

Г. И. Бойко¹, Г. И. Палий¹, В. А. Трофимук²

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОТРОПНУЮ ТЕРАПИЮ КАНДИДОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Пружанская ЦРБ»²*

Современная этиотропная терапия кандидоза слизистой оболочки полости рта и системного кандидоза включает в себя новые азолы с расширенным спектром действия, липидные формы амфотерицина В и новейший класс противогрибковых препаратов, такой как эхинокандины.

В данной статье изложены самые современные противогрибковые препараты, их механизм действия, биодоступность, лекарственные взаимодействия, метаболизм, побочные эффекты.

Приведены также препараты, зарегистрированные в Республике Беларусь. Дан анализ схем местного и системного лечения зарубежными и отечественными авторами и особенностей приема препаратов различных форм.

Ключевые слова: *оральный кандидоз, слизистая оболочка полости рта, лечение, противогрибковые препараты.*

G. I. Boyko, G. I. Paly, V. A. Trofimuk

MODERN VIEWS ON ETIOTROPNY THERAPY OF CANDIDIASIS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE ORAL CAVITY

Current management of candidiasis include new azoles with extended antifungal activity, lipid forms of amfotericina B, the newer class of antifungal drugs, know as echinocandins.

The article focuses on current antifungal drugs, mechanism of action, bioavailability, drug interactions, metabolism, adverse effects.

The article review the drugs that were registered in Republic of Belarus.

The analysis of treatment by foreign and Belorussian authors is carried out.

Key words: *oral candidiasis, oral mucosa, management, antifungal drugs.*

Лечение кандидоза слизистой оболочки полости рта (КСОПР) зависит от формы заболевания, спектра возбудителей, чувствительности возбудителя к противогрибковым препаратам, соматического и стоматологического статуса пациента [2, 6, 7, 13]. При выборе препарата врач должен обращать внимание на фармакинетические свойства противогрибковых препаратов, их переносимость, противопоказания и лекарственные взаимодействия.

Для успешного лечения необходимо устранение предрасполагающих факторов. Иначе последующее лечение, включающее противогрибковую терапию, возможно, приведет только к временному улучшению с неизбежным рецидивом. Должны быть устранены дефициты полезных веществ (железа, фтолатов, витамина В₁₂).

Симптоматическое лечение включает в себя применение препаратов, усиливающих регенерацию в тканях. При болевых симптомах при КСОПР назначают обезболивающие препараты, а при наличии эрозивно-язвенных поражений при тяжелых формах кандидоза слизистой оболочки полости рта рекомен-

дуют препараты, способствующие эпителизации слизистой оболочки полости рта (СОПР).

Также необходима коррекция общесоматического статуса пациента при сахарном диабете и иммунодефиците. Лекарственные вещества, которые могут способствовать развитию КСОПР, по возможности, следует заменить альтернативными препаратами. Если пациент при астме пользуется ингалятором, содержащим кортикостероид, то после каждого применения ингалятора необходимо прополоскать полость рта чистой водой [15]. Съёмные конструкции в полости рта должны быть продезинфицированы, так как грибы рода *Candida* способны к адгезии на протезе.

Противогрибковые препараты и их применение

Клетка гриба и клетка человека в силу филогенетического сходства являются эукариотами и имеют схожие пути метаболизма энергии, синтеза белка и клеточного деления. Существует несколько мишеней действия противогрибковых препаратов для избирательного действия на клетку гриба, не затрагивая

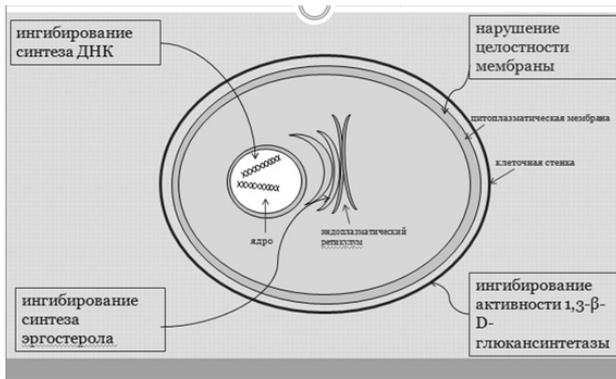


Рисунок 1. Механизмы действия противогрибковых препаратов

клетку человека (рис. 1). Одна точка – это эргостерол, существенный функциональный и структурный компонент цитоплазматической мембраны клетки. Он отличается по структуре от холестерина, преобладающего компонента клеточной мембраны животной клетки. Другая уникальная мишень для противогрибковых препаратов – клеточная стенка гриба. Его клеточная стенка содержит различные структурные протеины, включающие глюкан, отсутствующий в мембране животной клетки. Третья мишень – адгезивная способность гриба. Адгезия к клетке макроорганизма опосредована связыванием грибковых адгезивов и рецепторов животной клетки. После адгезии грибы способны к инвазии в ткани, колонизации, пролиферации в глубоких слоях тканей и к возможной циркуляции в крови [33, 34].

Для лечения КСОПР в свое время применялись препараты йода, фенол и его производные, салициловая кислота и ее производные, соединения серебра, производные хинолина, анилиновые красители. Некоторые из этих веществ использовались еще в прошлом и позапрошлом веках [2].

Предложенные системные противогрибковые препараты для лечения кандидоза, охватывают большие группы: полиены, азолы, эхинокандины и флуцитозин.

Полиеновые антибиотики были открыты в 50-х годах прошлого века, и лечение кандидоза поднялось на новый уровень. Полиены являются природными антибиотиками, обладающими фунгицидным действием, при местном применении действуют только на грибы рода *Candida*. Согласно опубликованному данным, полиены – мембранотропные агенты, которые нарушают целостность цитоплазматической мембраны, формируя трансмембранный канал [14], вследствие этого происходит изменение ионного состава клетки с выходом из нее низкомолекулярных соединений. Экспериментами Р. А. Аравийского [1], установлено опосредованное влияние полиеновых антибиотиков на клетки грибов через клетки макроорганизма. Макрофаги поглощают полиены и накапливают в фагосомах. Клетки, захватившие большое количество антибиотика, подвергаются распаду, а это вызывает приток нейтрофилов, захватывающих продукты распада вместе с антибиотиком. Антибиотик

попадает в новые макрофаги. Фагоциты с антибиотиком сохраняют антифунгальную активность и за счет хемотаксиса проникают в очаг воспаления. В качестве системного антибиотика используют амфотерицин В, а в качестве местного препарата доступны нистатин и натамицин.

Нистатин является одним из самых первых и самых безопасных противогрибковых препаратов. Его безопасность обусловлена в значительной степени тем, что он не абсорбируется в кровоток при приеме терапевтических доз, а остается в желудочно-кишечном тракте. Благодаря своей безопасности нистатин отпускается без рецепта врача (в т. ч. в Германии). Свое название препарат получил в 1940-х годах в нью-йоркской лаборатории, где бы открыт (NY – Нью-Йорк, stat – штат, in – в). Нистатин нерастворим в воде, недостаточно всасывается в желудочно-кишечном тракте, с поверхности кожи. Обычно хорошо переносится пациентом, но возможно возникновение диспептических расстройств. Для получения лечебного эффекта необходимо обеспечить длительное соприкосновение препарата с пораженной поверхностью. Рекомендуется назначать в больших дозах 6–8 млн ЕД в сутки после приема пищи. Наблюдались случаи отсутствия эффекта лечения, что связано (по мнению Черномордика А. Б.) с недостаточной концентрацией в тканях [12].

Также нистатин является препаратом выбора при лечении поверхностного КСОПР легкой степени тяжести. Суспензия нистатина (100 000 ЕД/мл) используется для полоскания полости рта четыре раза в день в течение 2-х минут, затем сплевывается. Пациентам следует воздержаться от приема пищи и воды в течение 20 минут. Во время полоскания следует извлечь из полости рта съемные конструкции, так как препарат должен контактировать со слизистой оболочкой полости рта. Суспензия нистатина содержит сахарозу. Содержание сахарозы в суспензии нистатина может являться противопоказанием для применения у пациентов с сахарным диабетом. Курс лечения нистатином в течение 10–14 сут. Динамическое наблюдение в процессе лечения (7-е сутки) и после лечения. Имеются данные, которые предполагают, что нистатин не эффективен у пациентов с онкологическими заболеваниями [24].

Амфотерицин В (AmB) обладает более активным действием в сравнении с другим полиеном – нистатином. В цитоплазматической мембране гриба связывается с эргостеролом, вызывая нарушение целостности мембраны и потерю клеточных компонентов. Существует форма для внутривенного введения. Хорошо проникает во многие ткани, особенно в воспалительные экссудаты, плохо проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), выделяется почками в неизмененном виде.

При внутривенном введении терапевтической дозы концентрация в крови достигает 0,61–0,81 мкг/мл и сохраняется в течение 6–8 часов, в течение суток снижается наполовину [1].

Период полувыведения составляет 24–48 часов, при многократных введениях может увеличиться до 2 недель за счет кумуляции в тканях организма [1].

