

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ТЕРАПИИ

А.И. Хоменко С.С. Лобко

**Клиническая фармакология и рациональная
фармакотерапия микозов полости рта**

Учебно – методическое пособие

Минск БелМАПО

2015

УДК 616.311-002.72-085.282(075.9)

ББК 56.6:55.17:52.8я73

X 76

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 4 от 28.04.2015

Авторы:

д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и терапии *Хоменко А.И.*
к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии *Лобко С.С.*

Рецензенты:

кафедра 3-й терапевтической стоматологии БГМУ
д.м.н., профессор каф. ортопедической стоматологии БГМУ, И.И. Гунько

Хоменко А.И.

X 76

Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия микозов полости рта: учеб.-метод. пособие /А. И. Хоменко, С. С. Лобко. – Минск.: БелМАПО, 2015. – 41 с.

ISBN 978-985-499-903-6

В учебно-методическом пособии дана характеристика противогрибковых средств, рассмотрены вопросы проведения фармакотерапии противогрибковыми средствами. Особое внимание уделено применению новых поколений противогрибковых средств. Приведены принципы диагностики и рациональной фармакотерапии противогрибковыми средствами, при грибковых поражениях слизистых полости рта и принципы лечения другой грибковой патологии.

Предназначено для специалистов, занимающихся проблемами лечения грибковых поражений, клинических ординаторов, студентов, врачей-стоматологов и других заинтересованных специалистов.

УДК 616.311-002.72-085.282(075.9)

ББК 56.6:55.17:52.8я73

ISBN 978-985-499-903-6

© Хоменко А.И., Лобко С.С., 2015

© Оформление БелМАПО, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

1	ВВЕДЕНИЕ	4
2	1. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ	4
3	2. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИБОВ	7
4	3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГРИБКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ	9
5	4. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ МИКОЗОВ И ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	13
6	5. ХИМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ СРЕДСТВ	16
	5.1 ГРУППА ПОЛИЕНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ	16
	5.2 ПРОИЗВОДНЫЕ АЗОЛОВ	19
	5.3 ПРОИЗВОДНЫЕ ТИРАЗАЛОВ	24
	5.4 АЛЛИЛАМИНЫ	29
	5.5 ЭХИНОКАНДИНЫ - КАСПОФУНГИН, МИКАФУНГИН, АНИДУЛАФУНГИН	31
	5.6 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДРУГИХ ГРУПП –	34
6	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	37
7	ЛИТЕРАТУРА	38

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается неуклонный рост числа заболеваний, обусловленных микроскопическими грибами. По данным эпидемиологического исследования консультационных пациентов, обратившихся на 1-ю кафедру терапевтической стоматологии в течении 2009-2014 гг., микозы составляют приблизительно 28% от всех диагнозов. Во многом это связано с широким внедрением в современную медицинскую практику новых технологий лечения бактериальной и вирусной инфекции. Однако эти достижения имеют и другую сторону, связанную с увеличением числа заболеваний, сопровождающихся различными иммунодефицитными состояниями, следствием которых является постоянное увеличение заболеваний связанных с условно-патогенной микрофлорой, в том числе и инвазивных микозов. По данным ВОЗ, каждый пятый человек планеты страдает или перенес различные формы микозов.

Клиническая картина проявления симптомов микозов многообразна и во многом зависит от локализации инфекции и степени иммунодефицита пациента. Одновременно с увеличением количества заболеваний вызываемых микозами, прогрессивно увеличивается и тяжесть клинических проявлений грибковых поражений. Наиболее часто возбудителем системных микозов являются *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*.

В последние десятилетия были достигнуты успехи в диагностике и лечении грибковых инфекций человека. Этому способствовала разработка современных противогрибковых средств и их внедрение в клиническую практику. Список доступных антимикотиков включает более 10 системных и десятки местных препаратов, но наибольший прогресс в лечении микозов были достигнут после внедрения противогрибковых средств 3-4 поколения. Впервые стало возможным проводить профилактику и лечение ряда глубоких микозов, не дожидаясь микробиологического подтверждения. Не менее важно, что излечение дерматомикозов и онихомикозов, инвазивных микозов происходит в сравнительно короткие сроки, благодаря разработке системной терапии препаратами 3-4 поколений.

1. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Нередко диагностика грибковых инфекции является сложной проблемой, так как клинические признаки поражения грибами часто неспецифичны, лабораторное подтверждение либо серологические методы диагностики разработаны для немногих видов микозов. В связи с этим для эффективности лечения микозов важно не только планировать диагностические мероприятия, но и проводить раннюю интенсивную терапию применением антифунгальных средств.

В зависимости от клинических проявлений, локализации патологических процессов и в зависимости от степени и глубины поражения слизистых оболочек, кожи, ногтей, подкожной клетчатки, внутренних органов, патогенные грибки разделяют на:

Поверхностные и подкожные:

- поражающие поверхностную часть рогового слоя кожи без явлений воспаления (кератомикозы);
- поражающие толщу рогового слоя и вызывающие воспалительную реакцию, поражающие эпидермис, волосы ногти (дерматомикозы, вызываемые преимущественно дерматомицетами);
- обитающие в роговом слое и вызывающие воспалительную реакцию нижележащих слоев (подкожные микозы).

Системные или глубокие микозы поражающие кожу, подкожную клетчатку, мышцы, кости, внутренние органы:

- вызываемые экзогенной инфекцией – бластомикозы, гистоплазмозы, кокцидомикозы, споротрихозы;
- вызываемые оппортунистической инфекцией – аспергиллезы, кандидозы, криптококкозы, физомикозы, хромобластомикозы.

Выбор противогрибкового лекарственного средства должен основываться на клинических проявлениях симптомов заболевания, и результатах лабораторного исследований на грибки.

К таким исследованиям можно отнести:

- Микроскопию нативных препаратов мокроты, экссудата, крови, соскобов с языка, миндалин, микробиоптатов и т.п.
- Микроскопию окрашенных препаратов (биосубстратов). При этом важно обнаружить не только клетки грибков, но и их вегетирующие формы (почкующиеся клетки, мицелий, псевдомицелий).
- Культуральные микроскопические исследования с посевом материала на питательные среды для выявления вида и штамма грибка-возбудителя.
- Цитологическое исследование биосубстратов, взятых из пораженных органов.
- Гистологическое исследование биоптатов для оценки степени инвазивности процесса.
- Целесообразно применять иммунологические методы диагностики с целью выявления антител к грибкам, а также определение степени сенсибилизации организма к грибковой инфекции.
- Определение метаболитов-маркеров грибков рода кандиды с помощью газохроматографического мониторинга по основному метаболиту-маркеру Д-арабинитол (фоновая концентрация в крови составляет от 0 до 1 мкг/мл, в ликворе — 2–5 мкг/мл). Можно определять и другие маркеры-компоненты

клеточной стенки грибов рода кандиды — манноза (в норме в сыворотке крови детей — до 20–30 мкг/мл) и маннитол (в норме — до 12–20 мкг/мл).

- Обнаружение специфических антигенов кандиды (методом латекс-агглютинации и с помощью иммуноферментного анализа для определения маннана) характерно для больных с генерализованными и висцеральными формами кандидоза.

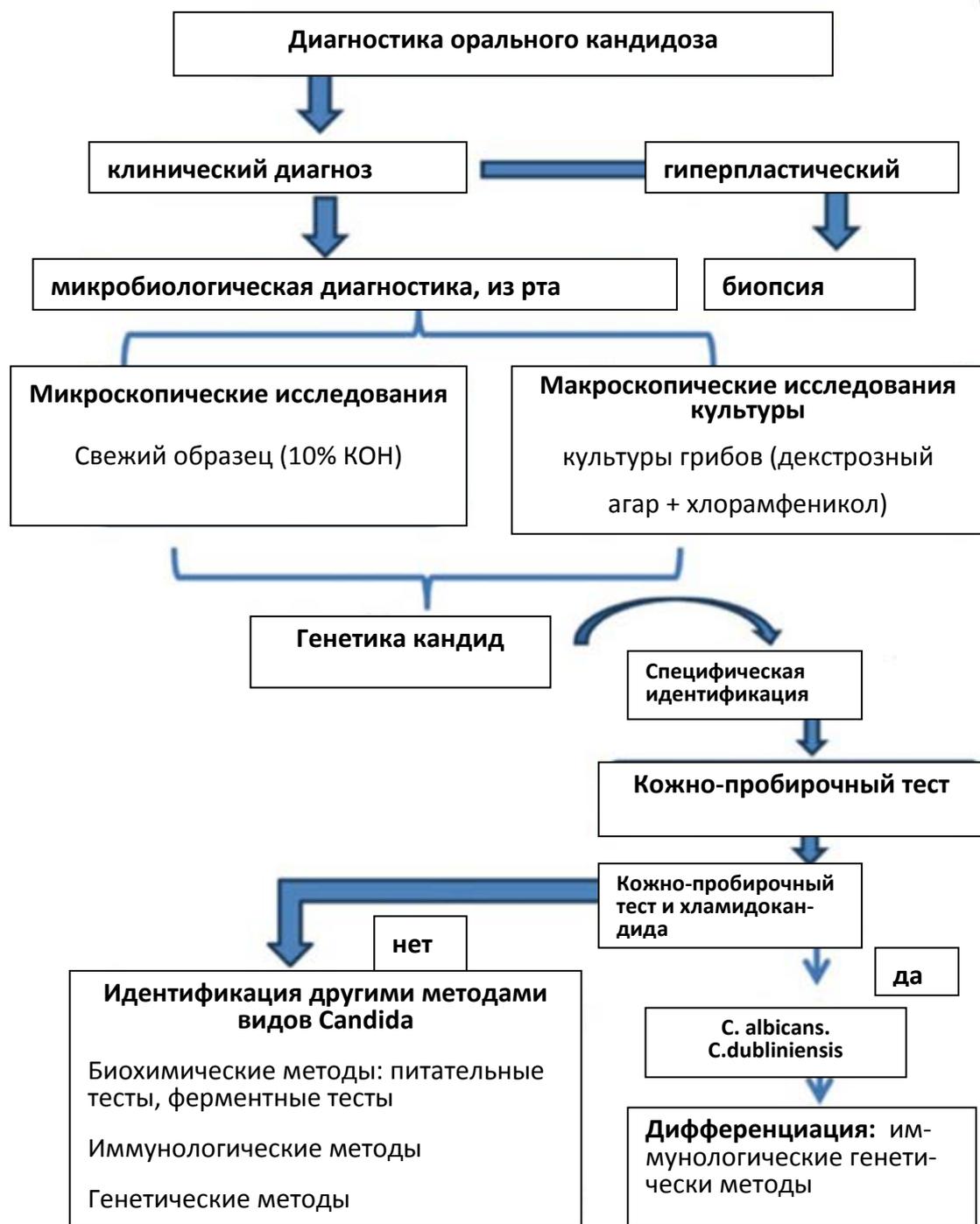


Рис. 1. Алгоритм диагностики орофарингеального кандидоза (рисунок алгоритма диагностики орофарингеального кандидоза (цит. JClinExpDent. 2013. V. 5. N.5. P. e279–e286).

При глубоких микозах использование перечисленных методов лабораторной диагностики обязательно. Пример алгоритма диагностики оральных кандидозов приведен на рисунке 1.

2. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИБОВ

В литературе описано около 500 видов грибов, однако, не все они являются патогенными, а некоторые из них относятся к условно-патогенным паразитам. Большинство патогенных грибов относят к классу дейтеромицетов.

Основное различие грибов от бактерий в том, что они являются эукариотами, имеют 80S рибосому, в то время как бактериальные клетки имеют 70S рибосому, в связи с этим, большинство антибактериальных средств не действует на грибы.

