
- ♦ Кандидоз пищевода.
- ♦ Профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной ТКСК или у которых предполагается нейтропения в течение 10 дней и более.

Дозировка

Взрослые и дети ≥ 16 лет

В/капельно (в течение не менее 1 ч).

Масса тела > 40 кг: при инвазивном кандидозе — 0,1 г каждые 24 ч, при кандидозе пищевода — 0,15 г каждые 24 ч, для профилактики кандидоза — 0,05 г каждые 24 ч.

Масса тела ≤ 40 кг: при инвазивном кандидозе — 2 мг/кг массы тела каждые 24 ч, при кандидозе пищевода — 3 мг/кг массы тела каждые 24 ч, для профилактики кандидоза — 1 мг/кг массы тела каждые 24 ч.

Дети < 16 лет

В/капельно (в течение не менее 1 ч).

Масса тела > 40 кг: при инвазивном кандидозе — 0,1 г каждые 24 ч, для профилактики кандидоза — 0,05 г каждые 24 ч.

Масса тела ≤ 40 кг: при инвазивном кандидозе — 2 мг/кг массы тела каждые 24 ч, для профилактики кандидоза — 1 мг/кг массы тела каждые 24 ч.

АНИДУЛАФУНГИН

Полусинтетический эхинокандин — липопептид, полученный из продукта ферментации *Aspergillus nidulans*. По спектру активности сходен с каспофунгином.

Отличия от каспофунгина:

- ♦ меньше связывается с белками плазмы (около 80%), поэтому имеет больший объем распределения;
- ♦ не метаболизируется в печени (подвергается медленной химической деградации с образованием неактивного вещества);

Таблица 61

Препараты эхинокандинов

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Каспофунгин	Кансидас	Флаконы по 0,05 г и 0,07 г порошка для приготовления инфузионного раствора
Микафунгин	Микамин	Флаконы по 0,05 г и 0,1 г порошка для приготовления инфузионного раствора
Анидулафунгин	Эраксис	Флаконы по 0,1 г порошка для приготовления инфузионного раствора

- ◆ имеет значительно более длительный $T_{1/2}$ — 24 ч;
- ◆ не имеет показаний к применению у детей до 18 лет;
- ◆ не взаимодействует с системами цитохромов и не имеет известных лекарственных взаимодействий.

Показания

- ◆ Инвазивный кандидоз (включая кандидемию).
- ◆ Кандидоз пищевода.

Дозировка

Взрослые

В/в капельно (в течение не менее 1,5 ч): при инвазивном кандидозе и кандидемии — 0,2 г в 1-е сут, далее по 0,1 г каждые 24 ч; при кандидозе пищевода — 0,1 г в 1-е сут, далее по 0,05 г каждые 24 ч.

Глава 4. Аллиламины

Группа аллиламинов включает два синтетических препарата — **тербинафин** и **нафтифин** (табл. 62). Ихfungицидное действие основано на ингибиции фермента скваленэпоксидазы, катализирующей преобразование сквалена в ланостерол. В результате блокируется превращение ланостерола в эргостерол и нарушается функция грибковой мембранны. Несмотря на то что аллиламины обладают довольно широким спектром активности *in vitro*, они с учетом фармакокинетических свойств применяются только при поверхностных микозах, главным образом при дерматомикозах.

ТЕРБИНАФИН

Спектр активности

Грибы:	дерматомицеты (<i>Epidemophyton</i> spp., <i>Trichophyton</i> spp., <i>Microsporum</i> spp.), некоторые кандиды, <i>M. furfur</i> , аспергиллы, криптококк, споротрикс.
Бактерии:	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. acnes</i> и некоторые другие, однако клиническое значение этой активности неизвестно.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность — 80%. Равновесная концентрация в крови достигается через 10–14 дней. Благодаря высокой липофильности распределяется во многие ткани. За счет диффузии через дермальный слой кожи, а также секреции сальными и потовыми железами тербинафин создает высокие концентрации в роговом слое эпидермиса. Диффузия из ногтевого ложа — определяющий фактор проникновения препарата в ногтевые пластинки. Высокие уровни создаются также в волоссяных фолликулах, что снижает риск реинфекции. Проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени, экскретируется почками. $T_{1/2}$ — 11–17 ч, возрастает при почечной и печеночной недостаточности. Частично всасывается при местном применении. От 3 до 5% препарата, нанесенного на кожу, обнаруживаются в моче и стуле. При нанесении на кожу раствора тербинафина, содержащего полимерные компоненты (препарат *Ламизил Уно*), образуется пленка, остающаяся на коже в течение 72 ч. Из пленки активное вещество быстро высвобождается и проникает в роговой слой кожи (через 1 ч в нем обнаруживается 16–18% дозы). Высвобождение происходит длительно, через 13 дней препарат сохраняется в роговом слое в концентрации, превышающей МПК тербинафина для дерматомицетов.

