

Слайд-лекция №24

**Противогрибковые
препараты**

- Противогрибковые препараты, или антимикотики, представляют собой достаточно обширный класс разнообразных химических соединений, как природного происхождения, так и полученных путем химического синтеза, которые обладают специфической активностью в отношении патогенных грибов. В зависимости от химической структуры они разделяются на несколько групп, отличающихся по особенностям спектра активности, фармакокинетике и клиническому применению при различных грибковых инфекциях (микозах).

Классификация

- Полиены:

- Нистатин
- Леворин
- Натамицин
- Амфотерицин В
- Амфотерицин В
липосомальный

Классификация

- **Азолы:**

- *Для системного применения*

- *Для местного применения*

- Кетоконазол

- Флуконазол

- Итраконазол

- Клотримазол

- Миконазол

- Бифоназол

- Эконазол

- Изоконазол

- Оксиконазол

Классификация

- Аллиламины:
- Для системного применения
- Для местного применения
- Тербинафин
- Нафтифин

Классификация

- Препараты разных групп:
 - Для системного применения
 - Для местного применения
- Гризеофульвин
 - Калия йодид
 - Аморолфин
 - Циклопирокс

- **Необходимость в использовании противогрибковых препаратов в последнее время существенно возросла в связи с увеличением распространенности системных микозов, включая тяжелые угрожающие жизни формы, что обусловлено, прежде всего, возрастанием числа пациентов с иммуносупрессией различного происхождения. Имеет значение также более частое проведение инвазивных медицинских процедур и использование (нередко неоправданное) мощных АМП широкого спектра действия.**

Полиены

- К полиенам, которые являются природными антимикотиками, относятся нистатин, леворин и натамицин, применяющиеся местно и внутрь, а также амфотерицин В, используемый преимущественно для лечения тяжелых системных микозов. Липосомальный амфотерицин В представляет собой одну из современных лекарственных форм этого полиена с улучшенной переносимостью.

Механизм действия

- Полиены, в зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное связыванием препарата с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки.

Спектр активности

- Полиены обладают самым широким среди противогрибковых препаратов спектром активности *in vitro*.
- При системном применении (амфотерицин В) чувствительны *Candida* spp. (среди *C.lusitaniae* встречаются устойчивые штаммы), *Aspergillus* spp. (*A.terreus* может быть устойчивым), *C.neoformans*, возбудители мукомикоза (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.), *S.schenckii*, возбудители эндемичных микозов (*B.dermatitidis*, *H.capsulatum*, *C.immitis*, *P.brasiliensis*) и некоторые другие грибы.
- Однако при местном применении (нистатин, леворин, натамицин) они действуют преимущественно на *Candida* spp.

Фармакокинетика

- Все полиены практически не всасываются в ЖКТ и при местном применении. Амфотерицин В при в/в введении распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.), плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкость. Плохо проходит через ГЭБ. Медленно экскретируется почками, 40% введенной дозы выводится в течение 7 дней. Период полувыведения — 24–48 ч, но при длительном применении может увеличиваться до 2 нед за счет кумуляции в тканях. Фармакокинетика липосомального амфотерицина В в целом менее изучена. Имеются данные, что он создает более высокие пиковые концентрации в крови, чем стандартный. Он практически не проникает в ткань почек (поэтому менее нефротоксичен). Обладает более выраженными кумулятивными свойствами. Период полувыведения в среднем составляет 4–6 дней, при длительном использовании возможно увеличение до 49 дней.

Нежелательные реакции

Нистатин, леворин, натамицин

- *(при системном применении)*
- ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- Аллергические реакции: сыпь, зуд, синдром Стивенса–Джонсона (редко).
- *(при местном применении)*
- Раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся ощущением жжения.