Существенные отличия грибов от бактерий обнаруживаются в строении клеточной стенки. Грибы имеют ядро с ядерной оболочкой, цитоплазму с органеллами, цитоплазматическую мембрану и многослойную, ригидную клеточную стенку, состоящую из нескольких типов полисахаридов (маннанов, глюканов, целлюлозы, хитина), белка, и липидов. Некоторые грибы образуют капсулу. Цитоплазматическая мембрана содержит гликопротеины, фосфолипиды и эргостеролы (в отличие от холестерина - главного стерола тканей млекопитающих).

Грибы являются грамположительными микробами. Различают два основных типа грибов - гифальные и дрожжевые. Гифальные грибы образуют ветвящиеся тонкие нити, сплетающиеся в грибницу. Дрожжевые (дрожжеподобные) грибы образуют псевдогифы состоящие из цепочек псевдоклеток. Многие виды грибов обладают диморфизмом - способностью к гифальному (мицелиальному) или дрожжеподобному росту, в зависимости от условий культивирования.

В отличие от бактерий грибы растут намного медленнее. Размножение грибов происходит половым, и бесполом (вегетативным) путями. Половое размножение грибов происходит с образованием гамет, половых спор и других половых форм. Половые формы называются телеоморфами.

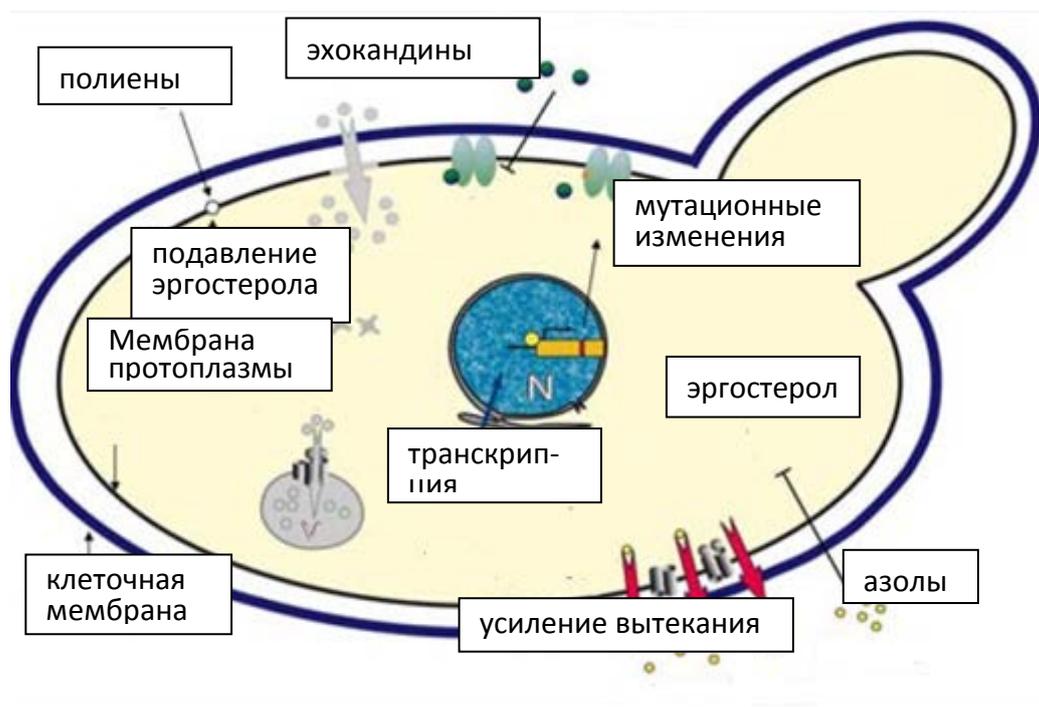


Рис 2. Схема строения грибковой клетки и основные мишени действия противогрибковых лекарственных средств (цит. Clin. Exp. Dent. 2013).

Бесполое, вегетативное размножение гриба происходит с образованием соответствующих форм, называемых анаморфами. Такое размножение происходит почкованием, фрагментацией гиф и бесполоыми спорами. Эндогенные споры (спорангиоспоры) созревают внутри округлой структуры - спорангия. Экзогенные споры (конидии) формируются на кончиках плодоносящих гиф, так называемых конидиеносцах.

Вегетативное тело патогенного гриба состоит из ветвящихся нитей мицелия различной длины и толщины. Внутри нитей мицелия, так и вне их грибы образуют споры различной величины и формы. Споры, прорастая, образуют ростковую трубку, которая удлиняется за счет дистального конца, и превращается в нить. Грибы, будучи эукариотическими организмами, имеют оформленное ядро с ядрышком, митохондрии, эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, лизосомы, фагосомы, сегресомы, ломасомы и хитосомы.

Клеточная стенка грибковой клетки представлена микрофибриллярным матриксом углеводной природы хитином с низким содержанием углеводов, которые содержат – N-ацетилглюкозамин. Необходимым компонентом плазматической мембраны грибов является инозитолсодержащие липиды, эргостерин, зимэстрол.

Различают совершенные и несовершенные грибы: совершенные грибы имеют половой путь размножения (зигомицеты, аскомицеты, базидиомицеты), несовершенные грибы не имеют полового пути размножения (дейтеро-

мицеты). Дейтеромицеты образуют септированный мицелий, размножаются только бесполом путем в результате формирования конидий. К дейтеромицетам относятся грибы рода кандиды, аспергиллезы, которые поражают кожу, слизистые оболочки и внутренние органы. Они имеют овальную форму, диаметр 2 - 5 мкм, делятся почкованием, образуют псевдогифы (псевдомицелий) в виде цепочек из удлиненных клеток, иногда образуют гифы. Для *Candida albicans* характерно образование хламидоспор. Большинство грибов, вызывающие заболевания у человека (микозы), относятся к дейтеромицетам.

Патогенность грибов во многом определяется их способностью прямо воздействовать на клетки пораженного органа или организма, вызывая в нем изменения структуры клеточной стенки пораженного органа или изменения процессов метаболизма в пораженном органе. Одновременно грибы способны вырабатывать отдельные токсины (афлатоксины, фаллотоксины), различные протео- и липолитические ферменты (гидролазы), которые способствуют дополнительному разрушению тканевых и клеточных элементов (рис.2.).

В целом грибковая инфекция поражает ткани, имеющие слабо выраженную васкуляризацию, такие как кожа, ногти, волосы. Затруднения в лечении грибковой инфекции во многом связаны с плохой растворимостью противогрибковых средств, низким уровнем распределения и их захватом. В связи с этим лечение грибковой инфекции может успешно проводиться лишь при длительном использовании высокотоксичной фармакотерапии, в отличие от применения низкотоксичной антибактериальной терапии.

Наиболее частые поражения вызывают грибы *Candida spp.*, которые представлены более 150 видами грибов. Этот вид представлен одноклеточной дрожжевой клеткой, которая распространена повсеместно, некоторые формы являются естественными обитателями в слизистой оболочке полости слизистой рта, слизистой оболочки гениталий.

Грибы вида *Candida spp.* вызывают самый распространенный оппортунистический микоз, проявления которого могут сильно варьировать от относительно безобидного поверхностного кандидоза с поражением слизистых оболочек полости рта и губ до инвазивного поражения различных органов и тканей.

3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГРИБКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ

Клинические проявления грибковой инфекции многообразны и зависят от степени иммунодефицита пациента, поэтому заболевания, вызываемые микроскопическими грибами, создают серьезную проблему для современной медицины и занимают одно из первых мест в инфекционной патологии.

Достаточно отметить, что от 5 до 20% взрослого населения имеют разные виды микотических поражений. Среди всех микотических поражений на втором месте после онихомикоза стоит кандидоз слизистых оболочек, из ко-

торых 40% поражений составляют орофарингиальные микозы, возникающие, как правило, на фоне дисбактериоза, при ослаблении иммунитета, при ослаблении барьерной функции слизистой в ротовой полости. Снижения иммунной системы и реактивности организма человека могут быть «физиологическими» период новорожденности, старческий возраст, беременность, стресс, травма и др. Основная роль в патогенезе кандидозной инфекции, в том числе и поражающей ротовую полость отводится несостоятельности клеточного иммунитета (нарушение функции Т-лимфоцитов, взаимодействия Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, нарушение фагоцитарной активности, нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов).

Кандидоз не только поражает ротовую полость, но и может диагностироваться в других местах, так кандидоз может быть генитальным, вульвагинальным, урогенитальным, кандидоз кишечника, кожи, желудочно-кишечного тракта и хронический системный кандидоз. Но самое распространенное заболевание - кандидоз полости рта, который подразделяется на: кандидозный хейлит; кандидозный глоссит; кандидозный стоматит.

В данном пособии кратко изложена клиническая картина грибковых заболеваний ротовой полости и классификация грибковых заболеваний ротовой полости.

Существующие классификации учитывают характер течения заболевания, и локализацию процесса. Зарубежные авторы оральные кандидозы делят на:

Первичный оральный кандидоз (группа 1)

Острая форма – псевдомембранозная, эритроматозная

Хроническая форма – эритроматозная, псевдомембранозная, гиперпластическая, узелковая, в виде бляшек (plaque-like).

Кандида-ассоциированные повреждения – ангулярный хейлит, стоматиты, ассоциированные с протезом, срединный ромбовидный глоссит.

Ороговевшие первичные поражения суперинфекцией ассоциированной кандиды – лейкоплакия, плоский лишай люпоидный эритроматит.

Вторичные оральные кандидозы (группа 2)

Оральная манифестация системно подкожные поражения.

Кроме того кандидозы вызывают такие заболевания как тимическая аплазия, кандидозный эндокринный синдром (цит.PariharS. Oralcandidiasis-Areview. WebmedcentralDent. 2011. V. 2).

На основании Международной классификации стоматологических болезней МКБ-10 (ВОЗ, Женева,1997) кандидоз относится к инфекционным и

паразитным заболеваниями и представлен в следующих нозологических формах:

В 37.0 Кандидозный стоматит

В 37.00 Острый псевдомембранозный кандидозный стоматит

В 37.01 Острый эритематозный (атрофический) кандидозный стоматит

В 37.02 Хронический гиперпластический кандидозный стоматит

В 37.03 Хронический эритематозный (атрофический) кандидозный стоматит

В 37.04 Кожно-слизистый кандидоз

В 37.06 Ангулярный хейлит

Основной этиологический фактор орофарингиального кандидоза – грибки вида *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*. У здоровых взрослых людей из ротовой полости в 30-45% случаев выделяется *C. albicans*, у пациентов с протезами доля носительства данного вида гриба увеличивается до 65%.

Результаты исследования патологического материала у пациентов, забранного в зависимости от локализации патологического процесса приведены в таблице 2. Эти данные указывают, что при орофарингеальном кандидозе определяются различные виды грибов кандиды, но основным грибом является *C. albicans*.

Таблица. 2 Этиологическая роль различных видов *Candida* в развитии орофарингиального кандидоза (цит.Яремчук А.А., и др., 2010)

Вид кандиды	Общее количество пациентов (n=69)		
	абс.	%	ДИ
<i>C. albicans</i>	55	79,7	70,2-89,2
<i>C. tropicalis</i>	11	15,9	7,3-24,6
<i>C. glabrata</i>	2	2,9	0,1-6,9
<i>C. krusei</i>	1	1,4	0,1-4,3

Немаловажную роль в увеличении носительства грибков в ротовой полости играют факторы риска развития микозных поражений, такие как ношение протезов, не соблюдение гигиены полости рта, нарушение функции слюнных желез.

Так ношение протезов способствует созданию микросреды, способствующую росту *Candida spp.* (снижаются значения pH ротовой полости). Уменьшение количества выделяющейся слюны (слюна дает эффект разведения и смывает микроорганизмы со слизистой оболочки глотки и полости рта), повышает адгезию грибов на поверхности протезов.