Чаще используются нелипидные формы АмВ. Всего существует 3 липидные формы АмВ для применения у человека: липидный комплекс АмВ (ABLC), коллоидная дисперсия АмВ (ABCD) и липосомальный АмВ (L-AmВ). Все три форм имеют различные фармакологические свойства, лекарственные взаимодействия и переносимость, поэтому препараты не следует взаимозаменять при отсутствии каких-либо причин [14, 16, 27]. В РБ зарегистрированы нелипидная форма АмВ и липидный комплекс АмВ (ABLC). Для большинства форм кандидоза стандартная внутривенная дозировка нелипидной формы АмВ составляет 0,5–0,7 мг/кг массы тела в день, а дозировка свыше 1 мг/кг используется для лечения генерализованного кандидоза, вызванного менее чувствительными возбудителями, такими как *C. glabrata* и *C. krusei*. Для липидных форм дозировка составляет 3–5 мг/кг в день для лечения генерализованного кандидоза.

АмВ является высокотоксичным препаратом, что обусловлено плохой элиминацией, депонированием в тканях, проникновением в ядерные структуры клетки и связыванием с ними. Наиболее серьезным побочным эффектом для АмВ является нефротоксичность, обусловленная острой почечной недостаточностью у более 50% пациентов [27]. Иногда уже через 1–3 часа после введения могут возникнуть жар, озноб, иногда головная боль, тошнота, рвота, которые длятся около часа. Интенсивность этих реакций имеет тенденцию к снижению после введения нескольких доз. Премедикация нестероидными противовоспалительными препаратами, такими как дифенгидрамин, гидрокортизон, могут уменьшить степень проявления некоторых вышеуказанных реакций. Серьезным побочным эффектом может быть системная реакция на препарат в виде лихорадки, озноба и гипотензии. Нефротоксическое действие характеризуется спазмом артериол [27], которые вызывают почечную ишемию, также наблюдается повышение в моче уровня белка и появления эритроцитов, а в крови – остаточного азота [1]. Гематолитическое действие характеризуется вторичной анемией и снижением секреции эритропоэтина.

Азолы являются синтетическими антибиотиками, обладающими широким спектром действия, варьирующего у отдельных препаратов. В своем составе имеют 5- или 3-членное кольцо, в зависимости от этого делятся на имидазолы и триазолы. Преимущественно обладают фунгистатическим действием. Ингибируют 14- α -диметилазу, участвующую в превращении ланостерола в эргостерол [10]. К сожалению, азолы не являются полностью селективным в отношении α -диметилазы гриба, имеется достаточно исследований, в которых выявлено, что азолы способны изменчиво ингибировать цитохром P 450 фермент печени [14, 21]. Поэтому взаимодействие азолов и других лекарственных препаратов особенно проб-

лематично у пациентов с иммуносупрессией, а также у пациентов, перенесших трансплантацию, и ВИЧ-позитивных пациентов. У данных пациентов уменьшение концентрации азолов в плазме может произойти вследствие ускорения метаболизма, а также увеличения или уменьшения концентрации в плазме других лекарственных препаратов [22, 23]. Большинство представителей азолов взаимодействуют со многими препаратами, особенно с циклоспоринами, бензодиазепинами, статинами, и некоторыми антиВИЧ-препаратами из-за изменения метаболизма препаратов и индукции энзима P450.

Флуконазол присоединился в 90-х годах к классу триазолов с уменьшенной липофильностью, облегчающей прием препарата. Активен против большинства видов грибов рода *Candida* [8, 10, 28]. Существует формы для перорального и парентерального приема. Хорошо всасывается независимо от приема пищи, биодоступность составляет от 75% [10]. Эффективность флуконазола в полости рта увеличивается за счет того, что он выделяется слюной в концентрации эквивалентной таковой в плазме крови [15, 35]. Проникает через гематоэнцефалический барьер. В организме человека не метаболизируется, выводится через почки. Период полувыведения составляет 30 часов, при хронической либо острой почечной недостаточности до 5 суток.

Многие авторы обращают внимание на эффективность и безопасность раствора флуконазола для полости рта для лечения орофарингеального кандидоза, в особенности псевдомембранозного, так как препарат обладает хорошей адгезией к слизистой оболочке и быстрым облегчением симптомов [17]. Следует применять в дозе 10 мг/мл суспензии общим количеством 5 мл в день в течение 7–14 дней. В одном исследовании у пациентов с псевдомембранозным кандидозом было показано, что суспензия флуконазола 10 мг/мл эффективнее нистатина, так как основная проблема нистатина в его плохой адгезии к слизистой оболочке полости рта, вследствие этого происходит быстрая элиминация препарата с приемом пищи, обуславливая низкую эффективность [20].

При приеме внутрь доза составляет 50–100 мг в день. Доза подбирается индивидуально и зависит от степени тяжести и клинической формы КСОПР. У пациентов с псевдомембранозным кандидозом стартовая доза – 100 мг в день, при эритематозном – 50 мг. Более того, у иммуносупрессивных пациентов дозу следует удваивать. В одном исследовании показано, что применять флуконазол в дозе 200 мг/день лучше, чем 400 мг в неделю для профилактики симптоматического орофарингеального кандидоза у ВИЧ-пациентов. Длительная супрессивная терапия флуконазолом у ВИЧ-пациентов уменьшает вероятность возникновения КСОПР, но не оказывает влияния на выживаемость [26].

В рандомизированном исследовании А. М. Oude Lashof и др. [25] сравнивалась эффективность флуконазола (100 мг в день в течение 10 дней) и итрако-

назола (200 мг в день в течение 15 дней). Результаты показали клиническое улучшение у 66% первой группы пациентов и у 54% пациентов второй группы, принимавших итраконазол. Основное заключение данного исследования – лучшие показатели клинической и микологической эффективности флуконазола, нежели итраконазола. Недостаточная эффективность итраконазола объяснялась его лекарственным взаимодействием с другими препаратами и вариабельной абсорбцией капсул. А в случаях, когда флуконазол был недостаточно эффективен, итраконазол показал лучшие результаты. То есть при резистентности штаммов грибов рода *Candida* к флуконазолу, итраконазол является эффективным препаратом.

Новейшая форма выпуска флуконазола – мукоадгезивные щечные пленки, которые помещаются на щеку, где препарат выделяется в течение нескольких часов, а диск полностью рассасывается. Этот метод аппликации используется как альтернатива системному приему флуконазола и для уменьшения некоторых побочных реакций препарата при системном применении [18].

Как правило, флуконазол хорошо переносится. В основном возникают головная боль, желудочно-кишечные расстройства, сыпь и зуд. Есть сообщения о синдроме Стивенса-Джонсона, анафилаксии, токсическом гепатите, лейкопении и гипокалиемии [27].

В молекуле **итраконазола** содержится четырехчленный липофильный «хвост», который улучшает взаимодействие препарата с цитохромом CYP51, оказывая активное действие против грибов. Модификации в структуре азолов привели к дополнительному расширению противогрибкового спектра. Итраконазол активен в отношении грибов рода *Aspergillus*, *Candida*, *Histoplasmosis*, *Blastomycosis*, *Coccidioidomycosis* и других [16].

Итраконазол несколько шире по спектру активности по сравнению с флуконазолом, что позволяет его использовать при неэффективности лечения флуконазолом. Итраконазол эффективен при лечении кандидоза слизистых оболочек, а наличие парентеральной формы позволяет использовать данный препарат и для лечения генерализованных форм кандидоза [29, 30].

Итраконазол хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте при нормальной секреции HCl. Абсорбция при пероральном приеме варьируется. Раствор итраконазола обладает большей биодоступностью, чем итраконазол в капсулах. Антагонисты гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы уменьшают абсорбцию препарата в капсулах, в то время как подкисленные напитки, такие как газированные напитки и клюквенный морс, увеличивают абсорбцию. Капсулы следует принимать вместе с пищей или запивать подкисленной жидкостью, тогда их биодоступность составляет 80%, при приеме натощак – 55% [10]. Раствор, в отличие от капсул, лучше принимать натощак. Метаболизируется в печени, вы-

деляется кишечником. Период полувыведения 30–45 часов, не меняется при почечной недостаточности.

Недавно в США и странах Западной Европы была зарегистрирована новая форма итраконазола на основе гидроксипропил-β-циклодекстрина для внутривенного применения. Она назначается в дозе 200 мг каждые 12 ч в течение 2 дней (4 дозы) с последующим переходом на прием препарата внутрь по 200 мг в сутки и позволяет достигнуть адекватных сывороточных концентраций быстрее, чем при использовании только пероральной формы препарата, имеющей вариабельную фармакокинетику. К сожалению, клинические исследования парентеральной формы итраконазола при генерализованных формах кандидоза не проводились, в связи с чем рекомендовать его для лечения генерализованных форм кандидоза на основании доказательных данных пока не представляется возможным [3].

В РБ зарегистрирован препарат в капсулах по 100 мг и раствор для приема внутрь 40 мг/1 мл. В РБ Борисовским заводом выпускается препарат «Итраконазол» по 100 мг в капсулах. При КСОПР рекомендуется прием капсул итраконазола по 100 мг 2 раза в день после еды. При тяжелой форме КСОПР капсулы следует применять по 200 мг трижды в день в течение 3 дней, затем 200 мг 1 или 2 раза в день.