Амфотерицин В

- **Реакции на в/в инфузию:** лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, гипотензия. Меры профилактики: премедикация введением НПВС (парацетамол, ибупрофен) и антигистаминных ЛС (дифенгидрамин).
- **Местные реакции:** боль в месте инфузии, флебит, тромбофлебит. Меры профилактики: введение гепарина.
- **Почки:** нарушение функции — понижение диуреза или полиурия. Меры контроля: мониторинг клинического анализа мочи, определение уровня креатинина в сыворотке крови через день во время увеличения дозы, а затем не реже двух раз в неделю. Меры профилактики: гидратация, исключение других нефротоксичных ЛС.
- **Печень:** возможен гепатотоксический эффект. Меры контроля: клинический и лабораторный (активность трансаминаз) мониторинг.
- **Нарушения электролитного баланса:** гипокалиемия, гипомагниемия. Меры контроля: определение концентрации электролитов сыворотки крови 2 раза в неделю.
- **Гематологические реакции:** чаще всего анемия, реже лейкопения, тромбоцитопения. Меры контроля: клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов 1 раз в неделю.
- **ЖКТ:** боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея.
- **Нервная система:** головная боль, головокружение, парезы, нарушение чувствительности, тремор, судороги.
- **Аллергические реакции:** сыпь, зуд, бронхоспазм.

Амфотерицин В липосомальный

- По сравнению со стандартным препаратом реже вызывает анемию, лихорадку, озноб, гипотензию, менее нефротоксичен.

Показания

Нистатин, леворин

- Кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника.
- Кандидозный вульвовагинит.
- (Профилактическое применение неэффективно!)

Натамицин

- Кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника.
- Кандидозный вульвовагинит.
- Кандидозный баланопостит.
- Трихомонадный вульвовагинит.

Амфотерицин В

- Тяжелые формы системных микозов:
- инвазивный кандидоз,
- аспергиллез,
- криптококкоз,
- споротрихоз,
- мукормикоз,
- трихоспороз,
- фузариоз,
- феогифомикоз,
- эндемичные микозы (бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, пенициллиоз).
- Кандидоз кожи и слизистых оболочек (местно).
- Лейшманиоз.
- Первичный амебный менингоэнцефалит, вызванный *N. fowleri*

Амфотерицин В липосомальный

- Тяжелые формы системных микозов (см. амфотерицин В) у пациентов с почечной недостаточностью, при неэффективности стандартного препарата, при его нефротоксичности или некупируемых премедикацией выраженных реакциях на в/в инфузию.

Противопоказания *Для всех полиенов*

- Аллергические реакции на препараты группы полиенов.

Дополнительно для амфотерицина В

- Нарушения функции печени.
- Нарушения функции почек.
- Сахарный диабет.
- Все противопоказания относительны, поскольку амфотерицин В практически всегда применяется по жизненным показаниям.

Предупреждения

- **Аллергия.** Данные о перекрестной аллергии ко всем полиенам отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из полиенов другие препараты данной группы следует применять с осторожностью.
- **Беременность.** Амфотерицин В проходит через плаценту. Адекватные и строго контролируемые исследования безопасности полиенов у человека не проводились. Однако в многочисленных сообщениях о применении амфотерицина В на всех стадиях беременности неблагоприятного влияния на плод не зарегистрировано. Рекомендуется применять с осторожностью.
- **Кормление грудью.** Данные о проникновении полиенов в грудное молоко отсутствуют. Неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, не отмечено. Рекомендуется применять с осторожностью.
- **Педиатрия.** Никаких серьезных специфических проблем, связанных с назначением полиенов детям, до настоящего времени не зарегистрировано. При лечении кандидоза полости рта у детей до 5 лет предпочтительно назначать суспензию натамицина, поскольку защечное применение таблеток нистатина или леворина может быть затруднительно.
- **Гериатрия.** В связи с возможными изменениями функции почек у людей пожилого возраста возможно повышение риска нефротоксичности амфотерицина В.
- **Нарушение функции почек.** Значительно возрастает риск нефротоксичности амфотерицина В, поэтому предпочтителен липосомальный амфотерицин В.
- **Нарушение функции печени.** Возможен более высокий риск гепатотоксического действия амфотерицина В. Необходимо сопоставлять возможную пользу от применения и потенциальный риск.
- **Сахарный диабет.** Поскольку растворы амфотерицина В (стандартного и липосомального) для в/в инфузий готовятся на 5% растворе глюкозы, диабет является относительным противопоказанием. Необходимо сопоставлять возможную пользу от применения и потенциальный риск.