Определенный вклад в развитие кандидозов полости рта играет применение лекарственных средств, таких как глюкокортикоиды, цитостатиков, антибиотиков широкого спектра действия. Среди факторов риска можно отметить наличие у пациента метаболического синдрома, диабета, ряда заболева-

ний крови, туберкулеза. Вклад в распространенность грибковой инфекции играют и вредные факторы, такие как, курение, потребление большого количества углеводов.

Во многом клиническая картина кандидоза ротовой полости определяется локализацией патологического процесса. Микотические поражения могут носить характер локальной острой или хронической инфекции в месте первичной локализации возбудителя в пределах слизистой оболочки (поверхностные поражения) либо инвазией в подлежащие ткани. Часто течение заболевания варьирует от бессимптомного течения до развития воспаления и болезненности в ротовой полости, жжения языка и дисфагии.

В клинической картине течения заболевания различают: острый псевдомембранозный кандидоз, который наиболее распространен и составляет около 30% случаев. Для него характерно наличие боли, жжение, появление бляшек белого цвета, состоящих из слущивающихся эпителиальных клеток, фибрина и гиф гриба. Бляшки локализуются на слизистой оболочке щек, твердого и мягкого неба, языка и глотки. При соскабливании бляшек обнажается эритематозная слизистая оболочка. При визуальном осмотре язык ярко-красного цвета и обнаруживаются явления острого атрофического стоматита (срединный ромбовидный глоссит), для которого характерно симметричное поражение центральной части дорсальной поверхности языка в виде сглаживания сосочков и появления эритемы.

Микотические поражения ротовой полости обычно начинаются с покраснения отдельных участков слизистой, с появлением белых пятен или белого творожистого налета на небе, на слизистой оболочке губ и языка. При легком течении заболевания образовавшийся налет можно легко снять, на его месте останется очаг покраснения.

Образовавшиеся пленки вначале с трудом, а в последующем легко отделяются от гиперемизированной или эрозированной слизистой. Для заболевания, протекающего в тяжелой форме, налет наблюдается по всей полости рта сплошной пленчатой поверхностью. Налет со временем утолщается, и заболевание может поражать рядом расположенные органы, так возникает кандидоз горла и в последующем кандидоз пищевода. При кандидозе ротовой полости, протекающем в тяжелой форме, возникший налет снять сложно, однако приложив определенные усилия псевдомембраны можно удалить, но при этом обнажается влажная эритематозная поверхность (пятно красного цвета), в некоторых случаях может быть кровоточащая эрозия.

Характерная клиническая картина острого кандидоза часто появляется у пациентов после перенесенных инфекционных заболеваний и имеющих проблемы с пищеварением. Заражение преимущественно происходит через посуду или соску. Наиболее часто кандидозный стоматит развивается у детей, пожилых людей, и лиц с ослабленным иммунитетом. В этом случае заболевание протекает как в острой, так и в хронической форме, которое может перейти на область пищевода.

Хронический гиперпластический кандидоз может возникать у людей, длительно принимающих антибиотики и цитостатики. Для данной формы заболевания характерно формирование белых бляшек, сливающихся в сплошные творожистые отложения. Со временем налет становится толще, а цвет налета изменяется до желтоватого. Нередко хронический кандидоз полости рта сопровождается покраснением, сухостью и даже возможным отеком слизистой оболочки.

При хроническом гиперпластическом кандидозе, который ассоциируется с курением, поражаются слизистая оболочка щек и боковые поверхности языка. У таких пациентов могут наблюдаться выраженные диспластические изменения кандидозная лейкоплакия, белые бляшки, представляющие единичные прозрачно-беловатые, приподнятые над уровнем кожи, различные по размеру высыпания.

Ношение съемных протезов иногда приводит к развитию хронического атрофического кандидоза. При осмотре определяется локальная эритема тканей твердого неба и верхней челюсти, контактирующих с протезом. Кроме того, кандидозная инфекция может привести к развитию ангулярного хейлита — эритемы и трещин кожи в углах рта. Это наиболее распространенная форма кандидоза, клиника которой связана с проявлением болезненности и жжения в ротовой полости.

4. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ МИКОЗОВ И ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакотерапия кандидозов ротовой может быть системной или местной и должна направлена на причину заболевания (носить этиотропный характер). Объем и характер применения антимикотических лекарственных средств, во многом зависит от тяжести заболевания. Однако, эрадикация возбудителя в полости рта — первое лечебное мероприятие, после которого можно переходить к профилактике рецидивов и коррекции местных и общих предрасполагающих факторов.

В последние годы наиболее часто применяется следующая тактика фармакотерапии. В легких случаях пациентам назначают местные средства (клотримазол). Лечение продолжают в течение 2 недели. Полость рта следует обрабатывать 4 раза в день. Высокая кратность применения местных препаратов создает неудобства для пациента. Соответственно, не всегда есть уверенность в том, что пациент будет четко выполнять режим приема лекарственного средства, особенно при отсутствии клинических симптомов, на протяжении всего 2-недельного курса, и поэтому после полностью не вылеченного кандидоза могут наблюдаться рецидивы и появление резистентных форм грибов.

В среднетяжелых и тяжелых случаях, а также при неэффективности

местной терапии, при рецидивирующем кандидозе и угрозе диссеминации инфекции рекомендуется системная противогрибковая терапия флуконазолом, который назначают в дозе 100-200 мг 1 раз в день на 1-2 недели.

Кроме выше перечисленных препаратов, для лечения грибковой инфекции применяются и другие химиотерапевтические средства, которые по своей эффективности превосходят выше указанные схемы лечения, механизм действия которых связан с избирательным подавлением роста и размножения грибов.

Первые упоминания применения противогрибковых средств, связывают с внедрением в медицинскую практику препарата калия иодид в 1903 году для лечения подкожных споротрихозов. Механизм действия калия иодида объясняется его влиянием на белки мембраны клеточной стенки грибов. После приема внутрь калия иодид быстро адсорбируется из желудочно-кишечного тракта, распределяется во внеклеточной жидкости и экскретируются из организма почками. Его прием приводит к образованию акне, тошноте, диарее. На сегодня препарат почти не применяется.

В 1954 г. была обнаружена противогрибковая активность у известного с конца 40-х гг. XX в. полиенового антибиотика нистатина, в связи с чем, нистатин стал широко применяться для лечения кандидоза. Высокоэффективным противогрибковым средством оказался антибиотик гризеофульвин, который впервые выделен в 1939 г. и использовался при грибковых заболеваниях растений. В медицинской практике стал применяться с 1958 г. и был первым специфическим антимикотиком для лечения дерматомикозов у человека.

Для лечения глубоких (висцеральных) микозов с 1956 года начали использовать другой полиеновый антибиотик — амфотерицин В.

Крупные успехи в создании новых противогрибковых средств относятся к 70-м гг. XX в., когда были синтезированы и внедрены в практику производные имидазола — антимикотики II поколения - клотримазол (1969 г.), миконазол, кетоконазол (1978 г.) и др., С 80-90-х годов применяются антимикотики III поколения (производные триазола - итраконазол (1980 г.), флуконазол (1982 г.). В этот же период появились производные аллиламинов (тербинафин, нафтифин).

В последние годы в клинической практике используются антимикотики IV поколения, такие как липосомальные формы полиеновых антибиотиков (амфотерицина В и нистатина), производные триазола (вориконазол, позаконазол, равуконазол) и эхинокандины (каспофунгин, анидулафунгин).

Не существует единой общепринятой классификации противогрибковых средств, часто противогрибковые средства могут назначаться в зависимости от локализации поражения, типа возбудителя, и ожидаемого противогрибкового спектра действия:

- Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных условно патогенными грибами рода *Candida*: амфотерицин В, леворин, нистатин, нафтифин, натамицин, клотримазол, миконазол, кетоконазол, декаметоксин.
- Средства, используемые при дерматомикозах (кератомикозы, эпидермомикозы, трихомикозы): гризеофульвин, тербинафин, миконазол, кетоконазол, декаметоксин, ундециленовая кислота, сангвиритрин, хлорнитрофенол.
- Средства, используемые при системных и глубоких микозах (бластомикоз, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, криптококкоз): амфотерицин В, флуцитозин, кетоконазол, миконазол, итраконазол, флуконазол, гризеофульвин.

Более общепринятым принципом лечения грибковых поражений лежит применение препаратов с учетом механизма действия, избирательности действия на различные виды грибов. При назначении необходимо учитывать особенности фармакокинетики и параметры токсичности, поэтому используется классификация противогрибковых средств по химическому строению, так как их можно использовать, не только при местных грибковых поражениях, но и при системных заболеваниях

- группа полиеновых антибиотиков – амфотерицин В, нистатин, натамицин, леворин;
- производные азолов – кетоконазол, миконазол, клотримазол, изоконазол, эконазол, бифоназол;
- производные триазолов – флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол;
- аллиламины – тербинафин, нафтифин;
- эхинокандины – капсофунгин; анидулафунгин;
- лекарственные средства других групп – гризеофульвин, аморфолфин, циклопирокс.

Часть противогрибковых средств используется для лечения системных микозов, другая – преимущественно для лечения поверхностных грибковых инфекций. Однако такое деление фунгицидных препаратов весьма условное, так как большинство из них можно использовать, но только при системных заболеваниях, но и при местных грибковых поражениях.

5. ХИМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ СРЕДСТВ

5.1. ГРУППА ПОЛИЕНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ (АНТИМИКОТИКИ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ) АМФОТЕРИЦИН В, НИСТАТИН, НАТАМИЦИН, МИКОГЕПТИН, ЛЕВОРИН.

Общим для группы полиеновых антибиотиков является их взаимодействие с эргостеролом клеточной мембраны грибов, что в итоге нарушает ее целостность, приводит к потере клеточных макромолекул, ионов и в конечном итоге к лизису клетки.

Для полиеновых антибиотиков характерен самый широкий спектр противогрибковой активности *in vitro* среди антимикотиков. Амфотерицин В при системном применении активен в отношении большинства дрожжеподобных, мицелиальных и диморфных грибов. При местном применении полиены (нистатин, натамицин, леворин) действуют преимущественно на *Candida spp.* Полиены активны в отношении некоторых простейших — трихомонад (натамицин), лейшманий и амёб (амфотерицин В). Малочувствительны к амфотерицину В возбудители зигомикоза. К полиенам устойчивы дерматомицеты (род *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*), *Pseudoallescheria boydi* и др.

АМФОТЕРИЦИН В (АМФОЛИН, ФУНГИЗОН) относится к полиеновым макролидным антибиотикам, был открыт в 1956 году. Молекула амфотерицина содержит 35-членный гаптаеновый лактонный цикл, включающий десять гидроксильных групп, способных к образованию водородных связей. Препарат оказывает комплексное действие на клеточную мембрану грибов, связываясь со стероловым компонентом цитоплазматической мембраны, амфотерицина В внедряется в клеточную мембрану вдоль стероида, повышает текучесть мембраны грибов, что приводит к разрушению ее однородности, нарушениям барьерных функций мембраны. Увеличивается проницаемость мембраны преимущественно для ионов калия, ассоциированного с активностью Na/K-АТФ-азы, ингибируется высвобождение аминокислот, что приводит к последующему лизису грибов.

Обычно препарат назначается внутривенно, так как не всасывается из желудочно-кишечного тракта, не проникает через ГЭБ при внутривенном введении.

Обладает противогрибковым эффектом в отношении большинства дрожжевых, мицелиальных и диморфных грибов, являющимися возбудителями различных глубоких и системных микозов. Амфотерицин В вводимый внутривенно, является средством выбора при лечении системных микозов, таких как: кандидомикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бластомикоз, криптококкоз, зигомикоз, сторотрихоз, а также применяется для

эмпирической антифунгальной терапии. При кандидомикозе кожи и слизистых препарат может применяться местно в виде мазей, орошений, кремов и ингаляций.

Липосомальный амфотерицин В — современная лекарственная форма амфотерицина В, инкапсулированного в липосомы (везикулы, формирующиеся при диспергировании в воде фосфолипидов), отличается лучшей переносимостью.

Липосомальная форма способно долго, находиться в системном кровотоке, оставаясь интактной. Высвобождение активного вещества происходит только при контакте с клетками гриба при попадании в ткани, пораженные грибковой инфекцией, при этом липосомы обеспечивают интактность ЛС по отношению к нормальным тканям.

В отличие от амфотерицина В, липосомальный амфотерицин В создает более высокие концентрации в крови, чем обычный амфотерицин В, практически не проникает в ткань почек (менее нефротоксичен), обладает более выраженными кумулятивными свойствами. Период полувыведения составляет 4–6 дней. При длительном использовании возможно увеличение периода выведения до 49 дней. Нежелательные реакции (анемия, лихорадка, озноб, гипотензия), по сравнению со стандартным препаратом, возникают реже.

Показаниями к применению липосомального амфотерицина В являются тяжелые формы системных микозов у пациентов с почечной недостаточностью, при неэффективности стандартного препарата, при его нефротоксичности или не купируемых премедикацией выраженных реакциях на внутривенное введение.

Обычная доза амфотерицина В на один прием составляет 0,5-1 мг/кг массы. Препарат вводится внутривенно. Длительность курса лечения определяется тяжестью заболевания.

НИСТАТИН (ТЕРЖИНАН) – антибиотик полиеновой структуры, открытый и описанный в лаборатории здоровья (Нью-Йорк). Препарат является губительным для большинства мицелиальных и дрожжевых грибов рода *Candida*, простейших при микозах ротовой полости, эзофагитах, вагинитах и практически не действует на бактерии. Механизм избирательного противогрибкового действия нистатина связывают с различиями во взаимодействиях между холестерином в мембранах животных клеток и растительными стеринами в мембранах грибов. Наличие в химической структуре антибиотика большого количества двойных связей обуславливает высокую тропность нистатина к эргостерину и цитостерину цитоплазматической мембраны грибов. Молекула нистатина встраивается в мембрану грибковой клетки с образованием множества каналов, способствующих неконтролируемому транспорту воды, электролитов внутрь клетки, что приводит к воздействию внешних осмотических сил, к потере ее устойчивости и к последующему лизису. Действует на патогенные дрожжевые и плесневые грибы, а также на аспергилле-

зы.

Показано применение нистатина для профилактики и лечения кандидозов слизистых оболочек рта, влагалища, кожи, при эзофагитах. Обычно нистатин при приеме внутрь назначается в дозе 500 тыс.-1 млн. ЕД в таблетках, которые принимаются не разжевывая. Наружно можно применять нистатиновую мазь по 100 тыс.ЕД/г 2 раза в день. Средняя продолжительность лечения до 2-х недель.

НАТАМИЦИН (ПИМАФУЦИН, ПИМАФУКОРТ) относится к противогрибковым средствам широкого спектра действия, благодаря наличию четырех двойных связей в химической структуре молекула натамицина встраивается в мембрану грибов. Препарат наиболее эффективен только в отношении дрожжей и дрожжевых грибов, но менее чувствителен против аспергиллезов. Активен в отношении трихомонад. При приеме внутрь натамицин не оказывает системного воздействия, поэтому оказывает только местное действие.

Применяют для лечения заболеваний слизистых оболочек, включая псевдомембранозный и атрофический кандидоз, кандидоз кожи, ногтей, кишечника, влагалища.

Обычная доза натамицина при приеме внутрь составляет 0,1 г, 4 раза в сутки. Таблетка натамицина не разжевывается, глотается целиком. Для лечения грибковых заболеваний гениталий препарат применяется местно по 100 мг 1 раз в сутки виде вагинальных суппозиторий.

ЛЕВОРИН (ЛЕВОРИДОН) является антибиотиком полиеновой структуры. Молекула леворина содержит большое число сопряженных двойных связей, что способствует высокой тропностью к стеринным образованиям цитоплазматической мембраны грибов. Связываясь со стеринами леворин, инициирует неконтролируемую проницаемость грибковой мембраны, что приводит к усиленному обмену компонентов цитозоля с внешней средой и в конечном итоге, ведет к лизису грибковой клетки. Активен препарат не только против кандидов, но и против ряда простейших (амеб, трихомонад).

Леворин, как и натамицин, практически не всасываются при приеме внутрь, не оказывает системного действия, поэтому их используют, принимая внутрь или местно.

Средняя продолжительность длительность лечения при приеме внутрь леворина составляет 10-12дней. Назначается в дозе 500 тыс. ЕД.

При поражениях слизистой оболочки ротовой полости леворин применяется в виде полосканий водной суспензии препарата в дозе 1:500, которую готовят непосредственно перед применением. Полоскают ротовую полость 2-4 раза в сутки в течение 10-20 дней.

При вагинальном кандидозе доза препарата составляет 250-500 тыс. ЕД, которая назначается 2 раза в сутки. Длительность обычного курса лечения до

2-х недель. При кандидозах слизистой оболочки рта, при стоматитах и при кандидоносительстве применяют защечные (трансбуккальные формы препарата).

Побочные эффекты полиеновых антибиотиков при местном применении встречаются сравнительно редко, хотя отмечается появление тошноты и диарея. При системном применении могут быть проявления нефротоксичности, с последующей дегенерацией почечных канальцев, гипокалиемия, повышение температуры тела, головная боль, тромбофлебиты, аллергические реакции.

5.2. ПРОИЗВОДНЫЕ АЗОЛОВ – КЕТОКОНАЗОЛ, МИКОНАЗОЛ, КЛОТРИМАЗОЛ, ИЗОКОНАЗОЛ, ЭКОНАЗОЛ, БИФОНАЗОЛ.

Для всех производных азолов характерен одинаковый механизм действия, который связан с нарушением целостности мембраны клетки гриба. Азолы нарушают синтез эргостерола — основного структурного компонента клеточной мембраны грибов. Эффект связан с ингибированием цитохром Р450-зависимых ферментов, в т.ч. 14-альфа-деметилазы (стерол-14-деметилаза), катализирующей реакцию превращения ланостерола в эргостерол, что приводит к нарушению синтеза эргостерола клеточной мембраны грибов.

Азолы имеют широкий спектр противогрибкового действия, оказывают преимущественно фунгистатический эффект. Азолы для системного применения активны в отношении большинства возбудителей поверхностных и инвазивных микозов, включая *Candida spp.* (в т.ч. *Candida albicans*, *Candida tropicalis*), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*. Обычно казоламалочувствительны или резистентны *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.* изигомицеты (класс *Zygomycetes*). На бактерии и простейших азолы не действуют (за исключением *Leishmania major*).

Следующая особенность данной химической группы противогрибковых средств это проявление нежелательных реакция при их совместном введении и быстрое развитие перекрестной устойчивости ко всем производным азолов при длительном применении.

КЕТОКОНАЗОЛ (ЛИВАРОЛ, МИКОЗОРАЛ, НИЗОРАЛ, ОРОНАЗОЛ) противогрибковое средство широкого спектра действия, производное имидазол диоксалаана впервые, внедрен в лечебную практику в 1981 году. Основной механизм действия кетоконазола связывают с торможением синтеза эргостерола, триглицеридов и фосфолипидов, основных компонентов липидного состава плазматической мембраны, используемыми грибами для синтеза клеточной стенки. Одновременно препарат снижает активность

окислительных ферментов клеток системы цитохром P450, 51A1 (тормозит активность ланостерол-14-альфа-деметилазы) и ферментов тормозящих образование свободных радикалов. В результате в клетках грибов накапливаются токсические концентрации перекиси водорода. Все это приводит к изменению проницаемости клеточной мембраны, повреждению внутриклеточных органелл и нарушается способность грибов к образованию нитей и колоний. При приеме внутрь кетоконазол хорошо всасывается, быстро попадает в системный кровоток.

Кетоконазол высокоэффективен в отношении дерматофитов, дрожжеподобных грибов рода кандиды, плесневых грибов, возбудителей системных микозов и эумицетов. Препарат показан для лечения системных и поверхностных микозов кожи, волос, ногтей, вызванных дерматофитами или дрожжами, микозов слизистой ротовой полости, глаз, кожного лейшманиоза, системных микозов (кандидоз, паракокцидомикоз, кокцидомикоз, бластомикоз). Назначается кетоконазол и пациентам с иммунодефицитом. Важной особенностью кетоконазола является его высокая эффективность как при приеме внутрь, так и при поверхностном применении.

Обычная терапевтическая доза кетоконазола 200-400 мг/в 1 раз сутки. Таблетка применяется внутрь во время еды. Длительность курса лечения до 1 месяца. При онихомикозах длительность лечения может быть до одного года. Наружно используется крем, которым смазываются пораженные участки 1-2 раза в сутки.

При назначении кетоконазола в сыворотке крови может повыситься активность печеночных ферментов, отмечаться желтуха, гепатит, в связи с этим при длительном приеме кетоконазола необходимо регулярно проводить мониторинг функции печени, так как препарат ингибирует систему микросомальных цитохромов. Блокада микросомальных цитохромов способствует замедлению метаболизма многих лекарственных средств и появлением токсических эффектов. Данные проявления могут встречаться при совместном введении с атипичными антидепрессантами, антиэпилептическими средствами, при употреблении алкоголя.

МИКОНАЗОЛ (ДАКТАНОЛ, ДАКТОДЕРМ, ДАКТАРИН, КЛИОН-Д 100) является имидазолилметилпроизводным. Противогрибковое действие появляется в отношении дерматомицетов, дерматофитов и дрожжевых грибов, а антибактериальное действие на некоторые грамположительные бактерии. Механизм действия миконазола связывают с торможением биосинтеза эргостерола оболочки и плазматических мембран грибов. Препарат нарушает встраивание эргостерина в цитоплазматическую мембрану грибов, изменяет липидный состав клеточной стенки и ее проницаемость, что и приводит к лизису клетки. Наиболее чувствительны к миконазолу дерматомицеты, дерматофиты и дрожжевые грибки.

Высокоэффективен миконазол при патологии, вызываемой некоторыми

грамположительными бактериями, кокками и *Coccidioides immitis*, *Candida albicans*.

Миконазол применяется для лечения грибковых (трихофития, эпидермофития) поражений ладоней, стоп, туловища, при кожном кандидозе, кандидозе желудочно-кишечного тракта и ротовой полости, при смешанных грибково-бактериальных поражениях и при поражениях слизистой вызванной некоторыми грамположительными бактериями. Применение миконазола очень быстро устраняется зуд, часто сопровождающий грибковые инфекции.

Миконазол токсичнее кетоконазола, поэтому обычно назначается местно в виде мази (2%) и геля. Курс лечения может достигать до 1,5 месяцев. Может применяться в виде вагинальных свечей в дозе 0,2-0,4 г, вводимые один раз в сутки до 7 дней.

При онихомикозах лечение проводят до вырастания новой ногтевой пластинки. Для лечения и профилактики микозов полости рта, препарат назначают в виде геля, который необходимо как можно больше задерживать в ротовой полости.

КЛОТРИМАЗОЛ (АМИКЛОН, КАНЕСТЕН, КЛОФАН, ФУНГИНАЛ), являясь производным имидазола, оказывает противогрибковое, антибактериальное (как и миконазол, эффективен против некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий) действие, обладает противопротоzoйным и трихомонацидным действием.

В медицинскую практику клотримазол, как первый синтетический имидазольный антигрибковый препарат, был введен в 1970-73 году. Для клотримазола характерен широкий спектр противогрибковой активности. Препарат активен в отношении дерматофитов, дрожжевых грибов рода кандиды, плесневых грибов, разноцветного лишая, возбудителя эритразмы.

Механизм действия клотримазола объясняется его способностью разрушать цитоплазматическую мембрану микроорганизмов, нарушая синтез эргостерина с образованием вакуолей внутри клетки. Одновременно препарат способствует распаду нуклеиновых кислот, выходу из бактериальной клетки калия и внутриклеточных соединений фосфора. Показаниями к назначению клотримазола являются: грибковые поражения кожи, микозы стоп, кистей, волосистой части головы и слизистых оболочек, в том числе и ротовой полости, вызванных дерматофитами, плесневыми и дрожжеподобными грибами, разноцветном лишае и трихомоназные поражения.

Обычная доза клотримазола в вагинальных таблетках по 0,1-0,2 г, которые назначаются 1-2 раза в день, продолжительность лечения может продолжаться до 1 месяца. Клотримазол может применяться наружно в 1% мази, лосьоне или растворе, используется интравагинальная 1% мазь либо 2% гель. Мазь, гель, лосьон наносят на пораженные участки 2-3 раза в сутки. Во влагалище один раз в сутки вводится таблетка 0,1 г или мазь.

ИТРАКОНАЗОЛ (ТРАВОГЕН, ТРАВОКОР) является изомером миконазола. Обладает фунгистатическим и фунгицидным действием на дерматофиты, дрожжи, дрожжевидные и плесневые грибы, антибактериальным действием на грамположительные микроорганизмы – стафилококки, стрептококки, микрококки. Спектр действия итраконазола включает *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, дерматофиты, *Malassezia furfur*, грибы *Dematiaceae*, *Pseudallescheria boydii* и все виды диморфных возбудителей микозов.

Итраконазол угнетает синтез эргостерина за счет действия на зависимый от системы цитохрома P450 фермент 14-альфа-деметилазу. Фунгицидный эффект итраконазола связан с нехваткой эргостерина. Итраконазол обладает широким спектром действия как *in vitro*, так и *in vivo*. Устойчивость к итраконазолу описана в единичных случаях, поэтому определять чувствительность до начала лечения не требуется.

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

Всасывание и биодоступность препарата зависят от вводимой дозы. При повторных назначениях концентрация итраконазола в плазме крови повышается. Равновесные концентрации устанавливаются ко 2-й неделе лечения. Более 99% итраконазола в системном кровотоке находится в связанном состоянии с альбуминами плазмы, поэтому содержание препарата в цереброспинальной и других физиологических жидкостях организма незначительно. В кале обнаруживается до 18% неизмененного препарата, в моче неизмененным появляется менее 0,03% от введенной дозы, так как итраконазол интенсивно метаболизируется ферментами печени, с образованием около 30 метаболитов. Большинство образованных метаболитов неактивны, около трети из них выводится с мочой, немногим более половины – с калом. Активным метаболитом является гидроксиитраконазол, образующийся в наибольшей концентрации. Выведение итраконазола из организма носит двухфазный характер, конечный период полувыведения составляет 20–30 ч, а при повторных приемах, он продолжается 40 ч и более.

При длительном приеме итраконазола или при назначении высоких доз выведение замедляется. Итраконазол является высоколипофильным соединением, поэтому наибольшие концентрации обнаруживаются в жировой ткани, сальнике, сальных железах кожи. Концентрации итраконазола в тканях намного превышает концентрацию в плазме крови. Через сутки после введения в дозе 200 мг итраконазол можно обнаружить в секрете потовых желез. Основной путь, благодаря которому препарат попадает в роговой слой, является выведение с кожным салом. На 4-й день от начала лечения концентрации в кожном сале превышает концентрацию в плазме в 5–10 раз и сохраня-

ется в течение недели после отмены препарата. Кератофильность итраконазола обеспечивает ему высокие концентрации в коже, ногтях, которая в 4 раза превышает его концентрацию в плазме. Эффективные концентрации в коже сохраняются в течение 2–4 недель после отмены препарата. На дистальных концах ногтевых пластинок итраконазол можно обнаружить уже через 1 нед. лечения. Проникновение в ногтевую пластинку идет преимущественно через матрикс, и через ногтевое ложе. В матриксе препарат накапливается и выводится только при отрастании новой ногтевой пластинки, поэтому эффективная концентрация препарата после его отмены поддерживается в ногтях на руках в течение еще 3 мес., а на ногах – в течение 6–9 мес., при 3-месячном курсе лечения.

Итраконазол используется в лечении многих инфекций кожи, включая дерматофитии, кандидоз кожи и слизистых оболочек, *Malassezia*-инфекции и онихомикозы любой этиологии. Итраконазол является весьма эффективным средством при споротрихозе и хромомикозе.

В фармакотерапии глубоких микозов итраконазол может быть применен для лечения кандидоза, криптококкоза, аспергиллеза (часто аспергиллез легких), феогифомикоза, псевдоаллергического, а также параконцидиоидоза, кокцидиоидоза, гистоплазмоза и бластомикоза. Важное место занимает итраконазол в профилактике инвазивного аспергиллеза легких.

Для взрослых начальная доза составляет 200 мг 3 раза в день, далее кратность применения снижается до 2 раз в день. Пациентам с нейтропенией и пациентов со СПИДом может потребоваться увеличение дозы, которое должно быть строго обосновано.

Препарат применяется местно в виде 1% мази либо в виде вагинальных свечей по 0,6 г для лечения дерматомикозов, вызванных микроспориями, кандидозами, плесневыми грибами. Особенно показано назначение препарата при сочетанных инфекциях кожи и слизистых оболочек. При местных грибковых заболеваниях итраконазол наносят на пораженные участки 1 раз в день, при инфекциях влагалища препарат вводят глубоко во влагалище 1 раз в 3 дня. Длительность местной терапии может продолжиться до 4-х недель.

ЭКОНАЗОЛ (ГИНО-ПЕВАРИЛ, ЭКОДАКС) по химической структуре и механизму противогрибкового действия близок к кетоконазолу. Эффективен в отношении дерматофитов, плесневых грибов, некоторых видов грамположительных бактерий.

Применяется местно в виде 1% крема.

БИФОНАЗОЛ (БИФОСИН, МИКОСПОР) является производным имидазола. Противогрибковое действие связывают со способностью повреждать клеточную мембрану грибов за счет нарушения синтеза эргостерола клеточной стенки грибов. Препарат легко проникает через клеточную стенку грибов, быстро накапливается в цитозоле клетки, создавая терапевтическую

концентрацию препарата.

Бифоназол рекомендуется применять наружно в виде 1% мази и лака для лечения поверхностных кандидозов, дерматофитий, онихомикозов, эритразм. При использовании раствора или крема их необходимо втирать тонким слоем, на инфицированную поверхность. Длительность лечения бифоназолом 2-4 недели.

5.3. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИАЗОЛОВ - ФЛУКОНАЗОЛ, ИТРАКОНАЗОЛ, ВОРИКОНАЗОЛ, ПОЗАКОНАЗОЛ.

Общее, что объединяет эту группу, это механизм действия, который связан с нарушением синтеза эргостерола в клеточной мембране за счет ингибирования 14- α -деметилазы. Самым широким спектром действия среди пероральных антимикотиков имеют вориконазол и итраконазол. Оба препарата отличаются от других триазолов наличием активности в отношении плесневых грибов *Aspergillus* spp. Вориконазол отличается от итраконазола высокой активностью в отношении *Candida krusei* и *Candida glabrata*, а также большей эффективностью против *Fusarium* spp. и *Pseudallescheria boydii*.

ФЛУКОНАЗОЛ (ФЛУКОЗАН, ДИФЛЮКАН, ФЛЮКОСТАТ, ДИФЛАЗОН, МИКОСИСТ)- противогрибковый препарат из группы производных триазола, молекула которого имеет 2 атома фтора. Препарат обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь, быстро попадает в системный кровоток, хорошо проникает через ГЭБ. Оказывает выраженное противогрибковое действие, специфически ингибирует синтез грибковых стеролов за счет избирательного блокирования стерольной 14- α -деметилазы в системе микросомального цитохрома P450, блокируя синтез эргостерина.

Для флуконазола характерен широкий спектр действия, включающий большинство видов *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, дерматофиты, *Malassezia furfur* и “классические” диморфные возбудители *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis*. Среди грибов рода *Candida* наиболее чувствительными к флуконазолу являются *C. albicans*, а также *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* (их МПК составляет в среднем 1 мг/л).

Устойчивыми к флуконазолу считают штаммы *C. krusei*, в меньшей степени *C. glabrata*. Однако при лечении флуконазолом кандидоза следует учитывать вид возбудителя, поскольку не все виды *Candida* одинаково чувствительны к препарату. Как правило, определять чувствительность до начала лечения кандидоза не требуется, если заболевание вызвано *C. albicans* так как устойчивость штаммов *C. albicans* в ходе лечения развивается редко, хотя при длительном лечении хронических форм кандидоза, в частности, у пациентов со СПИДом, долгое время получающих малые дозы флуконазола может развиваться резистентность.

При кандидозе, вызванном другими видами *Candida*, следует провести определение чувствительности до назначения препарата. Изредка приобретенная устойчивость *Cryptococcus neoformans* наблюдается у пациентов с иммунодефицитом, получающих длительную поддерживающую терапию.

Используется флуконазол для лечения криптококкозов (включая и криптококковый менингит), системных кандидозов, глубоких эндемических микозов, для профилактики грибковых инфекций у больных со злокачественными заболеваниями и у пациентов со СПИДом, при инвазивных поражениях ЦНС. Может использоваться для профилактики развития грибковой инфекции при применении лекарственных средств подавляющих иммунитет.

Наиболее эффективен флуконазол при кандидозах кожи, слизистых оболочек, при кандидозе ротовой полости и пищевода, онхомикозах, вульвовагинитах, криптококкозах, дерматомикозах, отрубевидном лишае, системных трихоспирозах, малассезиозах. Может назначаться для эмпирической антифунгальной терапии и для профилактики инвазивного кандидоза. Для профилактики кандидоза и предотвращения кандидной колонизации желудочно-кишечного тракта препарат применяют в небольших дозах.

При приеме внутрь флуконазол быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. В коже и ногтях создаются высокие концентрации флуконазола, так в коже препарат обнаруживается через 3 ч после приема одной дозы, а в ногтях на 2-й неделе лечения. В эпидермисе кожи препарат попадает в основном через потовые железы и, в меньшей степени, через базальный слой и сальные железы.

Флуконазол вводится внутрь и внутривенно. Доза подбирается индивидуально, обычно она составляет от 50 до 400 мг в сутки, длительность лечения может продолжаться до 10 недель. В связи с длительным периодом полувыведения препарат назначают 1 раз в сутки.

При орофарингеальном кандидозе длительность лечения от 3 дней до 2-х недель. Для проведения эмпирической антифунгальной терапии и профилактики инвазивного кандидоза доза препарата 0,4 г в сутки.

ИТРАКОНАЗОЛ (ОРУНГАЛ, РУМИКОЗ) нарушает синтез эргостерола, блокируя стерольную 14- α -деметилазу в системе микросомального цитохрома P450, что вызывает выраженный фунгицидный эффект. При приеме внутрь итраконазол быстро проникает в системный кровоток, проникает почти во все органы и ткани организма. Всасывание препарата существенно улучшается при приеме с пищей, содержащей жиры, и гораздо лучше происходит в кислой среде. Большая концентрация итраконазола обнаруживается в потовых и сальных железах.

Активен итраконазол в отношении дерматофитов, дрожжевых и мицелиарных грибов, плесневых грибов, возбудителей эндемичных микозов, действует на некоторые клостридии. Фунгицидный эффект итраконазола связан с нехваткой эргостерина. Спектр действия итраконазола включает *Candida*

spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., дерматофиты, *Malassezia furfur*, грибы *Dematiaceae*, *Pseudallescheria boydii* и всех диморфных возбудителей микозов. Устойчивость к итраконазолу описана в единичных случаях. Определять чувствительность до начала лечения не требуется.

Используется для лечения поражений полости рта, глаз, влагалища, вызванных дерматофитами, дрожжевыми и плесневыми грибами, микозов кожи, онихомикозов, может применяться при смешанных инфекциях кожи и слизистых оболочек. Особенно показан препарат при лечении аспергиллезов.

При дерматомикозах орофарингеальном микозе доза препарата составляет 0,1-0,2 г в сутки, длительность лечения до 2-х недель.

При онихомикозах более рационально назначать итраконазол в интермитирующем режиме: по 0,2 г 2 раза в день в течение 1 недели, с последующим 3-х недельным перерывом.

При системном аспергиллезе, кандидозе, гистоплазмозе, бластомикозе обычная доза итраконазола 0,2-0,8 г в сутки, длительность лечения от одного месяца до 1 года.

Для профилактики инвазивного аспергиллеза легких обычная доза составляет 200 мг 3 раза в день, далее кратность применения снижается до 2 раз в день. При генитальном кандидозе можно препарат назначать в первый день в дозе 0,2 г 2 раза в день, затем дозу снижают, по 0,2 г один раз в день. Рекомендуется применять препарат внутрь, после еды и проводить 3 курса лечения.

Для лечения кандидозов ротоглоточной области назначают по 0,1 г 1 раз в день в течение 15 дней.

ВОРИКОНАЗОЛ (ВИФЕНД) как и другие производные азола и триазола ингибирует в микробных клетках цитохром P450 51A1 фермент ланостерол-14- α -деметилазу, что приводит к нарушениям трансформации ланостерола в эргостерол и к нарушениям образования нормальной клеточной стенки грибков.

Вориконазол обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь. Метаболизируется в печени ферментами системы цитохрома P450 CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. Встречающийся генетический полиморфизм цитохрома CYP2C19, может обуславливать медленный и быстрый метаболизм вориконазола, что иногда требует приводить индивидуальную коррекцию дозировки препарата.

Высокоэффективен против всех видов грибков кандиды, в том числе, и резистентных к флуконазолу. Действует на все виды аспергиллеза, криптококкоза, возбудителей эндемичных микозов.

Показано назначение вориконазола при системных микозах, инвазивном аспергиллезе, кандидозе, кандидемиях. При кандидозах пищевода, тяжелых микозах при непереносимости к другим антифунгиальным средствам. Проявляет эффективность против плесневых грибов. Вориконазол является препа-

ратом выбора с позиции доказательной медицины для лечения инвазивного аспергиллеза.

При приеме вориконазола могут отмечаться зрительные нарушения, появление сыпи, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, нарушения функции почек. При одновременном назначении с антиаритмическими средствами первой группы могут возникать нарушения сердечного ритма.

Не следует одновременно с вориконазолом назначать лекарственные средства, являющиеся субстратами для фермента CYP3A4: тербинафин, астемизол, квинидин, цизаприд, рифампицин и фенobarбиталы, так как возможно взаимное влияние на плазменную концентрацию препаратов.

Вориконазол следует принимать с осторожностью при повышенной чувствительности к другим азолам, при почечной недостаточности, во время беременности. После начала лечения вориконазолом кормление грудью необходимо прекратить.

Обычно вориконазол назначают внутривенно или через рот. Целесообразно, в первые сутки, начать лечение вориконазолом с назначения насыщающей дозы внутривенно 3-6 мг/кг массы 2 раза в сутки, либо по 400 мг в рот за 1 час до приема пищи, либо через 1 час после приема. Далее дозу препарата необходимо снизить до: внутривенно 3мг/кг массы 2 раза в сутки, в таблетках до 0,1-0,2 г 2 раза в сутки.

При назначении вориконазола необходимо обратить на возможные лекарственные взаимодействия с таким препаратами как: астемизол, цизаприд, рифампицин, бенздиазепиновые производные.

ПОЗАКОНАЗОЛ (НОКСАФИЛ) ингибирует фермент ланостерол-14- α -деметилазу системы цитохрома P450 (CYP51), который катализирует биосинтез эргостерола. Препарат активен в отношении грибов рода кандиды, в том числе против штаммов резистентных к флуконазолу и итраконазолу, против аспергиллеза, в том числе штаммов резистентны к итраконазолу и амфотерицину В. Действует против возбудителей ангомикоза и эндемичных микозов.

При приеме внутрь максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 3 часа. Из организма выводится очень медленно, так как $t_{1/2}$ составляет 35 часов. Абсорбция позаконазола значительно повышается на фоне приема пищи с высоким содержанием жиров. Препарат слабо подвергается метаболическим превращениям системой цитохрома P450. Сам препарат и некоторые его метаболиты выводятся из организма в виде глюкоронидов. Большее количество позаконазола выводится с фекалиями.

Основными показаниями к его применению являются: инвазивный кандидоз, кандидоз пищевода, инвазивный аспергиллез, фузариоз, хромобластомикоз и мицетомы, кокцидиомикоз у пациентов с заболеваниями резистентными к амфотерицину В, итраконазолу или флуконазолу. При непереносимости амфотерицина В, итраконазола и флуконазола.

Назначается позаконазол при орофарингеальном кандидозе и является препаратом первой линии у пациентов с тяжелыми заболеваниями либо с подавленным иммунитетом.

Позаконазол часто используется с целью профилактики инвазивных грибковых инфекций при проведении химиотерапии острого миелобластного лейкоза, при продолжительной нейтропении, при трансплантации органов и стволовых гемопоэтических клеток.

При применении позаконазола следует избегать одновременного приема терфенадина, астемизола, цизаприда, а также антиаритмических средств 1-й группы, так как возникает вероятность нарушений сердечного ритма. Прием статинов на фоне применения позаконазола может вызвать развитие рабдомиолиза.

При лечении позаконазолом может отмечаться тошнота, боль в области живота, метеоризм, повышается уровень печеночных ферментов АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы, возрастает уровень билирубина на фоне проявления клинической картины гепатита, может отмечаться нейтропения, тромбоцитопения, анемия. Со стороны нервной системы может отмечаться парестезия, головная боль. Одновременный прием позаконазола с рифабутином (рифампицином), фенитоином, антагонистами H_2 -рецепторов, ингибиторами протонного насоса снижает концентрацию позаконазола в плазме крови.

Обычная доза позаконазола у пациентов с резистентными инвазивными грибковыми инфекциями 0,2 г в 4 раза сутки. Для профилактики доза позаконазола 0,2 г 3 раза в сутки. Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания.

При орофарингеальных кандидозах лечение начинают с назначения нагрузочной дозы 0,2 г 1 раз в день, со второго дня дозу снижают до 0,1 г, длительность лечения обычно составляет 2 недели.

При устойчивых формах орофарингеального кандидоза к препаратам итраконазолу или флуконазолу препаратом выбора является позаконазол, но при этом дозу позаконазола необходимо увеличить до 0,4 г 2 раза в день. Таблетку позаконазола необходимо принимать во время приема пищи или сразу после приема пищи.

Существующая клиническая практика указывает, что имидазольные и триазольные производные широко используются в качестве противогрибковых средств. Оба класса этих соединений объединяет схожий противогрибковый спектр действия и молекулярный механизм действия, который связывают с их способностью блокировать стерольную 14-альфа-деметилазу, фермента принимающего участие в диметилировании ланостерола, в системе микросомального цитохрома P450. В цитоплазматической мембране накапливается 14-метилстерол, это приводит к изменению синтеза эргостерола, необходимого компонента клеточной стенки. Кроме того, метилстерол может разрывать закрытые ацильные цепи фосфолипидов, и тем самым изменяется

активность мембраносвязанных ферментных систем, таких как АТФ-аза и систем переноса электронов. Изменение структуры цитоплазматической мембраны грибковых клеток увеличивает выход ионов и некоторых макромолекул наружу, что вызывает повреждение наружной клеточной мембраны грибов, вследствие нарушения ее проницаемости. В результате внутриклеточное содержимое вытекает во внеклеточное пространство и обуславливает проявление фунгицидного эффекта.

Чувствительность этих ферментных систем у млекопитающих к имидазолам и тиазолам намного ниже, чем у грибов. Все имидазольные и тиазольные производные обладают широким спектром фунгицидной активности, одновременно они подавляют жизнедеятельность некоторых бактерий и простейших.

5.4. АЛЛИЛАМИНЫ ВКЛЮЧАЮТ ТОЛНАФТАТ, НАФТИРИДИН, ТОЛЦИКЛАТ И ТЕРБИНАФИН.

Данные лекарственные средства являются производными нафталенметанамина и относятся к противогрибковым средствам широкого спектра действия, оказывая преимущественно фунгицидное действие. Все эти препараты предназначены для наружного применения в виде кремов, гелей, присыпок, аэрозольных присыпок, а тербинафин можно использовать для приема внутрь.

В отличие от азолов, группа аллиаминов блокирует более ранние стадии синтеза эргостерола. Механизм действия обусловлен ингибированием фермента скваленэпоксидазы, катализирующей, вместе со скваленциклазой, превращение сквалена в ланостерол. Это приводит к дефициту эргостерина и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель гриба. Аллиламины обладают широким спектром активности, однако клиническое значение имеет только их действие на возбудителей дерматомикозов, в связи с чем, основными показаниями к назначению аллиламинов являются дерматомикозы. Тербинафин применяют местно и внутрь, нафтифин — только местно.

ТЕРБИНАФИН (ЛАМИЗИЛ, ТЕРБИНОКС, ЭКЗИФИН, ТЕРМИКОН) Механизм действия обусловлен поражением цитоплазматической мембраны грибковых клеток. Препарат специфически ингибирует скваленэпоксидазу, нарушает синтез эргостерола, подавляет синтез эргостерина, действуя на биосинтез фермента эпоксидазы сквалена. Фунгистатический эффект тербинафина объясняется угнетением синтеза мембраны из-за нехватки эргостерина. Возможно, что нарушение синтеза эргостерина приводит к нарушению синтеза хитина, основы клеточной стенки плесневых грибов, что проявится в фунгицидном действии терминафина.

Активен тербинафин в отношении практически всех грибов, патоген-

ных для человека, но более всего против красного трихофитона, патогенных дрожжей и мицелиальных форм рода кандид. Фунгицидный эффект возникает при меньшей концентрации тербинафина, чем требуется для полного угнетения синтеза эргостерина.

Наиболее чувствительными тербинафину *in vitro* и *in vivo* являются дерматофиты, с МПК менее 0,06 мг/л. Такие грибы, как *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, чувствительны к тербинафину чувствительны *in vitro*, но вызванные ими инфекции, как правило, не поддаются лечению тербинафином.

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

Случаев приобретенной устойчивости к тербинафину при лечении дерматофитии не было описано. Следует учитывать, что онихомикоз вызывается не только дерматофитами, но и другими видами грибков, поэтому тербинафин является препаратом выбора для лечения данной патологии. Для лечения возбудителя микроспории необходимо применять большие дозы тербинафина. Определять чувствительность дерматофитов к препарату до начала лечения дерматофитии не требуется.

Тербинафин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, в крови оказывается 70–80% принятой внутрь дозы. Прием пищи не влияет на всасывание. Пиковые концентрации в плазме достигаются через 2 ч после приема. Плазменная концентрация напрямую зависят от принятой дозы и может повышаться при повторном назначении препарата.

Тербинафин является липофильным веществом, поэтому накапливается в больших концентрациях в органах, богатых жировой тканью, в подкожной клетчатке, в слизистых сальных желез, волосяных фолликулах, в волосах и в коже. Самые высокие концентрации создаются в кожном сале, однако в секрете потовых желез тербинафин не обнаруживается.

Метаболизируется тербинафин в печени, а его выведение из организма имеет трехфазные периоды полувыведения, которые составляют 1, 15–17 и 90–100 ч. Недостаточность функции печени или почек замедляет выведение препарата из организма.

В роговом слое кожи тербинафин можно обнаружить уже в первые сутки после приема внутрь, Проникает в кожу терминафин через базальную мембрану, из сосудов дермы, а затем за счет выведения с секретом сальных желез. На 2-й день лечения концентрация в роговом слое превышает плазматические концентрации в 13 раз, на 2-й неделе – в 73 раза. Это объясняется липофильностью кератиноцитов. На дистальных краях ногтей тербинафин появляется (в среднем) на 8-й неделе с начала приема препарата. Тербинафин проникает в ногтевую пластинку преимущественно через матрикс. После отмены приема препарата, тербинафин задерживается в ногтях еще на 4–6 недель.

Тербинафина назначают внутрь при дерматофитии всех локализаций. Поэтому основными показаниями к его назначению являются: кандидоз кожи и слизистых, в том числе и ротовой полости, грибковые поражения кожных покровов, ногтей (онихомикоз), волос. Эффективен препарат при трихофитии, микроспории, при отрубевидном лишае. Местные формы тербинафина высоко эффективны в лечении кандидоза кожи и разноцветного лишая.

При разноцветном лишае тербинафин, принимаемый внутрь, неэффективен. При кандидозе кожи и слизистых оболочек лечение обычными дозами тербинафина, как правило, недостаточно эффективно.

Тербинафин следует применять внутрь после еды 1 раз в день, в дозе 250 мг на прием при грибковых поражениях кожи, вызванных дерматомицетами, при грибковых поражениях ногтей (онихомикозы), для лечения отрубевидного лишая. Таблетки могут приниматься до 12 недель

Раствор тербинафина наносится тонким слоем на пораженные участки 1-2 раза в день. Длительность лечения 1-4 недели.

5.5. ЭХИНОКАНДИНЫ - КАСПОФУНГИН, МИКАФУНГИН, АНИДУЛАФУНГИН

Исследования противогрибковой активности этой группы лекарственных средств начались примерно 20 лет назад. Противогрибковое действие производных эхинокандинов обусловлено нарушением синтеза – β -(1,3)-D-глюкана клеточной стенки гриба, который отсутствует в клетках млекопитающих. Данный класс противогрибковых средств, по рекомендациям Американского общества по инфекционным болезням (2009г.) и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (2011), при проведении терапии кандидозных инфекций является препаратами выбора для лечения среднетяжелых и тяжелых клинических формах грибковых поражений, а также у пациентов получавших азоловые производные в анамнезе.

КАСПОФУНГИН (КАНСИДАС) представляет собой полусинтетическое липопептидное соединение, синтезированное из продукта ферментации *Glarea lozoyensis*. Механизм действия каспофунгина связан с блокадой синтеза (1,3)- β -D-глюкана — составного компонента клеточной стенки грибов, что приводит к нарушению ее образования. Каспофунгин активен в отношении *Candida spp.*, в т.ч. штаммов, резистентных к азолам (флуконазолу, итраконазолу), амфотерицину В или флуцитозину, имеющих иной механизм действия. Обладает активностью против различных патогенных грибов рода *Aspergillus*, а также вегетативных форм *Pneumocystis carinii*. Устойчивость к эхинокандидам возникает в результате мутации гена FKS1, который кодирует большую субъединицу (1,3)- β -D-глюкансинтазы. Не отмечено перекрестной резистентности с триазолами и полиенами.

Поскольку в клетках млекопитающих (1,3)- β -D-глюкан не присутствует,

каспофунгин оказывает действие только на грибы. Для препарата отмечена хорошая переносимость и небольшое количество нежелательных реакций (обычно не требующих отмены терапии), таких как лихорадка, головная боль, боль в животе, рвота. Имеются единичные сообщения о случаях возникновения, на фоне применения каспофунгина, аллергических реакций (сыпь, отек лица, зуд, ощущение жара, бронхоспазм) и анафилаксия.

Назначают каспофунгин для эмпирической терапии у пациентов с фебрильной нейтропенией при подозрении на грибковую инфекцию, такую как кандидозы или аспергиллезы. Используется для лечения кандидозов ротоглотки и пищевода, инвазивного кандидоза (в т.ч. кандидемии), инвазивного аспергиллеза при неэффективности или непереносимости других видов терапии (амфотерицин В, амфотерицин В на липидных носителях и/или итраконазолом).

После попадания в системный кровоток каспофунгин связывается с альбуминами плазмы крови. Распределение препарата играет важную роль в плазменной фармакокинетике препарата, так как для препарата характерно существование альфа- и бета-распределения, поэтому определить точно объем распределения для каспофунгина не представляется возможным. В системном кровотоке каспофунгин подвергается спонтанному распаду. Образовавшиеся промежуточные продукты подвергаются пептидному гидролизу и ацетилированию. Выведение каспофунгина из организма происходит медленно, короткая альфа-фаза наступает непосредственно после инфузии, при бета-фазе период полувыведения составляет 9-12 часов. Наибольшее выделение препарата происходит в течение первых 30 часов после введения, хотя конечный период выведения препарата из организма составляет до 15 суток.

Каспофунгин применяется только парентерально, так как биодоступность при пероральном приеме составляет не более 1%. Обычно каспофунгин вводится внутривенно в 1-й день в дозе 0,07 г, затем 0,05 г, продолжительность лечения определяется тяжестью заболевания и клиническим эффектом.

Считается, что эмпирическую фармакотерапию каспофунгином следует проводить до тех пор, пока после полного разрешения нейтропении не пройдет 72 часа. При подтверждении грибковой инфекции лечение следует проводить не менее 14 дней.

При введении каспофунгина внутривенно необходимо придерживаться следующих правил: Вначале препарат растворяется в 10 мл воды для инъекций, далее он приливается в инфузионный раствор (используется только раствор хлористого натрия 250 мл, но не глюкоза). Полученный раствор необходимо ввести в течение 1 часа.

Среди побочных эффектов вызываемых каспофунгином отмечается: возникновение флебитов в области инъекции, эритема, чувство жжения. Длительный прием препарата может понизить уровень гемоглобина, снизить количество тромбоцитов, лейкоцитов и вызывает повышение уровня мочевины.

АНИДУЛАФУНГИН (ЭРАКСИС) - является липопептидным противогрибковым препаратом, механизм действия которого связывают с ингибированием фермента 1,3-β-D-глюкансинтазы клеточной стенки грибов. Данный фермент отвечает за синтез 1,3-β-D-глюкана, углевода необходимого для поддержания целостности структуры грибковой клетки. Анидулафунгин обладает высокой фунгицидной активностью в отношении всех грибов рода кандиды, включая и резистентные штаммы к азолам. Высокоактивен в отношении клинических штаммов кандиды, образующих пленки, менее чувствителен в отношении штаммов *C. parapsilosis* и *C. Guilliermondii* и не эффективен в отношении криптококков и возбудителей зигомикозов.

Исследования фармакокинетики анидулафунгина показали низкую абсорбцию препарата при приеме внутрь. При внутривенном введении получена дозозависимая линейная фармакокинетика с периодом полувыведения примерно 24 часа. Анидулафунгин не подвергается метаболизму в печени. В организме в плазме крови метаболизируется неферментной деградацией до неактивных метаболитов, выводящихся из организма в основном с желчью.

Важной отличительной особенностью анидулафунгина является отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами системы цитохром P450.

В настоящее время анидулафунгин является препаратом выбора для фармакотерапии инвазивного кандидоза, кандемии и кандидоза пищевода. Его рекомендовано назначать пациентам в возрасте старше 18 лет. Детям препарат следует применять только в тех случаях, когда польза превышает риск терапии. В целом препарат хорошо переносится, однако иногда может отмечаться повышение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения, гипокалиемия, диарея,

Анидулафунгин применяется только внутривенно и при этом скорость введения не должна превышать 1,1 мг/мин. Для внутривенных введений во флакон, содержащий 100 мг порошка, в асептических условиях приливается 30 мл стерильной воды для инъекций, в результате получается раствор с концентрацией 3,33 мг/мл. Затем готовится раствор для внутривенного введения с концентрацией 0,77 мг (Время растворения не менее 5 минут). Приготовленный раствор анидулафунгина используется немедленно.

Минимальная продолжительность инфузии 90 минут. При кандемии, инвазивном кандидозе в первые сутки вводят 200 мг, затем по 100 мг. Сроки терапии зависят от клинического ответа пациента на проводимую фармакотерапию, но должны быть не менее 14 дней.

При кандидозе пищевода или ротоглотки в первые сутки анидулафунгин назначается однократно в дозе 100 мг, в последующем по 50 мг в сутки. Длительность лечения не менее 7 дней и не более 14 дней.

5.6 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДРУГИХ ГРУПП

ЦИКЛОПИРОКС (БАТРАФЕН, ДАФНЕДЖИН) синтетический противогрибковый препарат широкого спектра действия. При местном применении активен в отношении дерматомицетов, основных видов возбудителей онихомикозов, дрожжеподобных грибов, плесневых и других видов грибов, обладая фунгицидным и фунгистатическим действием. Активен в отношении некоторых штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий.

Циклопирокс при местном применении быстро проникает в кожу и слизистые оболочки, при этом концентрация препарата в этих тканях превышает минимально подавляющую концентрацию в отношении патогенных грибов во много раз.

Рекомендуется применять циклопирокс в виде местных аппликаций на ранних стадиях онихомикоза с дистальным поражением ногтей, для лечения и профилактики вагинитов и вульвовагинитов, в том числе и рецидивирующего течения. Можно его использовать для лечения и профилактики заболеваний слизистой полости рта пораженной грибками.

Используется циклопирокс в виде 1% крема, в виде 0,2% раствора и в виде 8% лака для ногтей. Вагинально применяется 1% крем и пудра, либо суппозитории вагинальные по 100 мг.

ФЛУЦИТОЗИН (АНКОТИЛ) является фторпроизводным пиримидина и проявляет свою активность против криптококков, кандид и хромомикоза. Препарат в клетках грибов под влиянием фермента цитозиндезаминазы превращается во фторурацил, который под влиянием фермента уридинмонофосфат-приррофосфатазы превращается в фторуридилловую кислоту. Фторуридилловая кислота может включаться в РНК, приводя к блокаде синтеза РНК или она метаболизируется во фтордеокиуридилловую кислоту, которая является мощным ингибитором тимидилатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза ДНК. В клетках млекопитающих флуцитозин не превращается во фторурацил, что и обуславливает избирательность действия препарата. Однако к флуцитозину быстро вырабатывается резистентность, поэтому он обычно используется в комбинации с амфотерицина В, что позволяет снизить дозы последнего.

Применяется для лечения системных микозов, вызванных дрожжевыми грибковыми возбудителями, для лечения криптококкоза, хромобластомикоза, аспергиллеза (только совместно с амфотерицином В).

После приема внутрь флуцитозин быстро проникает в ткани и жидкие среды организма, в том числе и в спинномозговую жидкость. Препарат выводится почками в неизменном виде.

Рекомендуемая доза флуцитозина вводимого в сутки внутривенно со-

ставляет 200 мг/кг массы тела, которую делят на четыре раза. В среднем продолжительность лечения составляет 1-4 недели.

При лечении криптококкового менингита продолжительность лечения 1 месяц. Очень важно при проведении лечения флуцитозином осуществлять постоянный контроль функции почек и определять уровень креатинина.

В таблице 1 приведены характеристики основных системных антимикотиков, способ применения и их дозировки.

Таблица 1. Основные характеристики показания и способы применения системных противогрибковых средств (в таблице использованы Российские национальные рекомендации М., 2010)

МНН	Форма	Режим дозирования	Особенности и показания к применению
Амфотерицин В	Пор. д/инф 0.05 г. мазь 3%	в/в 0,3-1,5 мг/кг, разводят в 5 % р-ре глюкозы мазь наносят на пораженные участки 1-2 раза в день	Препарат выбора для криптококкоза, как альтернативный – кандидоз, аспергиллез, эмпирическая антифунгальная терапия
Амфотерицин В, липидный комплекс	р-р для инф. 5 мг/мл во флак.	в/в 3-5 мг/кг\сут	Переносится лучше, чем амфотерицин В, по эффективности препараты сравнимы.
Капсофунгин	Пор. д/инф. 50 или 70 мг во флак.	в/в, взрослые – при инвазивном кандидозе, аспергиллезе, для эмпирической терапии. 1 введение 70 мг в сутки, в последующем 50 мг в сутки при кандидозе полости рта, пищевода 50 мг/сут в/в в первый и последующие дни	Высокая активность в отношении аспергиллеза и кандидозов, включая резистентные штаммы
Вориконазол	Табл. 0,05 г и 0,2 г. Пор. д/инф. 0,2 г	в/в нагрузочная доза 6 мг/кг 2 раза в сутки затем 4 мг 2 раза в сутки. Внутрь 0,2 г 2 раза в сутки	Широкий спектр активности, хорошо проникает через ГЭБ, высокая концентрация в СМЖ. Активно блокирует активность Р450, поэтому может изменять активность многих лекарственных средств. Препарат выбора при аспергиллезе, как альтернативный при кандидозе, фузариозе,

			сцедоспориозе, для эмпирической антифунгальной терапии
Итраконазол	Кап. 0,5г р-р 10 мг/мл по 150 мл.	Внутрь 0,1-0,6 г до 2-х раз в день	Принимать во время еды или сразу после еды. Рассматривается как альтернативный препарат при кандидозе полости рта, пищевода, при аспергиллезе после стабилизации состояния
Позаконозол	Суспензия для приема внутри 40 мг/мл	Профилактика инвазивных микозов 200 мг в день, лечение по 400 мг 2 раза в день	Лечение инвазивного кандидоза, аспергиллеза, зигомикоза, криптококкоза, фузариоза, хромомикоза, кокцидомикоза рефрактерным к другим противогрибковым средствам.
Флуконазол	Кап. 0,05 г, 0,1 г , 0,15г. Пор.для приема внутри 10мг/мл, 40 мг/мл. Флак- кон 2мг/мл по 50 мл	Внутрь 0,1-1,2 г в сутки за 1 прием, доза и длительность лечения зависят от вида инфекции. в/в 0,2-1,2 г в сутки. При инвазивном нагрузочная доза 800 мг в сутки, затем по 400 мг за 1 введение.	Применяется при поверхностном и инвазивном кандидозе с учетом возбудителя, криптококкоз, антифунгальная профилактика.
Флуцитозин	Р-р д/инф во по 250 мл	в/в 37,5 мг/кг массы 4 раза в сутки	Спектр ограничен, кандидами и криптококами. Применяют только в сочетании с другими антимикотиками. Применяется для лечения криптококкового менингита

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленных в пособии данных можно отметить, что в клинической практике применяются антимикотики всех поколений. Активно ведется поиск, разработка и внедрение новых системных антимикотиков, специально предназначенных для терапии оппортунистических инвазивных микозов. Необходимость создания мощных противогрибковых средств, специально для этих показаний обусловлена по-прежнему высокой смертностью от инвазивных микозов в онкологических, гематологических и трансплантологических клиниках, появлением резистентных штаммов, к ранее широко применявшимся для этих целей противогрибковым средствам некоторых возбудителей микозов, развивающихся на фоне иммунодефицита.

Следует подчеркнуть тот факт, что на фоне высокоэффективной фармакотерапии основных возбудителей глубоких микозов без развития устойчивости, широкое применение препаратов новых поколений, может быть ограничено из-за их высокой стоимости. Присоединяясь к высказываниям Сергеева А.Ю. целесообразно отметить, что единственными обоснованными показаниями к назначению новых противогрибковых средств являются случаи инвазивных оппортунистических микозов, лечение которых другими противогрибковыми средствами недостаточно эффективно, осложнено устойчивостью возбудителей к другим группам противогрибковых средств или имеются противопоказания к их назначению.

Представленные в пособии лекарственные средства, охватывают почти весь список противогрибковых средств, применяемых в клинике лечения дерматофитий и кандидозов. Именно эти заболевания, в особенности оральная форма кандидоза, онихомикозы и вагинальный кандидоз, служат причиной назначения и продаж наибольшего количества системных противогрибковых препаратов. Данные микозы поражают миллионы людей ежегодно, в то время инвазивные микозы встречаются редко и, как правило, их лечение проводят только в специализированных стационарах.

В связи с этим задачей большинства клиницистов, работающих с проблемами микозов, является совершенствование терапии уже имеющимися антимикотиками, уточнение показаний к их назначению и разработка новых доказательных стандартов фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

- 1) Веселов А.В. Анидулафунгин: краткий клинико-фармакологический обзор. //Клин. микробиол. антимикор. химиотерапия. 2012. Т.14, №3. С.222-234.
- 2) Евсеенко И.А. Проблемы медицинской микологии //Мед. новости. 2007. Т.9 С.4-11.
- 3) Диагностика и лечение микозов под ред. Дуала Р. Хоспентала и Майкла Дж. Ринальди, ГЭОТАР-МЕДИА, 2013.
- 4) Казеко Л.А., Александрова Л.Л., Довнар А.Г. Грибковые инфекции ротовой полости. //Медицинские новости. 2013. №2. С.21-25.
- 5) Климов Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей 2-е изд. М. Ви Джи Групп. 2008. - 336с.
- 6) Латышева С.В. Лечебная тактика при кандидозе полости рта / С.В.Латышева // Современная стоматология. - №3. - 2008. – С. 22-26.
- 7) Латышева С.В. Кандидоз полости рта (диагностика и методы лечения) : учеб.-метод. пособие / С.В.Латышева и др. – Мн.: БГМУ, 2005. – 46 с.
- 8) Левончук Е.А. Кандидозы слизистых оболочек полости рта //Современная стоматология. 2006. №3. С. 27-32
- 9) Лопатин А.С., Овчинников А.Ю. Орофарингиальный кандидоз в практике врача отоларинголога //Вестник отоларингологии. 2010. Т.26, № 6. С.26-30.
- 10) Луцина Ю.В., Токмачева С.И. Кандидоз слизистой оболочки полости рта – актуальная проблема стоматологии XXI века //Проблемы стоматологии. 2012. №2. С. 30-33.
- 11) Машковский М.Д. Лекарственные средства -16-е изд. М.: Новая волна 2010. – 1216 с.
- 12) Национальные рекомендации «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии» // М.2010. -92с.
- 13) Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. -2е изд. - М.: Бином, 2008. - 480 с.
- 14) Рациональная фармакотерапия в стоматологии. Рук. для прак. врачей // под ред. Г.М.Барера М. Литттера 2006. -568 с.
- 15) Сергеев А.Ю. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение /Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. – М. Триада-Х 2001. -472 с.
- 16) Хмельницкий О.К. О кандидозе слизистых оболочек //Архив патологии. 2000. – Т.62, N. 6. С 310-315.
- 17) Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. XVI выпуск, (под ред. А.Г.Чучалина. Ю.Б. Белоусова, В.В.Яснецова. М, 2015 г. – 1016 с.
- 18) Энциклопедия лекарств. 12-й вып. (под ред. Г.В.Вышковского

М.: РЛС-2005 1440 с.

- 19) Яремчук А.А., Половко Н.П., Стрилец О.П. Сравнительное изучение противогрибковой активности лекарственных средств //Вест. фармации. 2010 Т.47, №1. С. 56-60.
- 20) Candida albicans isolates may be associated with apoptotic responses to Amphotericin B. //J. Oral Pathol. Med. 2010. V.39. P.182–187.
- 21) Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration (FDA) Summary Review: application 22404 Orig1s 000; NDA22-404, Oravig (miconazole) for oropharyngeal candidiasis. US Center for Drug Evaluation and Research; 2010. Available. Accessed May 12, 2011.
- 22) Coco BJ, Bagg J, Cross LJ, Jose A, Cross J, Ramage G. Mixed Candida albicans and Candida glabrata populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. //Oral Microbiol. Immunol. 2008. V. 23. P. 377–83.
- 23) Curtis D., Collins C., Cookinham S., Smith J. Management of oropharyngeal candidiasis with localized oral miconazole therapy: efficacy, safety and patient acceptability //Patient Prefer Adherence. 2011. V. 5. P. 369–374.
- 24) Coronado-Castellote L., Jiménez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis //J. Clin. Exp. Dent. 2013 V.5, N.12. P. e279–e286.
- 25) Dahlén G. Microbiological diagnostics in oral diseases. //Acta Odontologica Scandinavica. 2006. V64. P. 164–168.
- 26) Dangi Y.S., Soni M.S., Namdeo K.P. Oral candidiasis: A review. //Int. J Pharm. Pharm. Sci. 2010. V2, N.1. P. 36–41.
- 27) Farah CS, Lynch N, McCullough MJ. Oral fungal infections: an update for the general practitioner //Aust. Dent. J. 2010. V55. P. 48–54.
- 28) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw 2010. Chapter 49.
- 29) Horgan, M. M., W. G., Powderly. In E. J. Anaissie, M. R. McGinnis, and M. A. Pfaller (ed.), Clinical mycology. Churchill Livingstone, New York, NY. 2003 Oral fungal infections, p. 443-455.
- 30) Kanli A., Demirel F., Sezgin Y. Oral candidosis, denture cleanliness and hygiene habits in an elderly population //Aging Clin. Exp. Res. 2005. V. 17. P. 502–507.
- 31) Yang C., Gong W., Lu J., Zhu X., Qi Q. Antifungal drug susceptibility of oral Chemotherapy of fungal diseases. Handbook of Experimental Pharmacology V/96. Springer. Berlin 1990.
- 32) Laura Coronado-Castellote L., Jiménez-Soriano Y. J. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. //Clin. Exp. Dent. 2013. V5, N.12. P. e279–e286.
- 33) Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America //Clin. Infect. Dis. 2009. V48, N.5. P. 503–535.

- 34) Parihar S. Oral candidiasis- A review. //Webmedcentral Dent. 2011. V.2 P.1–18.
- 35) Sharon V., Fazel N. Oral candidiasis and angular cheilitis. //Dermatol .Ther. 2010. V.23, N.3. P. 230–242.
- 36) Singh A., Verma R., Murari Agrawal A. Oral candidiasis: an overview //Oral Maxillofac Pathol. 2014 Sep; 18(Suppl 1): S81–S85.
- 37) Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. // Clin. Infect. Dis. 2007. V44, N2. P. 607–614.
- 38) Perfect J.R. Voriconazole common treatment for less-common, emerging or refractory fungal infection //Clin. Infec. Dis. 2003. V.36, N.11. P.1122-1131.
- 39) Singh A., Verma R., Murari A. Oral candidiasis: an overview //Oral Maxillofac Pathol. 2014. V18. N.9. (Suppl 1): S81–S85.
- 40) Yagiela J., Neidle T., Dowd F. Pharmacology and therapeutics for dentistry. 1998. 5 ed. Chapter 37.

Учебное издание

Хоменко Александр Игнатьевич
Лобко Светлана Сергеевна

Клиническая фармакология и рациональная
фармакотерапия микозов полости рта

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А.И. Хоменко

Подписано в печать 28. 04. 2015. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,56. Уч.- изд. л. 1,95. Тираж 100 экз. Заказ 157.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.