

Безопасное Лечение Грибковых Инфекций



Пимафуцин®

Натамицин

Пимафукорт®

Натамицин Неомин Гидрокортизон

 Yamanouchi

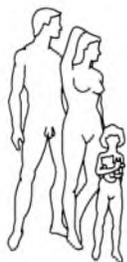
Пимафуцин® и Пимафукурт®

Препарат выбора для местного лечения грибковых инфекций

Содержание	Страницы
Введение	3
Глава 1 Грибковые инфекции	4
Глава 2 Натамицин	9
Глава 3 Вульвовагинальный кандидоз	15
Глава 4 Грибковые инфекции кожи	25
Глава 5 Кандидоз полости рта	43
Глава 6 Кандидоз кишечника	46
Глава 7 Другие грибковые инфекции	47
Заключение	49
Список литературы	50
Инструкции по применению	53



Пимафуцин® и Пимафукурт®



Введение

Пимафуцин хорошо зарекомендовал себя как высокоэффективное противогрибковое средство для местного применения. Препарат хорошо переносится больными и не вызывает сенсibilизации.

Активной субстанцией пимафуцина является натамицин, полиеновый антибиотик группы макролидов, эффективный в отношении дрожжевых и дрожжеподобных грибов, дерматофитов и трихомонад. Такой широкий спектр противогрибковой активности является одним из преимуществ пимафуцина, особенно потому, что часто перед началом лечения затруднительно идентифицировать грибковую инфекцию.

Пимафуцин обладает фунгицидным действием в противоположность многим производным азола и аллиламина, которые относят к фунгистатикам. Это означает, что в процессе лечения резистентность к пимафуцину не развивается, не известны также в клинической практике и случаи первичной резистентности к пимафуцину.

По сравнению с другими обычно применяемыми противогрибковыми средствами пимафуцин быстро ослабляет симптомы заболевания при очень незначительных побочных эффектах препарата. Высокой степенью толерантности к нему обладает кожа и слизистые оболочки, включая очень чувствительную конъюнктиву, даже в период воспаления. Не отмечено случаев раздражения и даже повышенной чувствительности к препарату, а также системного всасывания пимафуцина.

Многие пациенты, страдающие грибковыми инфекциями, уже имеют основное заболевание, в этой связи особую важность приобретает степень безопасности применения пимафуцина и

отсутствие у него побочных эффектов. Хорошая переносимость пимафуцина позволяет применять его для лечения беременных женщин, у новорожденных и детей, когда многие другие противогрибковые препараты противопоказаны или плохо переносятся больными.

В связи с тем, что клинический эффект противогрибкового препарата местного действия находится в зависимости от его лекарственной формы, существует несколько различных форм пимафуцина. Активная субстанция препарата натамицин не имеет ни вкуса, ни цвета, ни запаха. Препарат хорошо переносится больными.

Многие грибковые поражения кожи осложняются экзематозными реакциями, и в лечении подобных осложнений важную роль играют кортикостероиды, оказывающие противовоспалительное действие.

Пимафукорт рассматривается как препарат с комбинированным действием, активный в отношении многих видов грибов и бактерий. В его состав помимо натамицина входит также неомицин, антибактериальный препарат широкого спектра действия, и гидрокортизон.

Частота возникновения некоторых грибковых инфекций связана с увеличением числа тяжелобольных людей, больных с нарушениями иммунитета, а также с широким использованием гормональной и иммуносупрессивной терапии и антибиотиков широкого спектра действия.

Пимафуцин используют в тех случаях, когда требуется высокоэффективное, надежное и хорошо переносимое противогрибковое средство широкого спектра действия для местного применения.



Грибы являются очень широко распространенными микроорганизмами. Развитие грибковых инфекций (микозов) способствует высокая влажность и тепло, а также низкая сопротивляемость организма в результате неполноценного питания и несоблюдение правил гигиены. Гормональные нарушения в организме, особенно нарушения углеводного обмена, а также истощение и заболевания, вызывающие подавление иммунитета, способствуют повышению восприимчивости к инфекции.

