

# В фокусе: ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Существует сотни видов патогенных грибов. По данным ВОЗ, микозами страдает от  $\frac{1}{5}$  до  $\frac{1}{3}$  населения Земли.

В связи с увеличением количества грибковых заболеваний (в т.ч. микозов, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, онкогематологическими заболеваниями), развитием устойчивости возбудителей к ЛС и выявлением видов грибов, ранее считавшихся непатогенными, возросла потребность в эффективных противогрибковых препаратах [1]

## ВЫБИРАЯ ЛС

Для лечения грибковых заболеваний используют ряд ЛС, различных по происхождению (природные или синтетические), спектру и механизму действия, оказываемому противогрибковому эффекту (фунгицидный или фунгистатический), показаниям (местные или системные инфекции) и способу применения (парентерально и перорально).

Выбор ЛС при терапии микозов зависит от вида возбудителя и его чувствительности к данному препарату (необходимо назначение ЛС с соответствующим спектром действия), особенностей его фармакокинетики и динамики, в частности, токсичности, клинического состояния пациента и др. [1]. При этом необходимо отметить, что наиболее частой причиной неэффективного лечения поверхностных микозов является несоблюдение пациентами рекомендаций врача. В частности, каждый третий пациент с грибковым заболеванием стоп считает его несерьезным «состоянием» и не лечится, 68% не верят в эффективность терапии, а 55% — высказывают неудовлетворенность от ранее проведенного лечения. Пациенты часто не соблюдают режим лечения, только 20% продолжают лечение в течение 1 нед, более 70% прекращают его при исчезновении клинических симптомов и не приходят на контрольное обследование [2].



В настоящее время существует несколько классификаций ЛС, относящихся к группе антимикотиков: по химической структуре, механизму действия, спектру активности, фармакокинетики, переносимости, особенностям клинического применения и др.

## ПОЛИЕНЫ

Полиеновые антибиотики — антимикотики природного происхождения, продуцируемые *Streptomyces nodosum* (амфотерицин В), *Actinomyces levoris* Krass (леворин), актиномицетом *Streptovercillium mycoheptanicum* (микогептин), актиномицетом *Streptomyces noursei* (нистатин).

Полиены в низких концентрациях оказывают фунгистатическое действие, в высоких — фунгицидное. Среди антимикотиков полиены имеют самый широкий спектр противогрибковой активности *in vitro*. В то же время к представителям этой группы устойчивы дерматомицеты (род *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*), *Pseudoallescheria boydi* и др.

Амфотерицин В (пор. д/инф., табл., мазь) используют преимущественно для лечения тяжелых системных микозов. Липосомальный амфотерицин В (лиоф. пор. д/инф.) — современная лекарственная форма амфотерицина В, инкапсулированного в липосомы (везикулы, формирующиеся при диспергировании в воде фосфолипидов), отличается лучшей переносимостью. Липосомы, находясь в крови, долгое время остаются интактными. Высвобождение активного вещества происходит только во время контакта с клетками гриба при попадании в ткани, пораженные грибковой инфекцией, при этом липосомы обеспечивают интактность ЛС по отношению к нормальным тканям. Показаниями к применению липосомального амфотерицина В являются тяжелые формы системных микозов у пациентов с почечной недостаточностью, неэффективность стандартного препарата, его нефротоксичность или наличие некупируемых премедикацией выраженных реакций на в/в инфузию.



Выбор ЛС при терапии микозов зависит от вида возбудителя и его чувствительности к данному препарату (необходимо назначение ЛС с соответствующим спектром действия), особенностей его фармакокинетики и токсичности, клинического состояния пациента и др.

В отличие от обычного амфотерицина В липосомальный амфотерицин В создает более высокие концентрации в крови, чем обычный амфотерицин В, при этом менее нефротоксичен, при длительном применении реже вызывает такие нежелательные реакции, как анемия, лихорадка и артериальная гипотензия.

Нистатин (крем, супп. ваг. и рект., табл.), леворин (табл., мазь, гран. д/р-ра для приема внутрь) и натамицин (крем, супп. ваг., табл.) применяют как местно, так и внутрь при кандидозе, в т.ч. кандидозе кожи, слизистой оболочки пищеварительного тракта (ПТ), генитальном кандидозе.

Все полиены практически не всасываются из ПТ при приеме внутрь, а также с поверхности неповрежденной кожи и слизистых оболочек при местном применении.

Общими побочными системными эффектами полиенов при приеме внутрь являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе, а также аллергические реакции. При местном применении возможны раздражение и ощущение жжения кожи.

### АЗОЛЫ

Азолы (производные имидазола и триазола) — наиболее многочисленная группа синтетических противогрибковых средств, которая включает препараты для системного (кетоназол, интраконазол, флуконазол) и для местного применения — бифоназол, изоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол, кетоконазол (крем, мазь, супп. ваг., шампунь). Азолы имеют широкий спектр противогрибкового действия, оказывая преимущественно фунгистатический эффект.

Азолы для системного применения активны в отношении большинства возбудителей поверхностных и инвазивных микозов.

В то же время продолжительность курса терапии азолами как второго (кетоназол), так и третьего поколения (интраконазол, флуконазол) часто ограничена в связи с их гепатотоксическим действием [3]. Другие побочные эффекты азолов системного применения включают боль в животе, тошноту, рвоту, диарею, головную боль, повышение активности трансаминаз, гематологические реакции (тромбоцитопения, агранулоцитоз), аллергические реакции и др.

Поскольку азолы ингибируют окислительные ферменты системы цитохрома P450 (кетоназол > итраконазол > флуконазол), эти ЛС могут изменять метаболизм других препаратов и синтез эндогенных соединений (стероиды, гормоны, простагландины, липиды и др.) [1].

### АЛЛИЛАМИНЫ

К аллиламинам (производные N-метилнафталина) относятся синтетические антимикотики тербинафин, назначаемый внутрь и местно, нафтифин и бутенафин, предназначенные для наружного применения.

Аллиламины оказывают преимущественно фунгицидное действие и обладают широким спектром активности. При этом основными показаниями к назначению аллиламинов являются дерматомикозы. Тербинафин применяют местно (крем, гель, мазь, спрей) и внутрь, нафтифин — только местно (крем, р-р наружн.).

По данным Кокрановского метаанализа (Cochrane Review) тербинафин является одним из наиболее эффективных современных противогрибковых препаратов. Он обладает наибольшей активностью в отношении всех видов дерматофитов, ряда дрожжевых и плесневых грибов. При этом активность в отношении дрожжевых грибов, в зависимости от их вида, может быть фунгицидной или фунгистатической.

Разнообразие наружных форм тербинафина позволяет с учетом индивидуальной клинической ситуации выбрать оптимально подходящий препарат для наружного использования и сделать лечение максимально комфортным [2].

## НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЙ ПРИЧИНОЙ НЕЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ МИКОЗОВ ЯВЛЯЕТСЯ НЕСОБЛЮЖДЕНИЕ ПАЦИЕНТАМИ РЕКОМЕНДАЦИЙ ВРАЧА

Противопоказаниями к применению аллиламинов являются период беременности и кормления грудью, острые и тяжелые хронические заболевания печени, выраженная почечная недостаточность.

### ЭХИНОКАНДИНЫ

По формальным признакам эхинокандины могут быть отнесены к полусинтетическим антибиотикам, так как они происходят из грибковых штаммов. Эхинокандины представляют собой модифицированные липопептиды, которые получены в результате скрининга продуктов ферментации грибов.

Механизм действия эхинокандинов связан с блокадой синтеза составного компонента клеточной стенки грибов, что приводит к нарушению ее образования. При этом эхинокандины, не теряя эффективности, действуют значительно мягче, чем другие противогрибковые средства для системного применения, в отношении побочных эффектов. Они не метаболизируются цитохромами P450 и не имеют большого количества лекарственных взаимодействий. Поэтому некоторые специалисты рассматривают их в качестве препаратов выбора при системных кандидозах, особенно в ситуациях, когда другие противогрибковые средства неэффективны [4]. В частности, каспофунгин обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida spp.*, в т.ч. штаммов, резистентных к азолам (флуконазолу, итраконазолу) и амфотерицину В, а также фунгистатической активностью в отношении *Aspergillus spp.* Помимо этого каспофунгин активен в отношении вегетативных форм *Pneumocystis carinii* [1].

Клинического опыта применения каспофунгина в период беременности нет, безопасность и эффективность использования у детей не определены.

### ЛС ДРУГИХ ГРУПП

К противогрибковым препаратам других групп относятся средства для системного (гризеофульвин, флуцитозин) и местного применения (аморолфин, циклопирокс).

В частности, гризеофульвин — одно из первых противогрибковых средств природного происхождения, представляет собой антибиотик, продуцируемый плесневым грибом *Penicillium nigricans* (griseofulvum). Гризеофульвин до сих пор остается одним из основных средств для лечения дерматомикозов, применяется внутрь и местно.

Противопоказаниями к применению гризеофульвина являются гиперчувствительность к компонентам препарата, выраженная лейкопения и системные заболевания крови, органические поражения печени и почек, порфирия, злокачественные новообразования, период беременности и кормления грудью, возраст до 3 лет.

Аморолфин и циклопирокс — синтетические антимикотики широкого спектра действия для местного использования (в основном для лечения онихомикозов). Аморолфин не назначают пациентам с гиперчувствительностью к активному компоненту, а также не применяют в педиатрической практике. Противопоказаниями к применению циклопирокса является индивидуальная непереносимость препарата, период беременности и кормления грудью, а также возраст до 10 лет.

Подготовила Александра Демецкая, канд. биол. наук  
Список литературы находится в редакции