Лекарственные взаимодействия

- При одновременном применении амфотерицина В с миелотоксичными препаратами (метотрексат, хлорамфеникол и др.) возрастает риск развития анемии и других нарушений кроветворения.
- При сочетании амфотерицина В с нефротоксичными препаратами (аминогликозиды, циклоспорин и др.) увеличивается риск тяжелых нарушений функции почек.
- При сочетании амфотерицина В с некалийсберегающими диуретиками (тиазидными, петлевыми) и глюкокортикоидами повышается риск развития гипокалиемии, гипомагниемии.
- Амфотерицин В, вызывая гипокалиемию и гипомагниемию, может повышать токсичность сердечных гликозидов.
- Амфотерицин В (стандартный и липосомальный) несовместим с 0,9% раствором натрия хлорида и другими растворами, содержащими электролиты. При использовании систем для в/в введения, установленных для введения других ЛС, необходимо промыть систему 5% раствором глюкозы.

Азолы

- **Азолы являются наиболее представительной группой синтетических антимикотиков, включающей ЛС для системного (кетоконазол, флуконазол, итраконазол) и местного (бифоназол, изоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол) применения. Следует отметить, что первый из предложенных “системных” азолов — кетоконазол — после введения в клиническую практику итраконазола свое значение практически утратил ввиду высокой токсичности и в последнее время чаще используется местно.**

Механизм действия

- Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с ингибированием цитохром Р-450-зависимой 14 α -деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембраны. Местные препараты при создании высоких локальных концентраций в отношении ряда грибов могут действовать фунгицидно.

Спектр активности

- Азолы обладают широким спектром противогрибковой активности. К итраконазолу чувствительны основные возбудители кандидоза (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* и др.), *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *C.neoformans*, дерматомицеты (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*), *S.schenckii*, *P.boydii*, *H.capsulatum*, *B.dermatitidis*, *C.immitis*, *P.brasiliensis* и некоторые другие грибы. Резистентность часто встречается у *C.glabrata* и *C.krusei*.

- Кетоконазол по спектру близок к итраконазолу, но не действует на *Aspergillus spp.*

- Флуконазол наиболее активен в отношении большинства возбудителей кандидоза (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* и др.), криптококка и кокцидиоида, а также дерматомицетов. К нему несколько менее чувствительны бластомицеты, гистоплазмы, паракокцидиоид и споротрикс. Не действует на аспергиллы.

- Азолы, используемые местно, активны преимущественно в отношении *Candida spp.*, дерматомицетов, *M.furfur*. Действуют на ряд других грибов, вызывающих поверхностные микозы. К ним чувствительны также некоторые грамположительные кокки и коринебактерии. Клотримазол умеренно активен в отношении некоторых анаэробов (бактероиды, *G.vaginalis*) и трихомонад.

Фармакокинетика

- Кетоконазол, флуконазол и итраконазол хорошо всасываются в ЖКТ. При этом для всасывания кетоконазола и итраконазола необходим достаточный уровень кислотности в желудке, поскольку, реагируя с соляной кислотой, они превращаются в хорошо растворимые гидрохлориды. Биодоступность итраконазола, назначаемого в виде капсул, выше при приеме с пищей, а в виде раствора — натошак. Пиковые концентрации в крови флуконазола достигаются через 1–2 ч, кетоконазола и итраконазола – через 2–4 ч.

Нежелательные реакции

Общие для всех системных азолов

ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор.

ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона (чаще при использовании флуконазола).

Гематологические реакции: тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Печень: повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха.

Дополнительно для итраконазола

Сердечно-сосудистая система: застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.

Печень: гепатотоксические реакции (редко)

Метаболические нарушения: гипокалиемия, отеки.