Развитие грибковой инфекции зависит от контакта с грибами, их проникновения в организм и от окружающей среды, которая благоприятствует распространению инфекции в тканях. Заражение обычно происходит через распространяемые по воздуху споры и клетки патогенных грибов, а также через зараженного человека или животного. Редкие случаи респираторных микозов наблюдались, как правило, только у больных туберкулезом легких или легочной астмой.

Грибы не обладают такой степенью инвазии, как бактерии, и для развития инфекции существенно нарушение защитных сил организма. Естественная защита организма от инфекции включает такие неспецифические факторы, как температура тела, физические барьеры кожи и слизистых оболочек, наличие в коже жирных кислот, естественная бактериальная флора, а также специфический иммунитет организма.

Хотя при грибковой инфекции в организме больного и формируются антитела, они имеют меньшее значение, чем при бактериальной или вирусной инфекциях, поскольку переносимые кровью антитела не способны проникнуть к местам обычной локализации грибковой инфекции. Важен клеточный иммунитет, т.к. иммунокомпетентные клетки из кровеносных сосудов могут проникать в инфицированные ткани.

Большинство грибов обладают низкой степенью вирулентности и вызывают только поверхностные инфекционные поражения кожных покровов, куда антитела и иммунокомпетентные клетки не могут проникнуть. Несмотря на то, что большинство поверхностных грибковых инфекций не являются тяжелыми, они имеют очень широкое распространение. Эти инфекции часто приобретают рецидивирующий или хронический характер, если не устраняется основная причина заболевания, а также могут причинять больному много беспокойств, например, при поражении кожных покровов, заметных для окружающих.



Повышенная чувствительность к инфекции

Обычно грибковая инфекция более широкое распространение находит у лиц со слабой иммунной системой или у лиц с подавленной иммунной системой в результате заболевания или лечения, а также при снижении естественных защитных сил организма и нарушении нормальной бактериальной флоры.

Факторы, способствующие восприимчивости к грибковым инфекциям:

- физиологическое состояние человека (возраст; гормональный статус, например, беременность; ожирение);
- наличие основного заболевания (рак, диабет, нарушения клеточного иммунитета);
- длительная терапия антибиотиками широкого спектра действия, кортикостероидами, иммунодепрессантами или цитотоксическими/цитостатическими препаратами;
- локальные повреждения (хирургические вмешательства, введение катетера, ожоги, травмы, рентгенотерапия, длительный контакт с водой или детергентами и т.д.).

Увеличение числа людей с серьезными нарушениями иммунной системы могут обусловить тот факт, что грибы, ранее рассматриваемые как непатогенные, становятся причиной оппортунистических инфекций. Грибковые инфекции чаще развиваются у больных, имеющих нарушения метаболизма, новообразования, злокачественные заболевания крови, у лиц подвергшихся случайно или с лечебной целью облучению, а также у больных с иммунодефицитом, например СПИД. Особенно распространены грибковые инфекции среди пациентов с поражениями Т-лимфоцитов крови, которое ведет к нарушению клеточного иммунитета.

Возникновение грибковой инфекции часто является симптомом основного заболевания. Например, кандидоз полости рта часто предшествует обострению СПИДа.