Кетоконазол хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, но для оптимального всасывания требуется кислая среда (в желудке в кислой среде образуется растворимая форма). При желудочной гипохлоргидрии и использовании антацидных средств его биодоступность уменьшается. Биодоступность составляет 75%, хорошо проникает в различные ткани и органы, но плохо проникает через ГЭБ. Период полувыведения составляет 6–10 часов, не зависит от функционального состояния почек [10].

При ежедневном применении в дозе от 200 до 400 мг дает хороший эффект. У больных СПИДом, которым обычно назначают более высокие дозы кетоконазола, дневная доза может быть увеличена, если не возникает тошноты, до максимальной 800 мг. Обратимое замедление гонадального и надпочечного синтеза стероидов под воздействием кетоконазола может наблюдаться, когда доза превышает 400 мг/сут [11].

Из побочных эффектов обладает гепатотоксичным действием (бессимптомное повышение трансаминаз, может возникнуть желтуха), эндокринопатии [10].

В РБ зарегистрированы следующие формы кетоконазола: таблетки 200 мг, крем 2% для лечения КСОПР и ангулярного хейлита, вызванного *C. albicans*, суппозитории вагинальные 400 мг, пасты (кетоконазол плюс цинк – паста против перхоти), шампунь. Борисовским ЗМП выпускаются таблетки «Кетозорал» по 200 мг. Рекомендуется «Кетозорал» применять по 200 мг в сутки при легкой форме кандидоза, и по 200 мг 2 раза в день при средней и тяжелой формах кандидоза. Препарат следует применять после еды и запивать подкисленной водой (клюквенным морсом).

□ **Обзоры и лекции**

Для местного применения при лечении КСОПР в РБ заводом «Фармтехнология» выпускается гель «Незо-фарм».

Новые азолы. Быстрые темпы создания новых противогрибковых препаратов привели к недавнему появлению новых препаратов азолового ряда.

Вориконазол – новый противогрибковый препарат из группы азолов, который все больше и больше используется в практике для лечения аспергиллоза и других грибковых инфекций. Оказывает фунгистатическое действие на грибы рода *Candida*. Выпускается как в форме для парентерального применения, так и для приема внутрь. Обладает хорошей биодоступностью при приеме внутрь (без сопутствующего приема жирной пищи). Для вориконазола характерно развитие специфических нежелательных явлений со стороны органа зрения, в основе патогенеза которых лежат плохо изученные изменения на уровне сетчатки [4]. Расстройство зрения происходит примерно у одной трети пациентов, но быстро проходит, ослабевая от нескольких минут до часов, по мере выведения препарата [31].

Следует отметить, что вориконазол активен в отношении штаммов, резистентных к флуконазолу. По данным Chappoum M. A. [19] из 12 ВИЧ-инфицированных пациентов с кандидозом пищевода, рефрактерным к терапии флуконазолом, вызванным *C. albicans*, 7 пациентов были вылечены, а у 3 пациентов улучшилось общее состояние после назначения вориконазола. Вориконазол продемонстрировал хорошую эффективность при терапии генерализованного кандидоза, вызванного *C. krusei*, как в эксперименте на животных моделях, так и у пациентов [3].

Как и большинство других азолов, вориконазол является противопоказанием у пациентов, получающих фексофенадин, астемизол, пимозид, так как вероятно увеличение концентрации этих препаратов в плазме, увеличению интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ). Кроме того, следует избегать лекарственного взаимодействия с рифампицином, карбамазепином, барбитуратами и ритонавиром. Вориконазол с осторожностью используется у пациентов с гиперчувствительностью к другим азолам и циррозом печени. Из-за такого компонента, как циклодекстрин, раствор для внутривенного введения следует принимать с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью (при выведении креатинина < 50 мл/мин), так как циклодекстрин может накапливаться. Хотя нет точных данных, что циклодекстрин при внутривенном введении вориконазола может оказать нефротоксическое действие. Вместо внутривенной формы можно использовать пероральную форму. При применении пероральной формы корректировки дозы не требуются у пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности. А при внутривенном введении следует обязательно следить за концентрацией в плазме при средней и тяжелой степени тяжести печеночной недостаточности [14].

Концентрация в плазме вориконазола 1 мг/мл связана с плохой доступностью, а уровень в крови более 5,5 мг/мл может быть нейротоксичен.

Пациентам, принимающим вориконазол, следует избегать прямых солнечных лучей из-за возможной реакции фоточувствительности. Некоторые авторы сообщают, что возникновение плоскоклеточного рака кожи и меланомы могут быть спровоцированы применением вориконазола у пациентов с фоточувствительностью [14]. Длительный прием может вызвать болезненный периостит трубчатых костей.

Вследствие того, что вориконазол является новейшим представителем группы азолов, выявлены единичные случаи резистентности к нему, что имеет важную роль в лечении кандидоза слизистой оболочки полости рта, но так как вориконазол на рынке представлен в недостаточном объеме и сравнительно недавно, необходимо больше клинических исследований с данным препаратом.

В РБ зарегистрирован вориконазол в таблетках по 50 мг (Россия). Для лечения КСОПР – рекомендуемая суточная поддерживающая доза – 200 мг (по 2 таблетки два раза в день за 1 час до либо 1 час после еды), насыщаемая доза – 400 мг (по 4 таблетки два раза в день).

Позаконазол. В 2006 году в США был одобрен в качестве препарата для лечения генерализованного кандидоза [18]. FDA одобрила данный препарат для использования в качестве профилактики агрессивных грибковых инфекций у иммуносупрессивных пациентов и для лечения орофарингеального кандидоза, который устойчив к флуконазолу и итраконазолу. Препарат также активен в отношении *Coccidioidomycosis* и *Zygomycetes* и некоторых других грибов [31]. В настоящее время выпускается в виде таблеток и суспензии для перорального применения, при этом для последней характерны более высокие показатели абсорбции, при этом она может быть улучшена при его совместном приеме с пищей [5]. Позаконазол противопоказан пациентам, принимающим алкалоиды, терфенадин, астемизол, пимозид, так как взаимодействие этих препаратов приводит к увеличению их концентрации в плазме и удлинению интервала QT на ЭКГ.

Позаконазол обладает насыщаемой абсорбцией. Пероральное применение препарата ограничено приблизительно 800 мг в день. Оптимальное дозирование составляет 200 мг 4 раза в день совместно с пищей, содержащей жир. Также улучшить абсорбцию могут подкисленные или газированные напитки. У пациентов с легкой и средней степенью тяжести печеночной недостаточности и после диализа корректировки дозы не требуются.

Активность позаконазола *in vitro* на высоком уровне. Клиническими исследованиями подтверждена эффективность данного препарата при кандидемии, устойчивой к флуконазолу.

В РБ зарегистрирована такая форма, как суспензия «Ноксафил» для приема внутрь 40 мг в 1 мл.

Эхинокандины

Эхинокандины. Появление в 2001 г. первого препарата из группы эхинокандинов – каспофунгина было прорывом в противогрибковой терапии, что связано, прежде всего, с уникальным механизмом его действия – ингибированием активности 1,3-β-D-глюкансинтетазы [5].

Каспофунгин выпускается только в форме для парентерального применения, так как биодоступность при пероральном приеме не превышает 1%. Обладает фунгицидным действием в отношении грибов рода *Candida*, но МИК для некоторых штаммов *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii* высока, что необходимо учитывать при лечении. Иногда наблюдается отсроченный ответ при лечении генерализованной формы кандидоза, вызванной *C. parapsilosis*. Обладает фунгистатическим действием в отношении *Aspergillus spp.*

Каспофунгин выводится из организма преимущественно через печень. Период полувыведения составляет 9–13 ч, что позволяет применять его 1 раз в сутки [5].

Каспофунгин хорошо зарекомендовал себя в случаях, когда возбудителями являются *C. krusei* или *C. glabrata*, которым свойственна высокая частота резистентности к полиенам и азолам, а также при неэффективности флуконазола или амфотерицина В. Особенностью каспофунгина является способность проникать через биопленку, причем эффективнее азолов и амфотерицина В. Каспофунгин может быть препаратом выбора у больных, вынужденных получать взаимодействующие с изоферментами цитохрома P450 медикаменты (например, рифампицин, фенитоин, барбитураты, блокаторы кальциевых каналов, антиретровирусные средства, циклоспорин, сиролimus, такролимус, варфарин, омепразол и пр.), поскольку у кандинов, в отличие от азолов, реже возникают клинически значимые лекарственные взаимодействия [9].

Появились данные об эффективности каспофунгина при отдельных вариантах генерализованного кандидоза [32].

Флуцитозин в организме превращается в 5-флуорацил, который ингибирует тимидилатсинтетазу, предотвращает синтез ДНК клетки гриба. Является одним из наиболее плохо переносимых противогрибковых препаратов так, как 5-флуорацил является токсичным веществом для человеческой клетки. В настоящее время флуцитозин недоступен для применения в России. В США доступен только для перорального применения. Отмечается дозозависимая токсичность в отношении костного мозга. Поддержка концентрации в сыворотке крови до 100 мкг/мл уменьшает токсичность, но это задерживает выздоровление. Флуцитозин высокоактивен в отношении всех видов грибов рода *Candida*, но не применяется для монотерапии, в связи с высоким риском быстрого развития вторичной резистентности [5]. Кроме того, монотерапия флуцитозином оказывается лишь уме-

ренно эффективной. Комбинируется с АмВ или азолами и в основном применяется для терапии криптококкового менингита или для терапии хронического генерализованного кандидоза в стадии обострения при отсутствии возможности назначения других препаратов [9].

Таким образом, при назначении этиотропной терапии клиницисты должны ознакомиться с механизмом действия данных противогрибковых препаратов, чтобы оптимизировать эффективность лечения через понимание фармакокинетических свойств препаратов.

Литература

1. Аравийский, Р. А. Перенос в очаг кандидозной инфекции амфотерицина с помощью макрофагов // Изучение механизма действия антибиотиков. – Л., 1975. – С. 67–69.
2. Бойко, Г. И. Комплексная химиотерапия кандидоза слизистой оболочки полости рта: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21, 03.00.07 / Г. И. Бойко. – Минск, 1987. – 20 с.
3. Веселов, А. В. Ведение пациентов с кандидозом: обзор новых рекомендаций IDSA // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – № 6(2). – С. 168–185.
4. Веселов, А. В., Клишко Н. Н., Кречикова О. И., Клясова Г. А., Агапова Е. Д., Мултых И. Г., Розанова С. М., Крайнова Л. Е., Дмитриева Н. В., Козлова Р. С. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – 2008. – № 10(4). – С. 345–354.
5. Веселов, А. В. Современные возможности фармакотерапии инвазивного кандидоза у детей // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – 2008. – № 10(4). – С. 292–304.
6. Казеко, Л. А., Александрова Л. Л., Довнар А. Г. Грибковая инфекция ротовой полости. Часть 1 // Медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 21–25.
7. Казеко, Л. А., Александрова Л. Л., Довнар А. Г. Грибковая инфекция ротовой полости. Часть 1 // Медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 15–21.
8. Карабельская, И. В., Колбин А. С., Клишко Н. Н. Фармакоэпидемиологический анализ использования противогрибковых средств в многопрофильном стационаре // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – 2008. – № 10(4). – С. 355–361.
9. Клишко, Н. Н. Рекомендации IDSA по ведению пациентов с кандидозом и клиническое применение каспофунгина // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – 2004. – № 6(4). – С. 394–396.
10. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология: учеб.: – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 944 с., ил.
11. Маев, И. В. Кандидоз пищевода / Маев И. В., Бусарова Г. А. // Лечащий врач. – 2002. – № 6. – Р. 44–50.
12. Черномордик, А. Б. Лечение кандидоза Метод рекомендации. – Киев, 1981. – 15 с.
13. Alinerante, B. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002–2003 / B. Alinerante, D. Rodriguez, B. J. Park // Journal of Clinical Microbiology. – 2005 – № 43. – P. 1829–1835.

Обзоры и лекции

14. Andrew, H. Limper. An official American Thoracic Society Statement Treatment of fungal infections in adult. Pulmonary and critical care patient / Andrew H. Limper, Kenneth S. Knox, George A. Sarosi, Neil M. Ampel, John E. Bennett, Antonino Catanzaro, Scott F. Davies, William E. Dismukes, Chadi A. Hage, Kieren A. Marr, Christopher H. Mody, John R. Perfect, David A. Stevens // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2011. – № 183. – P. 96–128.
15. Birsay, Gümrü Tarçin. Oral Candidosis: Aetiology, Clinical Manifestations, Diagnosis and Management / Birsay Gümrü Tarçin // Journal of Marmara University Institute of Health Sciences. – 2011. – Vol. 1, № 2. – P. 140–149.
16. Bowden, R. A. Phase I study of Amfotericin B colloidal dispersion for the treatment of invasive fungal infections after marrow transplant / R. A. Bowden, M. Cays, T. Gooley // Journal of infectious diseases. – 1996. – № 173. – P. 1208–1215.
17. Carla, Garcia-Cuesta. Current treatment of oral candidiasis a literature review / Carla Garcia-Cuesta, Maria-Gracia Sarrion-Pérez, Joze V. Bagán // Journal of Clinical and Experimental dentistry. – 2014. – Vol. 6, № 5. – P. 576–582.
18. Celeste, M. Abracham. Advances and Emerging Techniques in the identification, diagnosis and treatment of oral candidiasis / Celeste M. Abracham // The open Pathology Journal. – 2011. – № 5. – P. 8–12.
19. Channoum, M. A. Antifungal activity of voriconazole (UK – 109,496), fluconazole and amfotericin B against hematogenous *Candida krusei* infection in neutropenic guinea pig model / M. A. Channoum, I. Okogbule-Wonodi, N. Bhat, H. Sanafi // Journal of Chemotherapy. – 1999. – № 11. – P. 34–39.
20. Coins, R. A. Comprasion of fluconazol and nystatin oral suspensions for treatment of oral candidiasis in infant / R. A. Coins, D. Asher, N. Waecker, J. Arnold, E. Moorefield // The Pediatric infectious disease journal. – 2002. – № 21. – P. 1165–1167.
21. Karyotakis, N. C. Comprasion of the efficacy of polyenes and triazoles against hematogenous *Candida krysei* infection in neutropenic mice / Karyotakis N. C., Anajssie E. J., Hachem R. // Journal of infectious diseases. – 1993. – № 168. – P. 1311–1313.
22. Marchett, O. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends 1991–2000 / Marchett O., Bille J., Flickiger U., Eggimann P., Ruef C., Calandra T. // Clinical Infectious Diseases. – 2004. – № 38. – P. 311–320.
23. Navazesh, M. Xerostomia: prevalence, diagnosis, and management / Navazesh M., Kumar S. K. // Compendium of Continuing Education in Dentistry. – 2009. – Vol. 30, № 6. – P. 326–333.
24. Minari, A. *Candida lusitanie*: a case of breakthrough fungemia in cancer patients / A. Minari, R. Hachem, I. Read // Clinical Infectious Diseases. – 2001. – № 32. – P. 1214–1220.
25. McClillough, M. J. Oral candidosis and the therapeutic use of antifungal agents in dentistry / M. J. McClillough, N. W. Savage // Australian Dental Journal. – 2005. – Vol. 50, № 2. – P. 536–539.
26. Oude, Lashof A. M. EORTC invasive fungal infections Group an open multicentre comparative study of the efficacy, safety and tolerance of fluconazole and itraconazole in the treatment of cancer patients with oropharyngeal candidiasis / Oude Lashof A. M., De Bock R., Herbrecht R., De Pauw B. E., Kremery V., Aoun M. // European Journal of cancer. – 2004. – Vol. 40, № 13. – P. 14–19.
27. Pankhurst, C. L. Candidiasis (oropharyngeal) / Pankhurst C. L. // Clinical Evidence. – 2009. – № 3. – P. 1304.
28. Peter, G. Pappas. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases society of America / Peter G. Pappas, Carol A. Kauffman, David Andes, Daniel K. Benjamin, Thierry F. Calandra, ohn E. Edwards, Scott G. Filler, John F. Fisher, Bart-Jan Kullberg, Luis Ostrosky-Zeichner, Annette C. Reboli, John H. Rex, Thomas J. Walsh, Jack D. Sobel // Clinical Infectious Diseases. – 2009. – № 48. – P. 503–535.
29. Phaller, M. A. Hospital specificity, region specificity, and fluconazole resistance of *Candida albicans* bloodstream isolates / M. A. Phaller, S. R. Lockhart, C. Pujol // Journal of Clinical Microbiology. – 1998. – № 36. – P. 1518–1529.
29. Shay, K. Oropharyngeal candidosis in the older patient / Shay K., Truhlar M. R., Renner R. P. // Journal of the American Geriatrics Society. – 1997. – Vol. 45, № 7. – P. 863–870.
30. Sherman, R. G. Oral candidosis / Sherman R. G., Prusinski L., Ravenel M. C., Joralmon R. A. // Quintessence international. – 2002. – № 33. – P. 521–532.
31. Shwatz, S. Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazole (voriconazole) in a patient with acute leukaemia / Shwatz S., Milatovic D., Thiel E. // British journal of Haematology. – 1997. – № 97. – P. 663–665.
32. Sora, F. Successful treatment with caspofungin of hepatosplenic candidiasis resistant to liposomal amphotericin B / Sora F. Chiusolo P., Piccirillo N. // Clinical Infectious Diseases. – 2002. – № 35. – P. 1135–1136.
33. Trofa, D. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen / Trofa D., Gacser A., Nosanchuk J. D. // Clinical microbiology reviews. – 2008. – № 21. – P. 606–625.
34. Weidong, Zhu. Interactions of *Candida albicans* with epithelial cells / Weidong Zhu, Scott G. Filler // Cellular Microbiology. – 2010. – Vol. 12, № 3. – P. 273–282.
35. Xu, J. P. Clonal and spontaneous origins of fluconazole resistance in *Candida albicans* / Xu J. P., Ramos A. R., Vilgalus R., Mitchell T. G. // Journal of Clinical Microbiology. – 2000. – № 38. – P. 1214–1220.