Эндокринная система: нарушение выработки кортикостероидов.

Дополнительно для кетоконазола

Печень: тяжелые гепатотоксические реакции, вплоть до развития гепатита.

Эндокринная система: нарушение выработки тестостерона и кортикостероидов, сопровождающееся у мужчин гинекомастией, олигоспермией, импотенцией, у женщин — нарушением менструального цикла.

Общие для местных азолов

При интравагинальном применении: зуд, жжение, гиперемия и отек слизистой оболочки, выделения из влагалища,

Показания

Итраконазол

- Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория.
- Отрубевидный лишай.
- Кандидоз пищевода, кожи и слизистых оболочек, ногтей, кандидозная паронихия, вульвовагинит.
- Криптококкоз.
- Аспергиллез (при резистентности или плохой переносимости амфотерицина В).
- Псевдоаллергический дерматит.
- Феогифомикоз.
- Хромомикоз.
- Споротрихоз.
- Эндемические микозы.
- Профилактика микозов при СПИДе.

Флуконазол

- Инвазивный кандидоз.
- Кандидоз кожи, слизистых оболочек, пищевода, кандидозная паронихия, онихомикоз, вульвовагинит.
- Криптококкоз.
- Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория.
- Отрубевидный лишай.
- Споротрихоз.
- Псевдоаллергический дерматит.
- Трихоспоровоз.
- Некоторые эндемичные микозы.

Кетоконазол

- Кандидоз кожи, пищевода, кандидозная паронихия, вульвовагинит.
- Отрубевидный лишай (системно и местно).
- Дерматомикоз (местно).
- Себорейная экзема (местно).
- Паракокцидиоидоз.

Азолы для местного применения

- Кандидоз кожи, полости рта и глотки, кандидозный вульвовагинит.
- Дерматомикозы: трихофития и эпидермофития гладкой кожи, кистей и стоп при ограниченных поражениях. При онихомикозе малоэффективны.
- Отрубевидный лишай.
- Эритроаэроз.

Противопоказания

- Аллергическая реакция на препараты группы азолов.
- Беременность (системно).
- Кормление грудью (системно).
- Тяжелые нарушения функции печени (кетоконазол, итраконазол).
- Возраст до 16 лет (итраконазол).

Предупреждения

- **Аллергия.** Данные о перекрестной аллергии ко всем азолам отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из азолов другие препараты данной группы следует применять с осторожностью.
- **Беременность.** Адекватных исследований безопасности азолов у людей не проводилось. Кетоконазол проходит через плаценту. Флуконазол может нарушать синтез эстрогенов. Имеются данные о тератогенном и эмбриотоксическом действии азолов у животных. Системное применение у беременных не рекомендуется. Интравагинальное применение не рекомендуется в I триместре, в других — не более 7 дней. При наружном использовании следует соблюдать осторожность.
- **Кормление грудью.** Азолы проникают в грудное молоко, причем флуконазол создает в нем наиболее высокие концентрации, близкие к уровню в плазме крови. Системное применение азолов при кормлении грудью не рекомендуется.
- **Педиатрия.** Адекватные исследования безопасности итраконазола у детей до 16 лет не проводились, поэтому его не рекомендуется использовать в этой возрастной группе. У детей риск гепатотоксичности кетоконазола выше, чем у взрослых.
- **Герiatrics.** У пожилых людей в связи с возрастными изменениями функции почек возможно нарушение экскреции флуконазола, вследствие чего может потребоваться коррекция режима дозирования.
- **Нарушение функции почек.** У пациентов с почечной недостаточностью нарушается экскреция флуконазола, что может сопровождаться его кумуляцией и токсическими эффектами. Поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция режима дозирования флуконазола. Требуется периодический контроль клиренса креатинина.
- **Нарушение функции печени.** В связи с тем, что итраконазол и кетоконазол метаболизируются в печени, у пациентов с нарушением ее функции возможна их кумуляция и развитие гепатотоксических эффектов. Поэтому кетоконазол и итраконазол таким пациентам противопоказаны. При использовании данных антимикотиков необходимо проводить регулярный клинический и лабораторный контроль (активность трансаминаз ежемесячно), особенно при назначении кетоконазола. Строгий контроль функции печени необходим также у людей, страдающих алкоголизмом, или получающих другие ЛС, способные отрицательно влиять на печень.
- **Сердечная недостаточность.** Итраконазол может способствовать прогрессированию сердечной недостаточности, поэтому он не должен использоваться для лечения микозов кожи и онихомикозов у пациентов с нарушением сердечной функции.
- **Гипокалиемия.** При назначении итраконазола описаны случаи гипокалиемии, которая ассоциировалась с развитием желудочковой аритмии. Поэтому при его длительном использовании необходим мониторинг электролитного баланса.