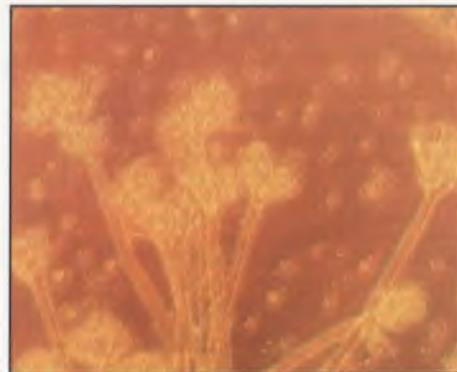


Инфекции, вызванные грибами

Грибковые инфекции, как правило, вызываются патогенными дрожжеподобными грибами, принадлежащими к роду *Candida*, *Torulopsis*, *Rhodotorula* и *Trichophyton*, причем *Candida albicans* является наиболее часто встречающимся условнопатогенным микроорганизмом. Среди других видов *Candida*, которые могут быть патогенными, - *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.pseudotropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.stellatoidea* и *C.guilliermondii*.

Инфекционные заболевания различаются по своей распространенности. Некоторые виды инфекции распространены по всему миру. Наблюдается четко выраженная зависимость распространения некоторых видов инфекций от географических условий.

Candida является повсеместно распространенным микроорганизмом, который часто в норме можно обнаружить в человеческом организме. Слизистые оболочки ротовой полости и кишечника, эпителий вагины могут стать местами обширных обсеменений *Candida*. Когда колоний большое количество, они могут стать патогенными в зависимости от степени обсеменения, которую может допустить организм. Возникновение *Candida* инфекции должно всегда подсказать врачу, что нужно искать причину снижения сопротивляемости к инфекции. И наоборот, характерным для данной инфекции является выделение грибов из рода дерматофитов (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*).



Неокрашенные препараты *Penicillium notatum* (справа сверху), *Trichophyton* (слева), *Epidermophyton floccosum* (справа внизу) при световой микроскопии.



Область применения	Клиническая картина	Микроорганизмы
Гинекология	Вагинит Вульвовагинит Вульвит Баланит	Candida albicans Trichomonas vaginalis Candida tropicalis Candida krusei Candida stellatoidea Torulopsis glabrata (Geotrichum candidum) (Rhodotorula rubra) (Saccharomyces cerevisiae)
Дерматология	Интертригинозный дерматит Хроническая паронихия	Candida albicans Candida albicans Torulopsis glabrata
	Дерматомикоз волосистой части головы	Trichophyton mentagrophytes Trichophyton verrucosum Microsporum canis (Trichophyton violaceum) (Trichophyton scholeini) (Microsporum audouini)
	Дерматомикоз бороды	Trichophyton mentagrophytes Trichophyton rubrum Trichophyton verrucosum
	Дерматомикоз гладкой кожи	Trichophyton mentagrophytes Trichophyton rubrum Trichophyton verrucosum Microsporum canis Microsporum gypseum (Trichophyton violaceum) (Microsporum audouini)
	Паховой дерматомикоз	Trichophyton mentagrophytes Trichophyton rubrum Epidermophyton floccosum
	Дерматомикоз стоп	Trichophyton mentagrophytes Trichophyton rubrum Epidermophyton floccosum Trichophyton mentagrophytes Trichophyton rubrum
	Онихомикоз	Epidermophyton floccosum (Trichophyton violaceum) (Scopulariopsis brevicaulis) (Aspergillus terreus)
	Струевидный лишай	Malassezia furfur

Область применения	Клиническая картина	Микроорганизмы
Отиатрия	Наружный отит	Candida species Aspergillus species
Стоматология	Кандидозный отит	Candida albicans Candida tropicalis (Candida stellatoidea) (Candida pseudotropicalis)
Офтальмология	Микотическое изъязвление роговицы Микотический эндофтальмит	Aspergillus species Candida species Fusarium species
Энтерология	Энтерит	Candida albicans Geotrichum candidum (Torulopsis farata) (Rhodotorula muciginosa) (Candida tropicalis) (Candida parapsilosis)
Пульмонология	Грибковые инфекции легких	Aspergillus fumigatus Aspergillus niger Aspergillus versicolor Candida albicans (Candida tropicalis) (Candida stellatoidea) (Candida pseudotropicalis)

Наиболее распространенные грибы, вызывающие у человека инфекционные заболевания. Все эти инфекции могут быть вылечены имидазуолином.



Принципы противогрибковой терапии

Как только становится очевидным заражение грибковой инфекцией, а естественные защитные силы организма не могут противостоять ее развитию, необходимо начать медикаментозное лечение. Лечение преследует две цели: удаление очагов инфекции и восстановление нормальной флоры. Следует ликвидировать факторы, предрасполагающие к развитию инфекции, если это вообще возможно. Поэтому лечение следует направить не только на ликвидацию очагов инфекции, но и на повышение сопротивляемости организма.

Рецидив заболевания чаще всего возникает из-за преждевременного прерывания лечения, когда исчезают симптомы заболевания, но еще сохраняются очаги инфекции. Во многих случаях бывает достаточно подавить рост или чрезмерное развитие *Candida* и других патогенных грибов в кишечнике и тем самым ликвидировать очаг инфекции, вызывающий поражения других органов.

Предотвращению грибковых инфекций могут помочь даже самые простые гигиенические мероприятия. Среди них - высушивание кожи, причем особенно в местах складок и между пальцами рук и стоп. Предотвратить кандидоз ротовой полости может правильный уход за зубами и зубными протезами. Резиновые перчатки или защитные кремы помогут защитить руки. Следует избегать вагинальных спреев или душей, которые нарушают нормальную флору вагины.

Часто врачи общего профиля лечат грибковые инфекции эмпирически, основываясь на данных микологических анализов, и только в случаях устойчивых и рецидивирующих инфекций обращаются за консультацией к дерматологу. Основными показаниями к применению пимафуцина являются грибковые инфекции вагины, кожных покровов и полости рта. Пимафуцин может также применяться для лечения микозов легких, глаз и ушей. Препарат может использоваться для лечения кандидоза кишечника и как вспомогательное средство для терапии устойчивых инфекций, вызываемых *Candida* в других органах.



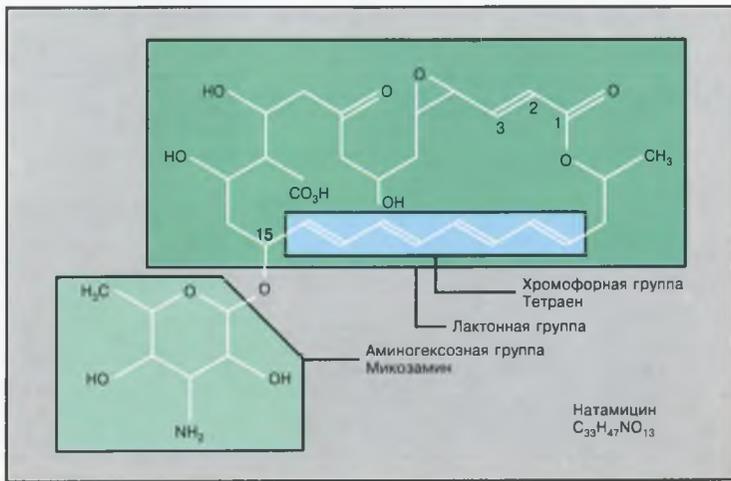
Активной субстанцией лекарственных форм пимафуцина является натамицин. Натамицин принадлежит к группе полиеновых антибиотиков - макролидов, к которой относятся нистатин и амфотерицин В. Все эти антибиотики имеют в структуре своей молекулы общее макроциклическое лактонное кольцо с системой четырех сопряженных двойных углерод - углеродных связей (1-3). Первоначально натамицин был выделен из *Streptomyces natalensis*.

Натамицин представляет собой кристаллический порошок белого цвета без запаха и вкуса, что делает его использование особенно приемлемым для больных.

Натамицин является очень стабильным соединением при значениях pH в пределах 4,5-9. Препарат мало растворим в воде, но растворим в полярных органических растворителях, таких как диметилсульфоксид. Растворимость натамицина увеличивается в сильнощелочных и сильнокислотных растворителях, в которых он, однако, быстро разрушается.

При хранении в темном сухом месте натамицин сохраняет стабильность, и только небольшой процент его активности теряется после нескольких лет хранения. Натамицин окисляется кислородом при высоких температурах, однако некоторые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота и хлорофилл, защищают его от такой термической инактивации. Нейтральные водные суспензии натамицина стабильны практически также, как и

кристаллическая форма натамицина, и сохраняют эту стабильность в течение 2-3 лет. Эту суспензию можно стерилизовать при температуре 116 °C в течение 30 мин в случае применения ее в офтальмологической практике при грибковых инфекциях. При этом активность препарата снижается лишь незначительно. Нейтральные водные суспензии можно подвергать кипячению в течение короткого времени.



Структура натамицина



Широкий спектр противогрибковой активности

Одним из главных преимуществ натамицина является очень широкий спектр его действия. Натамицин активен в отношении дрожжевых грибов, дрожжеподобных грибов, дерматофитов и других патогенных грибов. Это позволяет применять его при лечении смешанных грибковых инфекций или в случаях обычно встречающихся микозов кожи, при которых терапия назначается до того, как может быть идентифицирован возбудитель инфекции. Натамицин также обладает ингибирующим действием в отношении *Giardia*, *Trichomonas* и *Chilomastix* (4,5). Показана эффективность применения препарата в клинической практике при лечении трихомоноза.

Натамицин обладает более широким спектром активности по сравнению с другими противогрибковыми антибиотиками (6-8).

Нистатин, другой полиеновый макролид, активен в отношении дрожжевых грибов, но не проявляет активности в отношении дерматофитов и *Trichomonas*. Препарат гризеофульвин активен в отношении дерматофитов при более низких концентрациях, чем натамицин, однако не активен в отношении дрожжевых грибов, дрожжеподобных грибов или других патогенных грибов. Более высокой чувствительностью к натамицину по сравнению с другими полиенами или имидазолами обладают липофильные штаммы *Pityrosporum* (9), патогенные грибы растений, таких как *Geotrichum candidum* (10,11), *Scopulariopsis brevicaulis* (12), *Hendersonulnatoruloidea* (13) и *Paecilomyces baenier* (14), которые могут являться причиной развития тяжелых оппортунистических инфекций у человека.

Применение натамицина в комбинации с противогрибковыми препаратами, имеющими в своей основе имидазольную структуру, приводит к синергическому эффекту (15).



Сравнительная активность натамицина и других противогрибковых препаратов.

Локализация инфекции	Возбудители инфекции	Активность IN VITRO						
		Пимафуцин	Нистатин	Амфотерицин-В	Гризеофульвин	Клотримазол*	Эконазол†	Миконазол*
Вагина, слизистые оболочки	Rhodotorula	■	■	■			○	○
	Torulopsis					■	○	○
	Candida	■	■	■		■	○	■
Эпидермис и дерма (собственно кожа)	Candida	■	■	■		○	○	■
	Pityrosporum	■	■	■			■	
	Scopulariopsis	■	■	■				○
	Cephalosporium	■	○					■
	Malassezia	■	■	■				■
	Microsporum	■	○	■	■	■	■	■
	Epidermophyton	■	■	■	■	■	■	■
	Trichophyton	○	○	■	■	■	■	■
Aspergillus		○	○		■	■	○	
Подкожная основа, органы	Aspergillus	■	○	○		■	■	○
	Penicillium	■	■			■	■	○
	Fusarium	■	○	○		■	■	

■ = сильный эффект
○ = варьирующийся эффект

Локализация инфекции	Возбудители инфекции	Клиническая активность						
		Пимафуцин	Нистатин	Амфотерицин-В	Гризеофульвин	Клотримазол*	Эконазол†	Миконазол*
Вагина, слизистые оболочки	Rhodotorula	■	■	■				
	Torulopsis							
	Candida	■	■	■		■	■	■
Эпидермис и дерма (собственно кожа)	Candida	■	■	■		■	■	■
	Pityrosporum	■					■	
	Scopulariopsis	■						
	Cephalosporium	■				■		
	Malassezia	■					■	
	Microsporum	■			■	■	■	■
	Epidermophyton	■			■	■	■	■
	Trichophyton	■			■	■	■	■
Aspergillus		○	○		○		○	
Подкожная основа, органы	Aspergillus	■	○	○		○		○
	Penicillium	■					○	
	Fusarium	■					○	

* Были сообщения об устойчивости Candida к действию клотримазола, эконазола и миконазола. Клотримазол, эконазол и миконазол (нистатин в редких случаях) могут вызывать реакции повышенной чувствительности.

В таблице суммированы материалы различных исследователей (122-141).



Натамицин обладает фунгицидным действием в концентрациях, легко достигаемых при его местном применении. Среднее значение его минимальной ингибирующей концентрации для дрожжевых грибов, других патогенных грибов и *Trichomonas* составляет менее 20 мкг/мл. Дерматофиты менее чувствительны *in vitro*.

Как действует натамицин? Полиеновые антибиотики связываются необратимо с эргостерином клеточной мембраны дрожжевых и других грибов, нарушая при этом проницаемость клетки (16,18). В клетке наблюдается быстрая потеря ионов, особенно K^+ и PO_4 , а также пептидов с малой длиной цепи (19, 20). Эта специфичность действия антибиотиков обуславливается тем, что основным стерольным соединением в мембранах высших организмов является не эргостерин, а холестерин. Мембраны бактериальных клеток не содержат стеролов. У натамицина способность к связыванию холестерина выражена в меньшей степени по сравнению с аналогичным действием его в отношении эргостерина.

Действие натамицина на клетки грибов и гифы является настолько специфичным, что дает основание говорить об "эффекте натамицина" (21-23). При воздействии натамицина наблюдается образование гигантских клеток с многосторонним почкованием и дегенерация клеток с обширной грануляцией. Значение pH внутри клетки падает от 6,1 до 5,2, приводя к коагуляции цитоплазмы. Затем следует цитолиз, вытеснение цитоплазмы с последующим полным разрушением гифов.

С другой стороны, противогрибковые препараты, имеющие имидазольную структуру, оказывают ингибирующее действие на более ранней стадии при синтезе эргостерина клеточных мембран. В противоположность действию натамицина этот эффект проявляется постепенно и становится заметным только через несколько часов. Наблюдающийся эффект зависит от концентрации препарата, поскольку блокируется только один путь синтеза эргостерина. Могут активизироваться альтернативные пути этого синтеза, приводящие к развитию резистентности.



"Эффект натамицина". На микрофотографии слева представлены нормальный псевдомицелий и хламидоспоры *Candida albicans*. На микрофотографии справа - результаты воздействия натамицина в высоких концентрациях, лизис псевдомицелия, образование вакуолей и деформация хламидоспор.



Отсутствие резистентности

Резистентность к полиеновым антибиотикам в результате мутагенеза можно вызвать только с большим трудом у некоторых видов дрожжевых и других грибов в условиях *in vitro*. Эта резистентность может возникать только в клетках, в которых полностью блокируется синтез эргостерина. Культивируемые дрожжевые грибы, вызывающие при минимальных детаельных концентрациях полиеновых антибиотиков, в клеточных мембранах не содержат или содержат незначительное количество эргостерина (24). Такие дрожжевые грибы не являются патогенными, в них наблюдается замедление метаболических процессов и скорости роста клеток. В отсутствие полиенов эти дрожжевые грибы вскоре чрезмерно разрастаются *in vivo* под воздействием клеток со спонтанной обратной мутацией, имеющих нормальный синтез эргостерина и чувствительных к натамицину.

При длительном культивировании *Candida albicans* в присутствии натамицина в субингибирующих концентрациях не происходит отделение дочерних клеток от родительских, а образуются скопления клеток. Предотвращается образование мицелия. Такие клетки не являются патогенными и при внутривенном введении мышам не могут проникать в ткани и разрушаются.

В отличие от других полиеновых антибиотиков фунгицидная активность натамицина фактически мало отличается от его фунгистатической активности (20). Это означает, что практически невозможно для слаборастущего резистентного клона развиваться и проявлять себя.

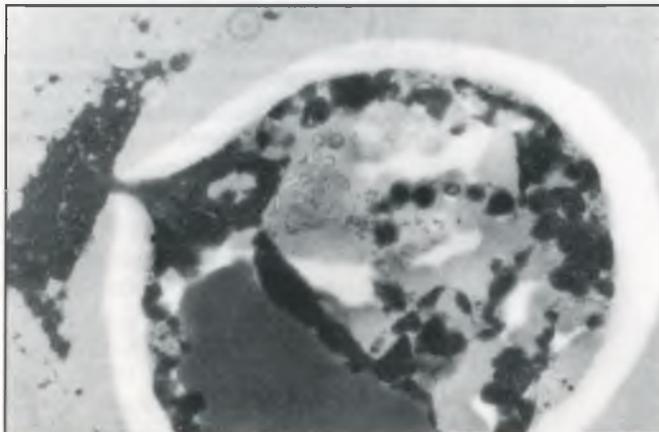
В то время как резистентность к натамицину может быть вызвана искусственным путем, в клинических условиях этого практически не существует. Никогда в клетках дрожжевых грибов, выделенных из свежих клинических образцов, не была получена первичная резистентность к натамицину (25,26).

Отсутствие системного всасывания

Натамицин предназначен только для местной терапии. Препарат не всасывается из желудочно-кишечного тракта, слизистых оболочек или кожи.

Не обнаружено ни всасывания натамицина из кишечника человека после перорального применения препарата в дозе 125-500 мг/сут вплоть до 7 суток, ни наличия его в крови, серозной жидкости, моче или молоке животных, получавших высокие дозы препарата.

Поэтому натамицин при пероральном применении должен рассматриваться как препарат, предназначенный для местной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. Ввиду нестабильности натамицина в кислой среде, его следует применять в виде таблеток с кишечнорастворимым покрытием, чтобы избежать разрушения в желудке.



Пимафуцин разрушает стенки клетки и внутриклеточную структуру



Отсутствие токсичности

Натамицин при пероральном применении обладает низкой токсичностью. При этом LD₅₀ составляет 2,73 г/кг и 4,67 г/кг у самцов и самок крыс соответственно. Продукты распада натамицина являются менее токсичными, чем сам препарат.

При двухлетнем наблюдении за крысами, получавшими с пищей 45-60 мг натамицина в сутки, отмечены снижение потребления пищи и задержка роста животных (от совсем незначительной до умеренной). На примере двух последующих поколений крыс, не выявлено влияния натамицина на их репродуктивную способность и лактацию, хотя у молодых животных, матери которых получали вместе с пищей натамицин, отмечено уменьшение массы тела по сравнению с контрольными животными (27).

Отсутствие у натамицина тератогенного эффекта особенно важно ввиду повышенной чувствительности организма к грибковым инфекциям во время беременности. В ходе исследований репродуктивной способности нескольких поколений крыс, получавших натамицин в дозе 100 мг/кг, не наблюдалось ни тератогенного, ни мутагенного действия препарата, а также макро- и микроскопических патологических изменений. У беременных крольчих применение натамицина не влияло на имплантацию, выживание матери и плода, а также на изменения в мягких и костных тканях. При сравнении самок крыс, получивших натамицин, с контрольными животными не обнаружено каких-либо различий в отношении числа беременностей, живых детенышей в помете, мест имплантации или резорбции, живых и мертвых плодов, а также количества аномалий в костных и мягких тканях.

Ни натамицин, ни продукты его распада не обладали мутагенной активностью. Не выявлено увеличения числа нарушений в препаратах хромосом, полученных из костного мозга крыс, при кормлении их натамицином.

Отсутствие аллергических реакций

Очень важно, чтобы препараты при местном воздействии на кожные покровы не обладали сенсibilизирующим действием. Низкомолекулярные антибиотики обладают свойствами гаптенов, связываясь с белком с образованием истинного антигена. Поскольку молекула натамицина имеет только одну реакционную группу, она имеет очень небольшое сродство к белкам и связывается преимущественно с липидами. Повышенная чувствительность не наблюдалась ни у больных, получавших терапию натамицином (28), ни у рабочих, занятых в производстве препарата. При внутрикожном введении или при нанесении на кожу провокационных доз натамицина 71 человеку ни у одного из них не было отмечено повышенной чувствительности к препарату (29). Аллергические реакции отсутствовали также при проведении специальных проб (patch testing) у 102 больных с экземой. Применение натамицина не вызывало контактных дерматитов (30).



Возбудители инфекции

Установлено, что около 80% случаев заболевания вагинитом связано с инфицированием *Candida albicans*, *Trichomonas* или обоими видами грибов. В остальных 20% случаев происходит инфицирование *Haemophilus vaginalis* (*Gardnella vaginalis*), *Bacteroides* или *Mycoplasma sp.* и *Neisseria gonorrhoeae*.

В настоящее время инфицирование *Candida* становится значительно более распространенным по сравнению с инфицированием *Trichomonas*. В большинстве случаев за инфицирование вагины ответственны клетки *C. albicans*, у пациентов с проявлениями классических симптомов вагинального кандидоза частота выделения культуры составляет более 80%. Часто также выделяются *C. tropicalis*, а *C. kroesei* или *Stellatoidea* лишь изредка (частота выделения культуры менее 5%). При вагините и в вагинальных выделениях у здоровых женщин были обнаружены другие виды дрожжевых грибов, такие как *Saccharomyces*, *Torulopsis* и *Rhodotorula*, но и они, по-видимому, не представляют особой важности в клинической практике.

Эпидемиология и патогенез

Вульвовагинальный микоз занимает важное место в каждодневной практике врача-гинеколога и врача общего профиля ввиду частоты случаев этого заболевания, а иногда и устойчивого характера инфекции.

Вульвовагинальная инфекция, вызванная дрожжеподобными грибами вида *Candida*, является одной из наиболее распространенных грибковых инфекций у женщин, в большинстве случаев детородного возраста. В США таких заболеваний насчитывается до 13 млн. случаев в год, что составляет около 10% женского населения страны. Подобные показатели существуют и для других развитых стран. Более высокий показатель инфицирования (30%) установлен среди женщин, обратившихся за консультацией к врачу гинекологу (31, 32), но это, по всей видимости, женщины с повышенной чувствительностью к этому заболеванию, например беременные. Сообщается также о более высокой частоте инфицирования среди женщин с венерическими заболеваниями(33).

В последние годы распространенность вульвовагинальных кандидозов значительно возросла, тогда как частота инфицирования *Trichomonas* снизилась. Предполагают, что такое положение, по крайней мере, частично связано с участвующим применением антибиотиков широкого спектра действия и пероральных контрацептивов.



Спорным является рассмотрение *C. albicans* в качестве обычного комменсала вагины. Большинство женщин подвергаются воздействию *Candida* без развития инфекции. Не всегда приводит к этому и экспериментальное введение культуры *Candida* добровольцам. До сих пор неизвестно, почему носительство *Candida* может переходить в инфекцию, проявляющуюся клинически.

Видимо показателем патогенности *Candida* является способность штаммов этой культуры прикрепляться к слизистой вагины. