

## АНТИМИКОТИКИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА

**Г. Буслаева**, доктор медицинских наук, профессор,  
РГМУ, Москва  
E-mail: bus@rsmu.ru

*Частота грибковых инфекций за последние годы возросла. Для проведения адекватной терапии микозов врачу необходима достаточная информация о современных противогрибковых препаратах, число которых постоянно увеличивается.*

**Ключевые слова:** микозы, антимикотики, противогрибковая терапия, группы противогрибковых препаратов.

В последние годы значительно возросла частота заболеваний, вызванных различными видами грибов. При назначении любого антимикотика необходимо иметь информацию о его спектре действия, биодоступности, распределении в организме, эффективности, возможных побочных действиях и формах применения.

По химической структуре выделяют несколько групп противогрибковых препаратов: полиены, азольные препараты (имидазолы и триазолы), аллиламины, эхинокандины и др.

Механизм действия полиенов, азолов и аллиламинов основан на нарушении синтеза клеточной мембраны гриба, а эхинокандинов — его клеточной стенки. Синтез клеточной мембраны гриба проходит несколько этапов, его конечный продукт — эргостерин (эргостерол). Полиены связываются с самим эргостерином цитоплазматической мембраны грибов, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки. В зависимости от концентрации полиены могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие. Азолы нарушают процесс синтеза эргостерина, ингибируя цитохром P450-зависимой 14 $\alpha$ -деметилазы, которая катализирует превращение ланостерола в эргостерин. Азолы оказывают преимущественно фунгистатическое действие. Аллиламины специфически нарушают синтез эргостерола на еще более ранней стадии и оказывают преимущественно фунгицидное действие.

Эхинокандины, как уже говорилось, отличаются от других антимикотиков механизмом действия, связанным с нарушением не клеточной мембраны, а клеточной стенки грибов путем блокады синтеза ее важного структурного и функционального компонента —  $\beta(1,3)$ -глюкана.

К **полиенам** относятся нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В и его липидные формы.

**Нистатин** и **леворин** давно и широко используются в клинической практике. Они активны преимущественно в отношении грибов рода *Candida*, плохо растворимы в воде, плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), выводятся из организма почти целиком с калом в неизменном виде. При приеме внутрь оказывают лишь местное действие, поэтому не являются антимикотиками системного действия. При приеме внутрь их применяют для лечения и профилактики только кандидоза ЖКТ. Нистатин малотоксичен, но иногда возможны тошнота, рвота, учащение стула и даже озноб, повышение температуры тела. Леворин, кроме того, может вызывать аллергические реакции в виде зуда и кожных аллергических сыпей. Выпускается он в виде мазей и вагинальных таблеток для наружного и местного применения.

**Натамицин** оказывает фунгицидное действие на большинство патогенных дрожжевых грибов, особенно *S. albicans*, менее чувствительны к нему дерматофиты. Как и другие препараты этой группы, натамицин практически не абсорбируется и, следовательно, оказывает лишь местное антимикотическое действие. Поэтому показанием к его назначению внутрь служит кандидоз ЖКТ. Таблетки для приема внутрь покрыты оболочкой, которая защищает препарат от воздействия желудочного сока и позволяет растворяться только в кишечнике. Надо помнить, что при заболеваниях, сопровождающихся повышением кислотности желудочного сока, активность препарата может снижаться. Побочные действия при применении таблеток натамицина редки, немногочисленны и заключаются в основном в появлении тошноты и диареи в первые дни лечения. Исчезают эти симптомы самостоятельно на фоне терапии. Препарат противопоказан лишь при повышенной чувствительности к его компонентам. Вагинальные свечи и крем используют для наружного и местного применения.

Большим шагом вперед в лечении микозов стало открытие в 1955 г. **амфотерицина В**, который в отличие от других лекарственных средств этой группы применяется внутривенно и поэтому эффективен при системных поражениях. В сравнительно небольших концентрациях он действует на многие условно-патогенные и патогенные грибы и эффективен при аспергиллезе, бластомикозе, кандидозе (за исключением заболеваний, вызванных *S. lusitanae*), криптококкозе, кокцидиозе, гистоплазмозе и др. При внутривенном введении средних доз препарата достаточная терапевтическая концентрация его в плазме сохраняется в течение 6–8 ч, а период его полувыведения — 24–28 ч. Амфотерицин В метаболизируется в печени, а выводится очень медленно почками. При нарушении функции почек возможно кумулирование препарата и усиление побочных эффектов. Следует помнить, что амфотерицин В практически не проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

При терапии амфотерицином В часто регистрируются нежелательные эффекты. На фоне его применения даже в обычных терапевтических дозах у 50–80% больных отмечаются озноб, лихорадка, головная боль, тошнота, иногда рвота (особенно при первых вливаниях). Возможны также мышечные боли, судороги, падение кровяного давления, кишечные кровотечения, за грудные боли. Выраженность этих проявлений можно уменьшить при одновременном использовании нестероидных противовоспалительных средств (аспирина) и  $H_1$ -блокаторов, которые назначают до лечения, через 3 ч после его начала и в конце. Если такая терапия неэффективна, то каждое вливание препарата начинают с введения в инфузионную систему гидрокортизона. Помимо приведенных выше общих и желудочно-кишечных расстройств, регистрируется также токсическое действие амфотерицина В на другие органы и системы. Это гепатотоксичность (которая характеризуется транзиторным повышением уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы), миелотоксичность (в виде гемолиза, анемии и тромбоцитопении). Особое внимание при лечении амфотерицином В следует обращать на функцию почек, поскольку в результате нефротоксичности возможно развитие интерстициального нефрита, тубулярного ацидоза, повышение уровня мочевины, остаточного азота и креатинина в сыворотке крови. Легкое увеличение этих показателей несущественно. При умеренном их увеличении целесообразно изменять режим введения препарата, увеличивая

интервалы между введениями. При отсутствии эффекта или значительном повышении биохимических показателей лечение следует прекратить до полной их нормализации. Если их возвращение к норме занимает несколько дней, лечение возобновляют с прежней дозы, а при длительном перерыве — с меньшей. Нефротоксичность можно в какой-то степени уменьшить или даже предотвратить путем дотации натрия.

Нежелательными эффектами при назначении амфотерицина В являются также метаболические нарушения, представленные снижением уровня калия и магния в сыворотке крови. Гипокалиемия может быть выраженной и приводить к нарушению функции миокарда с развитием аритмий и миокардиодистрофий с соответствующими электрокардиографическими изменениями. Необходимо постоянно контролировать уровень этих электролитов и проводить соответствующую коррекцию. Иногда лечение осложняется химическим тромбозом, вероятность которого снижается при добавлении гепарина непосредственно перед введением. Лечение проводится под постоянным контролем функции печени и почек, уровня калия и магния в сыворотке крови и общего анализа крови. Применение этого антимикотика противопоказано в случаях индивидуальной непереносимости, заболеваний печени, почек, кровяной системы и диабета. Надо также помнить, что препарат может вызвать усиление эффектов сердечных гликозидов (особенно на фоне гипокалиемии) и курареподобных миорелаксантов.

Широкий антимикотический спектр действия амфотерицина В, с одной стороны, и многочисленные серьезные побочные реакции — с другой заставили искать другие формы введения препарата. В результате появились липидные его формы. При их использовании выявлено уменьшение частоты токсических проявлений на 30–50% без снижения эффективности препарата. В последние годы появилось несколько коммерческих препаратов **липидной формы амфотерицина В**: 1) липосомальный амфотерицин В; 2) коллоидная взвесь: липидные пузырьки-амфотерицин В; 3) амфотерицин В-липидный комплекс. В России в настоящее время зарегистрирован только липидный комплекс.

Следующая большая группа противогрибковых средств — **азольные препараты** — имидазолы и триазолы. К имидазолам относится кетоконазол, к триазолам — итраконазол, флуконазол и вориконазол.

**Кетоконазол** характеризуется высокой биодоступностью, эффективен в отношении возбудителей кандидоза, некоторых дерматомикозов и возбудителей системных микозов. При приеме кетоконазола, особенно длительном, возможны многочисленные побочные эффекты. Это и желудочно-кишечные расстройства (в виде тошноты, срыгиваний, рвоты, диареи), и нарушения функции печени, и эндокринные изменения, и отклонения со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Надо сказать, что гепатотоксичность препарата проявляется не только повышением уровня печеночных трансаминаз, но и высоким риском развития токсического гепатита, особенно при длительном курсе лечения. Такой токсический гепатит протекает с подъемом температуры, появлением вялости, желтушного прокрашивания кожи и склер, темной мочи и ахолии. Одновременно регистрируются увеличение уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови, появление желчных пигментов в моче и снижение стеркобилина в кале. Необходимо помнить еще об одном очень важном побочном эффекте: блокаде синтеза тестостерона и кортизола, но обычно — временной. Отмечаются также гинеко-

мастия, олигоспермия и снижение либидо, реже — головная боль, головокружения, сонливость, фотофобия, кожный зуд, артралгии, алопеция и тромбоцитопения.

Терапию кетоконазолом проводят под контролем функционального состояния печени, эндокринной системы и уровня тромбоцитов, проводимым каждые 10–14 дней. Препарат противопоказан больным с выраженным нарушением функции печени и повышенной чувствительностью к нему. Не следует сочетать кетоконазол с антацидными препаратами, холиноблокаторами, блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов, поскольку при снижении кислотности желудочного сока препарат не всасывается. Учитывая возможность эндокринных нарушений, терапию кетоконазолом следует начинать не ранее чем через 2 нед после отмены глюкокортикостероидов. Крем, вагинальные суппозитории, шампунь используют для наружного и местного применения.

**Итраконазол** эффективен в отношении дерматофитов (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), дрожжевых грибов (в частности, *Candida* spp., включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*), плесневых грибов (*Styrococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., и др.), обладает высокой биодоступностью, что позволяет достигать достаточных концентраций при пероральном приеме. Особенно хорошо препарат всасывается, если его принимают сразу после плотной еды. Итраконазол хорошо распределяется в органах и тканях. Его концентрация в легких, почках печени, костях, желудке, селезенке, скелетных мышцах в 2–3 раза, а в тканях, содержащих кератин, особенно в коже, — в 4 раза превышает концентрацию в плазме крови. Итраконазол поступает также в слюнные железы, в меньшей степени — в потовые. Но он так же, как и кетоконазол, практически не проникает через ГЭБ и не может быть использован при поражении ЦНС. Итраконазол метаболизируется в печени. Примерно 35% принятой дозы выводится с мочой, около 3–18% — с калом. Учитывая высокую концентрацию препарата в коже, итраконазол в основном применяют для лечения онихомикозов, хотя его используют и для лечения аспергиллеза, кандидоза, криптококкоза, а также гистоплазмоза, споротрихоза, паракокцидиоидоза, бластомикоза и других системных микозов, обусловленных чувствительной флорой. Препарат выпускается в виде капсул, которые принимают целиком, чаще — однократно в сутки. Побочные реакции при терапии итраконазолом схожи с таковыми при лечении кетоконазолом, но выражены значительно меньше и отмечаются реже. К ним относятся желудочно-кишечные расстройства, гепатотоксичность, нарушения состояния ЦНС (головная боль, головокружение, нейропатия), аллергические и дерматологические реакции, биохимические сдвиги (гипокалиемия), отеки, а также подавление синтеза тестостерона и кортизола. Одновременный прием препаратов, индуцирующих ферментные системы печени, существенно снижает биодоступность итраконазола.

**Флуконазол** активен против большинства видов грибов рода *Candida*, а также против *C. neoformans*, *Microsporum* spp., *Trichophyton* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*, обладает высокой биодоступностью. После приема внутрь он хорошо абсорбируется в ЖКТ, его концентрация в плазме крови превышает 90% при внутривенном введении. Прием пищи не влияет на всасываемость, поэтому введение препарата не связано с едой. Фармакологические характеристики препарата при внутривенном и энтеральном применении одинаковы. Период полу-

выведения — 30 ч, что позволяет принимать флуконазол однократно в сутки. Препарат хорошо проникает во все биологические среды и ткани организма, проходит через ГЭБ. Его содержание в спинномозговой жидкости достигает 80% от уровня в плазме крови. Выводится флуконазол из организма преимущественно почками, причем около 80% — в неизменном виде.

Из побочных эффектов наиболее распространенный — тошнота — встречается не более чем в 3–3,5% случаев. Еще реже наблюдаются головная боль, сыпь, рвота, боль в животе и диарея. При длительной терапии флуконазолом необходимо следить за функцией печени и почек. Противопоказанием к его назначению служит только повышенная чувствительность к препарату или к близким по строению азольным соединениям. Поскольку препарат выводится почками, при нарушении их функции следует уменьшить дозу. Назначая флуконазол одновременно с кумариновыми антикоагулянтами, необходимо следить за показателем протромбинового времени, поскольку возможно его увеличение. Надо помнить, что флуконазол увеличивает период полувыведения из плазмы пероральных гипогликемизирующих средств (производных сульфонилмочевины), поэтому при совместном их применении следует опасаться гипогликемии. Кроме того, при терапии флуконазолом может задерживаться выведение теофиллина, что увеличивает вероятность возникновения симптомов его передозировки.

**Вориконазол** — современный препарат, активный в отношении всех видов грибов рода *Candida* и *Aspergillus*, включая устойчивые к флуконазолу и итраконазолу штаммы. Он действует на *Fusarium* spp., *Cryptococcus* spp., *S. ariospermum*, а также на другие грибы, включая дерматомицеты и возбудители эндемичных микозов. Препарат хорошо проникает через ГЭБ, создавая высокие концентрации в спинномозговой жидкости и тканях ЦНС. Метаболизируется под действием печеночных изоферментов цитохрома P450, выводится с мочой в основном в виде метаболитов, в неизменном виде — менее 2%. Фармакокинетика препарата не имеет существенной зависимости от степени нарушения функции почек. При терапии вориконазолом возможны нежелательные явления в виде нарушения зрения (размытость изображения объектов, изменение зрительного восприятия, фотофобия, изменения цветовой гаммы), фотосенсибилизации; могут отмечаться нарушения функции ЖКТ (боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор), расстройства деятельности ЦНС (головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги), аллергические реакции, изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения, агранулоцитоз), гепатотоксичность (повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха). Препарат противопоказан при гиперчувствительности, не следует сочетать его с терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом, хинидином, алкалоидами спорыньи, сиролimusом, рифампицином, карбамазепином и длительно действующими барбитуратами (например, фенобарбиталом). Безопасность и эффективность вориконазола у детей до 2 лет не установлены, поэтому его применение у них возможно только при тяжелых жизнеугрожающих микозах.

**Тербинафин** — препарат из группы аллиламинов, обладающий широким спектром противогрибкового действия. К нему чувствительны преимущественно дерматомицеты, но также некоторые *Candida* spp., *Aspergillus* spp., возбудители

гистоплазмоза, бластомикоза и хромомикоза. Тербинафин хорошо всасывается из ЖКТ, обладает высокой липофильностью и распределяется во многих тканях. Выделяется с секретом сальных и потовых желез, создавая высокую концентрацию в роговом слое эпидермиса, ногтевых пластинках, волосяных фолликулах, волосах. Метаболизируется в печени, выводится почками, показан при микозах кожи и ее придатков, обусловленных чувствительной флорой. При использовании тербинафина возможны побочные реакции в виде нарушений со стороны ЖКТ (боли в животе, снижение аппетита, рвота, изменение и потеря вкуса), ЦНС (головная боль, головокружение), гематологические нарушения (нейтропения, панцитопения), гепатотоксичность (повышение уровня трансаминаз), аллергические реакции. Он противопоказан при гиперчувствительности, в период лактации, в детском возрасте (до 3 лет), при хронических или активных заболеваниях печени, хронической почечной недостаточности (клиренс калликрина >50 мл/мин).

**Каспофунгин** активен в отношении *Candida* spp. (в том числе — резистентных к азолам), *Aspergillus* spp. (в том числе — резистентных к азолам и амфотерицину В), *Pneumocystis jirovecii* (carinii). Действует на некоторые из таких редких возбудителей микозов, как *Acremonium* spp., *Curvularia* spp., *Bipolaris* spp. Отмечаются его высокие концентрации в плазме крови, тканях легких, печени, селезенки, кишечника. Метаболизируется медленно, путем гидролиза и ацетилирования. Каспофунгин очень хорошо переносится, число нежелательных явлений минимально (лихорадка, флебит и головные боли). В редких случаях возможны тошнота, диарея, кожная сыпь и зуд, повышение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, а также снижение гематокрита и гемоглобина. Противопоказаниями к применению препарата являются гиперчувствительность, тяжелая печеночная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). При нарушении функции почек коррекции доз не требуется. У пациентов с легкой печеночной недостаточностью изменения доз не нужны, при умеренной печеночной недостаточности поддерживающую дозу уменьшают.

В настоящее время появляются новые противогрибковые средства, что позволяет надеяться на значительное снижение частоты и тяжести грибковых заболеваний.

## Рекомендуемая литература

- Климко Н.Н. Противогрибковые препараты // *Consilium Medicum*. — 2007; 1 (9).  
 Рациональная антимикробная фармакотерапия / Под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003. — С. 188–194.  
 Anaissie E., McGinnis M., Pfaller M. *Clinical mycology*. Copyright 2003 Elsevier (USA).  
 Arikan S., Rex J. New agents for treatment of systemic fungal infections // *Emerging Drugs*. — 2000; 5 (2): 135–160.  
 Dodds E., Drew R., Perfect J. Antifungal pharmacodynamics: review of the literature and clinical application // *Pharmacotherapy*. — 2000; 20: 1335–1355.

## ANTIMYCOTICS IN A PHYSICIAN'S PRACTICE

Professor G. Buslayeva, MD,

Russian State Medical University, Moscow

*The incidence of mycoses has recently increased. For adequate therapy of mycoses, a physician should have sufficient information on the currently available antimycotics, the quantity of which is steadily increasing.*

**Key words:** mycoses, antimycotics, antimycotic therapy, groups of antimycotics.