Лекарственные взаимодействия

- Антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H_2 -блокаторы и ингибиторы протонной помпы уменьшают биодоступность кетоконазола и итраконазола, так как понижают кислотность в желудке и нарушают превращение азолов в растворимые формы.
- Диданозин (содержащий буферную среду, необходимую для повышения рН желудка и улучшения всасывания препарата) также уменьшает биодоступность кетоконазола и итраконазола.
- Кетоконазол, итраконазол и, в меньшей степени, флуконазол являются ингибиторами цитохрома Р-450, поэтому могут нарушать метаболизм следующих ЛС в печени:
- пероральных антидиабетических (хлорпропамид, глипизид и др.), результатом может быть гипогликемия. Требуется строгий контроль глюкозы в крови с возможной коррекцией дозировки антидиабетических препаратов;
- не прямых антикоагулянтов группы кумарина (варфарин и др.), что может сопровождаться гипокоагуляцией и кровотечениями. Необходим лабораторный контроль показателей гемостаза;
- циклоспорина, дигоксина (кетоконазол и итраконазол), теофиллина (флуконазол), что может приводить к повышению их концентрации в крови и токсическим эффектам. Необходим клинический контроль, мониторинг концентраций препаратов с возможной коррекцией их дозировки. Существуют рекомендации об уменьшении дозы циклоспорина в 2 раза с момента сопутствующего назначения итраконазола;
- терфенадина, астемизола, цизаприда, хинидина, пимозида. Рост их концентрации в крови может сопровождаться удлинением интервала QT на ЭКГ с развитием тяжелых, потенциально фатальных желудочковых аритмий. Поэтому сочетания азолов с указанными препаратами недопустимы.
- Сочетание итраконазола с ловастатином или симвастатином сопровождается повышением их концентрации в крови и развитием рабдомиолиза. Во время лечения итраконазолом статины должны быть отменены.
- Рифампицин и изониазид усиливают метаболизм азолов в печени и понижают их концентрации в плазме, что может являться причиной неудач при лечении. Поэтому азолы не рекомендуется применять в сочетании с рифампицином или изониазидом.
- Карбамазепин уменьшает концентрацию итраконазола в крови, что может быть причиной неэффективности последнего.
- Ингибиторы цитохрома Р-450 (циметидин, эритромицин, кларитромицин и др.) могут блокировать метаболизм кетоконазола и итраконазола и повышать их концентрации в крови. Одновременное применение эритромицина и итраконазола не рекомендуется в связи с возможным развитием кардиотоксичности последнего.
- Кетоконазол нарушает метаболизм алкоголя и может вызывать дисульфирапоподобные реакции.

Аллиламины

- К аллиламинам, являющимся синтетическими антимикотиками, относятся тербинафин, применяемый внутрь и местно, и нафтифин, предназначенный для местного использования. Основными показаниями к применению аллиламинов являются дерматомикозы.

Механизм действия

- Аллиламины обладают преимущественно фунгицидным действием, связанным с нарушением синтеза эргостерола. В отличие от азолов аллиламины блокируют более ранние стадии биосинтеза, ингибируя фермент скваленэпоксидазу.

Спектр активности

- Аллиламины обладают широким спектром противогрибковой активности. К ним чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Micro-sporum* spp.), *M.furfur*, кандиды, аспергиллы, гистоплазмы, бластомицеты, криптококк, споротрикс, возбудители хромомикоза.
- Тербинафин активен *in vitro* также против ряда простейших (некоторые разновидности лейшманий и трипаносом).
- Несмотря на широкий спектр активности аллиламинов, клиническое значение имеет только их действие на возбудителей дерматомикозов.

Фармакокинетика

- Тербинафин хорошо всасывается в ЖКТ, причем биодоступность практически не зависит от приема пищи. Практически полностью (на 99%) связывается с белками плазмы. Обладая высокой липофильностью, тербинафин распределяется во многие ткани. Диффундируя через кожу, а также выделяясь с секретами сальных и потовых желез, создает высокие концентрации в роговом слое эпидермиса, ногтевых пластинках, волосяных фолликулах, волосах. Метаболизируется в печени, выводится почками. Период полувыведения — 11–17 ч, возрастает при почечной и печеночной недостаточности.
- При местном применении системная абсорбция тербинафина менее 5%, нафтифина — 4–6%. Препараты создают высокие концентрации в различных слоях кожи, превышающие МПК для основных возбудителей дерматомикозов. Всосавшаяся порция нафтифина частично метаболизируется в печени, выводится с мочой и с калом. Период полувыведения — 2–3 дня.

Нежелательные реакции

- *Тербинафин внутрь*
- ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, изменения и потеря вкуса.
- ЦНС: головная боль, головокружение.
- Аллергические реакции: сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона.
- Гематологические реакции: нейтропения, панцитопения.
- Печень: повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность.
- *Другие: артралгия, миалгия.*
- *Тербинафин местно, нафтифин*
- Кожа: зуд, жжение, гиперемия, сухость.

Показания

- Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория (при ограниченном поражении — местно, при распространенном — внутрь).
- Микоз волосистой части головы (внутрь).
- Онихомикоз (внутрь).
- Хромомикоз (внутрь).
- Кандидоз кожи (местно).
- Отрубевидный лишай (местно).

Противопоказания

- Аллергическая реакция на препараты группы аллиламинов.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 2 лет.

Предупреждения

- *Аллергия.* Данные о перекрестной аллергии к тербинафину и нафтифину отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из препаратов другой следует применять с осторожностью.
- *<РБеременность.* Адекватных исследований безопасности аллиламинов не проводилось. Применение у беременных не рекомендуется.
- *Кормление грудью.* Тербинафин проникает в грудное молоко. Применение у кормящих грудью не рекомендуется.
- *Педиатрия.* Адекватные исследования безопасности у детей до 2 лет не проводились, поэтому не рекомендуется использовать в этой возрастной группе.
- *Гериатрия.* У пожилых людей в связи с возрастными изменениями функции почек возможно нарушение экскреции тербинафина, вследствие чего может потребоваться коррекция режима дозирования.
- *Нарушение функции почек.* У пациентов с почечной недостаточностью нарушается экскреция тербинафина, что может сопровождаться его кумуляцией и токсическими эффектами. Поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция режима дозирования тербинафина. Необходим периодический контроль клиренса креатинина.
- *Нарушение функции печени.* Возможно повышение риска гепатотоксичности тербинафина. Необходим адекватный клинический и лабораторный контроль. При развитии выраженных нарушений функции печени на фоне лечения тербинафином препарат следует отменить. Строгий контроль функции печени необходим при алкоголизме и у людей, получающих другие ЛС, способные отрицательно влиять на печень.

Лекарственные взаимодействия

- Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин и др.) могут усиливать метаболизм тербинафина и увеличивать его клиренс.
- Ингибиторы микросомальных ферментов печени (циметидин и др.) могут блокировать метаболизм тербинафина и понижать его клиренс.
- В описанных ситуациях может потребоваться коррекция режима дозирования тербинафина

Препараты разных групп

Гризеофульвин

- Один из ранних природных антимикотиков, обладающий узким спектром активности. Продуцируется грибом рода *Penicillium*. Применяется только при дерматомикозах, вызванных грибами-дерматомицетами.

Механизм действия

- Обладает фунгистатическим эффектом, который обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК. Избирательно накапливаясь в “прокератиновых” клетках кожи, волос, ногтей, гризеофульвин придает вновь образуемому кератину устойчивость к грибковому поражению. Излечение наступает после полной замены инфицированного кератина, поэтому клинический эффект развивается медленно

Спектр активности

- К гризеофульвину чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.). Другие грибы устойчивы.

Фармакокинетика

- Гризеофульвин хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность увеличивается при приеме с жирной пищей. Максимальная концентрация в крови отмечается через 4 ч. Высокие концентрации создаются в кератиновых слоях кожи, волос, ногтей. Только незначительная часть гризеофульвина распределяется в другие ткани и секреты. Метаболизируется в печени. Выводится с калом (36% в активной форме) и с мочой (менее 1%). Период полувыведения — 15–20 ч, при почечной недостаточности не изменяется.

Нежелательные реакции

- ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- Нервная система: головная боль, головокружение, бессонница, периферические невриты.
- Кожа: сыпь, зуд, фотодерматит.
- Гематологические реакции: гранулоцитопения, лейкопения.
- Печень: повышение активности трансаминаз, желтуха, гепатит.
- *Другие*: кандидоз полости рта, волчаночноподобный синдром.

Показания

- Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория.
- Микоз волосистой части головы.
- Онихомикоз.

Противопоказания

- Аллергическая реакция на гризеофульвин.
- Беременность.
- Нарушения функции печени.
- Системная красная волчанка.
- Порфирия.

Предупреждения

- **Беременность.** Гризеофульвин проникает через плаценту. Адекватных исследований безопасности у людей не проводилось. Есть данные о тератогенном и эмбриотоксическом действии у животных. Применение у беременных не рекомендуется.
- **Кормление грудью.** Адекватные данные о безопасности отсутствуют. Применение при кормлении грудью не рекомендуется.
- **Гериатрия.** У пожилых людей в связи с возрастными изменениями функции печени возможно повышение риска гепатотоксичности гризеофульвина. Необходим строгий клинический и лабораторный контроль.
- **Нарушение функции печени.** В связи с гепатотоксичностью гризеофульвина при его назначении необходим регулярный клинический и лабораторный контроль. При нарушениях функции печени назначать не рекомендуется. Строгий контроль функции печени необходим также при алкоголизме и у людей, получающих другие ЛС, способные отрицательно влиять на печень.

Лекарственные взаимодействия

- Индукторы микросомальных ферментов печени (барбитураты, рифампицин и др.) могут усиливать метаболизм гризеофульвина и ослаблять его эффект.
- Гризеофульвин индуцирует цитохром Р-450, поэтому может усиливать метаболизм в печени и, следовательно, ослаблять действие:
 - не прямых антикоагулянтов группы кумарина (необходим контроль протромбинового времени, может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта);
 - пероральных антидиабетических препаратов, (контроль уровня глюкозы в крови с возможной коррекцией дозы противодиабетических препаратов);
 - теofilлина (мониторинг его концентрации в крови с возможной коррекцией дозы);
 - эстрогеносодержащих пероральных контрацептивов. Это может сопровождаться межменструальными кровотечениями, аменореей, возникновением внеплановой беременности. Поэтому в период лечения гризеофульвином и в течение 1 мес после его завершения необходимо использовать дополнительные или альтернативные методы контрацепции.
- Гризеофульвин усиливает действие алкоголя.

Калия йодид

- В качестве противогрибкового препарата калия йодид используется внутрь в виде концентрированного раствора (1,0 г/мл). Механизм действия точно неизвестен.

Спектр активности

- Активен в отношении многих грибов, но основное клиническое значение имеет действие на *S.schenckii*.

Фармакокинетика

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

Нежелательные реакции

- ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- Эндокринная система: изменения функции щитовидной железы (необходим соответствующий клинический и лабораторный контроль).
- Реакции йодизма: сыпь, ринит, конъюнктивит, стоматит, ларингит, бронхит.
- Другие: лимфаденопатия, набухание подчелюстных слюнных желез.
- При развитии выраженных НР следует уменьшить дозу или временно прекратить прием. Через 1–2 нед лечение можно возобновить в более низких дозах.

Показания

- Споротрихоз: кожный, кожно-лимфатический.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к препаратам йода.
- Гиперфункция щитовидной железы.
- Опухоли щитовидной железы.

Предупреждения

- *Беременность.* Адекватных исследований безопасности не проводилось. Применение у беременных возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза превалирует над риском.
- *Кормление грудью.* Концентрации калия йодида в грудном молоке в 30 раз превышают уровень в плазме крови. Во время лечения кормление грудью следует прекратить

Лекарственные взаимодействия

- При сочетании с препаратами калия или калийсберегающими диуретиками возможно развитие гиперкалиемии.

Аморолфин

- Синтетический антимикотик для местного применения (в виде лака для ногтей), являющийся производным морфолина.

Механизм действия

- В зависимости от концентрации может оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное нарушением структуры клеточной мембраны грибов.

Спектр активности

- Характеризуется широким спектром противогрибковой активности. К нему чувствительны *Candida* spp., дерматомицеты, *Pityrosporum* spp., *Cryptococcus* spp. и ряд других грибов.

Фармакокинетика

- При местном применении хорошо проникает в ногтевую пластинку и ногтевое ложе. Системная абсорбция незначительна и не имеет клинического значения.

Нежелательные реакции

- Местные: жжение, зуд или раздражение кожи около ногтя, дисколорация ногтей (редко).

Показания

- Онихомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки).
- Профилактика онихомикоза.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к аморолфину.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 6 лет.

Предупреждения

- *Беременность.* Адекватных исследований безопасности не проводилось. Применение у беременных не рекомендуется.
- *Кормление грудью.* Адекватные данные о безопасности отсутствуют. Применение при кормлении грудью не рекомендуется.
- *Педиатрия.* Адекватных исследований безопасности не проводилось. Применение у детей до 6 лет не рекомендуется.

Лекарственные взаимодействия

- Системные антимикотики усиливают лечебный эффект аморолфина

Циклопирокс

- Синтетический противогрибковый препарат для местного применения, имеющий широкий спектр активности. Механизм действия не установлен.

Спектр активности

- К циклопироксу чувствительны *Candida* spp., дерматомицеты, *M.furfur*, *Cladosporium* spp. и многие другие грибы. Действует также на некоторые грамположительные и грамотрицательные бактерии, микоплазмы и трихомонады, однако это не имеет практического значения.

Фармакокинетика

- При местном применении быстро проникает в различные слои кожи и ее придатки, создавая высокие локальные концентрации, в 20–30 раз превышающие МПК для основных возбудителей поверхностных микозов. При нанесении на обширные участки может незначительно всасываться (в крови обнаруживается 1,3% дозы), на 94–97% связывается с белками плазмы, выводится почками. Период полувыведения – 1,7 ч.

Нежелательные реакции

- *Местные:* жжение, зуд, раздражение, шелушение или гиперемия кожи.

Показания

- Дерматомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами.
- Онихомикоз (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки).
- Грибковый вагинит и вульвовагинит.
- Профилактика грибковых инфекций стоп (пудра в носки и/или обувь).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к циклопироксу.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 6 лет.

Предупреждения

- *Беременность.* Адекватных исследований безопасности не проводилось. Применение у беременных не рекомендуется.
- *Кормление грудью.* Адекватные данные о безопасности отсутствуют. Применение при кормлении грудью не рекомендуется.
- *Педиатрия.* Адекватных исследований безопасности не проводилось. Применение у детей до 6 лет не рекомендуется.

Лекарственные взаимодействия

- Системные антимикотики усиливают лечебный эффект циклопирокса.