Нежелательные реакции

- ♦ ЖКТ — боль в животе, изменения вкуса, нарушения аппетита, тошнота, рвота, диарея.
- ♦ Нейротоксичность — головная боль, головокружение.
- ♦ Аллергические реакции.

- ◆ Гепатотоксичность — повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха.
- ◆ При местном применении — гиперемия, жжение, зуд, сухость кожи.

Лекарственные взаимодействия

Индукторы цитохрома Р450 (рифампицин и др.) снижают концентрацию тербинафина в крови, а ингибиторы (циметидин и др.) ее, наоборот, повышают.

Показания

- ◆ Дерматомикозы — поражения стоп, кистей, паховых областей (при ограниченном поражении — местно, распространенном — внутрь).
- ◆ Микроспория, трихофития волосистой части головы (внутрь).
- ◆ Онихомикозы (внутрь).
- ◆ Хромомикоз (внутрь).
- ◆ Споротрихоз (внутрь).
- ◆ Кандидоз кожи (местно).
- ◆ Отрубевидный лишай (местно).

Противопоказания

- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Возраст до 2 лет.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — по 0,25 г/сут в один прием в течение 2 нед., при онихомикозах — 6–12 нед. При клиренсе креатинина меньше 50 мл/мин и при тяжелых нарушениях функции печени доза снижает в 2 раза.

Местно — 1–2 раза в сутки в течение 1–2 нед. Препарат *Ламизил Уно*, использующийся при поражении стоп у взрослых и подростков старше 15 лет, применяется однократно.

Дети старше 2 лет

Внутрь: при массе тела меньше 20 кг — 0,0625 г/сут, 20–40 кг — 0,125 г/сут, более 40 кг — 0,25 г/сут в один прием.

НАФТИФИН

Препарат для местного применения. По спектру активности сходен с тербиффином. В контролируемых исследованиях показано, что по скорости развития эффекта и быстроте излечения микоза он превосходит местно применяемые азоры. Обладает противовоспалительным действием.

Фармакокинетика

Имеет высокую тропность к роговому слою эпидермиса и создает в нем концентрации, в несколько раз превышающие МПК для дерматомицетов. После однократной аппликации они могут сохраняться в течение 5 дней. Высокие уровни препарата отмечаются также в волосяных фолликулах. Системная абсорбция составляет 4–6%. Всасавшийся нафтифин частично метаболизируется в печени, выводится с мочой и стулом. $T_{1/2}$ — 2–3 дня.

Нежелательные реакции

В месте применения возможны покраснение, сухость и жжение кожи.

Показания

- ◆ Дерматомикозы — поражения стоп, кистей, паховых областей (при ограниченных поражениях).

- ◆ Кандидоз кожи.
- ◆ Отрубевидный лишай.

Дозировка

Нанесение на пораженные участки 1 раз в сутки в течение 2–8 нед.

Таблица 62

Препараты аллиламинов

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Тербинафин	Атифин, Бинафин, Ламизил, Ламизил Дермгель, Ламизил Уно, Ламитель, Миконорм, Тербизил, Тербинафин, Тербинафин-МФФ, Тербинафин Сандоз, Тербинафин-Сар, Тербизед-Аджио, Тербикс, Тербинокс, Тербифин, Термикон, Тигал-Сановель, Унгусан, Фунготербин, Цидокан, Экзитер, Экзифин	Таблетки по 0,125 г и 0,25 г; крем 1%; мазь 1%; гель 1%; спрей 1%; р-р для наружного применения пленкообразующий 1%
Нафтифин	Микодерил, Экзодерил	Крем 1%; раствор для наружного применения 1%

Глава 5. Препараты разных химических групп

В данной главе рассматриваются препараты флуцитозин, гризофульвин, калия йодид, аморолфин и циклопирокс (табл. 63).

ФЛУЦИТОЗИН

Является фторированным пиримидином. Действует как антагонист цитозина, нарушающий синтез РНК, ДНК и белков. Флуцитозин был синтезирован как противоопухолевой препарат, однако в этом отношении проявил слабую активность. В последующих исследованиях у него было выявлено противогрибковое действие. Используется при некоторых тяжелых системных микозах в сочетании с амфотерицином В или флуконазолом. В случае проведения монотерапии к флуцитозину быстро развивается резистентность.

Спектр активности

Кандиды (*C. albicans* и не-*albicans* *Candida* spp., включая устойчивые к флуконазолу), криптококк, возбудители феогифомикозов. Малоактивен в отношении аспергилла.

Фармакокинетика

Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ, биодоступность составляет более 80%. Распределяется во многие ткани и среды. Хорошо проникает через ГЭБ. Концентрация в СМЖ составляет 75% от сывороточного уровня. Незначительно метаболизируется в кишечнике (при участии микрофлоры) и печени с образованием 5-фторурацила. Экскретируется преимущественно почками путем клубочковой фильтрации, на 80–90% в неизмененном виде. $T_{1/2}$ — 3–5 ч, при почечной недостаточности значительно возрастает (до 3,5 сут).

Нежелательные реакции

- ◆ ЖКТ — боль в животе, тошнота, рвота, диарея, иногда тяжелый энтероколит.
- ◆ Нейротоксичность — головная боль, головокружение, заторможенность, галлюцинации, судороги, атаксия.
- ◆ Гематотоксичность — лейкопения, тромбоцитопения (чаще при сочетании с амфотерицином В и при нарушении функции почек). Описано развитие агранулоцитоза и фатальной апластической анемии. Гематотоксичность (как и энтеротоксичность) отчасти может быть связана с превращением флуцитозина в 5-фторурацил, обладающий более выраженным цитотоксическим действием. *Меры контроля:* определение числа лейкоцитов и тромбоцитов в крови 2 раза в нед.
- ◆ Гепатотоксичность — обычно проявляется увеличением активности трансаминаз, тем не менее известны единичные случаи развития некроза печени со смертельным исходом.

Предупреждения

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функций печени и почек, с цитопениями. Два раза в неделю следует определять креатинин сыворотки и рассчитывать его клиренс.

Необходимо по возможности проводить мониторинг сывороточной концентрации флуцитозина, причем наиболее важно определять остаточную концентрацию.

Показания

- ♦ Рефрактерный инвазивный кандидоз, вызванный *ne-albicans* видами *Candida*.
- ♦ Криптококковый менингит.

Дозировка

Взрослые и дети

В/в — 37,5–50 мг/кг массы тела каждые 6 ч.

ГРИЗЕОФУЛЬВИН

Природный антибиотик, продуцируемый лучистым грибком рода *Penicillium*. Его фунгистатический эффект обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК. Обладая узким спектром противогрибковой активности, применяется только при дерматомикозах. Клинический эффект развивается медленно.

Спектр активности

Действует только на дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp. и др.). В отношении всех прочих грибов неактивен.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, особенно при приеме с жирной пищей. Биодоступность — 70–90%. Благодаря активной секреции потовыми железами препарата накапливается в роговом слое эпидермиса, ногтях и волосах, создавая в них уровни, в 5–10 раз превышающие концентрации в крови. Обладает способностью депонироваться в клетках прокератина, поэтому образуемый во время лечения гризофульвином кератин содержит высокие концентрации антибиотика и является устойчивым к грибковой инвазии. Таким образом, выздоровление наступает при полной замене инфицированного кератина. Метаболизируется в печени, выводится почками (только 1% принятой дозы — в неизмененном виде). Невсосавшийся в кишечнике гризофульвин выделяется со стулом. $T_{1/2}$ — 10–20 ч, при почечной недостаточности не изменяется.

Нежелательные реакции

- ♦ ЖКТ — боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ♦ Нейротоксичность — головная боль, головокружение, нарушения сна, парестезии, заторможенность, депрессия.
- ♦ Фотосенсибилизация.
- ♦ Аллергические реакции (с учетом происхождения гризофульвина возможна перекрестная аллергия с пенициллинами).
- ♦ Волчаночноподобный синдром.
- ♦ Кандидоз полости рта.
- ♦ Гепатотоксичность — повышение активности трансаминаз, желтуха, гепатит.
- ♦ Гематотоксичность — лейкопения, гранулоцитопения.

Лекарственные взаимодействия

Гризофульвин является индуктором цитохрома Р450, поэтому ускоряет метаболизм и ослабляет эффект непрямых антикоагулянтов, оральных контрацептивов, пероральных сахароснижающих ЛС, теофиллина.

Индукторы цитохрома Р450 (рифампицин и др.) усиливают метаболизм гризофульвина и ослабляют его эффект.

Гризофульвин усиливает действие алкоголя.

Показания

- ◆ Дерматомикозы (эпидермофития, микроспория, трихофития) стоп, кистей, волосистой части головы.
- ◆ Онихомикозы.

Противопоказания

- ◆ Беременность.
- ◆ Тяжелые поражения печени.
- ◆ Системная красная волчанка.

Дозировка*Взрослые*

Внутрь — по 0,25–0,5 г каждые 12 ч, при поражении кожи и волос в течение 4–8 нед., при поражении ногтей — 6–12 мес.

Дети

Внутрь — 10 мг/кг массы тела/сут в 1–2 приема.

КАЛИЯ ЙОДИД

Как антимикотик используется в виде концентрированного раствора — 1,0 г/мл. Активен в отношении многих грибов, но основное клиническое значение имеет действие на *S. schencki*. Механизм действия точно неизвестен.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ. Распределяется преимущественно в щитовидную железу. Накапливается также в слюнных железах, слизистой оболочке желудка, молочных железах. Концентрации в слюне, желудочном соке и грудном молоке в 30 раз выше, чем в плазме крови. Экскретируется почками.

Нежелательные реакции

- ◆ ЖКТ — боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ◆ Изменения функции щитовидной железы.
- ◆ Лимфаденопатия.
- ◆ Набухание подчелюстных слюнных желез.
- ◆ Реакции йодизма — сыпи, ринит, конъюнктивит, стоматит, ларингит, бронхит.

При развитии выраженных нежелательных реакций можно снизить дозу или временно прекратить прием. Через 1–2 нед. лечение возобновляется в более низких дозах.

Показания

Споротрихоз: кожный, кожно-лимфатический.

Противопоказания

- ◆ Гиперчувствительность к препаратам йода.
- ◆ Гипертиреоз.
- ◆ Опухоли щитовидной железы.

Дозировка**Взрослые и дети**

Внутрь — начальная доза по 5 капель раствора каждые 8–12 ч, далее разовую дозу повышают на 5 капель в неделю и доводят до 25–40 капель каждые 8–12 ч. Препарат следует принимать после еды, разводить водой, молоком или фруктовыми соками.

АМОРОЛФИН

Синтетический препарат, являющийся производным морфолина. Предназначен для местного применения при онихомикозах, выпускается в виде лака для ногтей. В зависимости от концентрации может оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное нарушением структуры цитоплазматической мембраны клетки грибов.

Спектр активности

Действует на дерматомицеты, *Candida spp.*, *M. furfur* и ряд других грибов.

Фармакокинетика

Хорошо проникает в глубокие слои ногтевой пластиинки и ногтевое ложе. Системная абсорбция очень низкая.

Нежелательные реакции

Жжение, зуд или раздражение кожи около ногтя, иногда отмечается дискордация ногтей.

Показания

- ♦ Онихомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами (если поражено не более $\frac{1}{3}$ ногтевой пластиинки).
- ♦ Профилактика онихомикоза.

Дозировка

Наносится на пораженные ногти 1–2 раза в нед. в течение 6–12 мес.

ЦИКЛОПИРОКС

Синтетический противогрибковый препарат для местного применения.

Спектр активности

Действует на дерматомицеты, *Candida spp.*, *M. furfur*, некоторые другие грибы, а также ряд грамположительных и грамотрицательных бактерий, микоплазмы и трихомонады.

Фармакокинетика

Проникает в различные слои кожи и ее придатки, создавая высокие местные концентрации, в 20–30 раз превышающие МПК для основных возбудителей поверхностных микозов. При нанесении на обширные участки может незначительно всасываться (в крови обнаруживается около 1,5% дозы).

Нежелательные реакции

Жжение, зуд, раздражение, шелушение или гиперемия кожи.

Показания и дозировка

- ♦ Дерматомикозы — крем или гель наносят на пораженные участки с легким втиранием 2 раза в день в течение 1–2 нед.
- ♦ Онихомикоз (если поражено не более $\frac{1}{3}$ пластиинки) — лак наносят на пораженную ногтевую пластиинку 1 раз в 2 дня в течение 1-го мес., 2 раза в неделю в течение 2-го мес. и 1 раз в неделю в течение 3-го мес.

- ◆ Грибковый вагинит, вульвовагинит — вагинальный крем с помощью специального аппликатора либо по 1 свече на ночь.

Таблица 63

Противогрибковые препараты разных групп

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Флуцитозин	Анкотил	Раствор для инфузий 10 мг/мл во флаконах
Гризофульвин	Гризофульвин	Таблетки по 0,125 г
Аморолфин	Лоцерил, Онихелп, Офломил Лак	Лак для ногтей 5%
Циклопирокс	Батрафен, Дафнеджин, Фонжиаль, Циклополи	Крем 1%; гель 0,77%; крем вагинальный 1%; свечи вагинальные по 0,1 г; лак для ногтей 8%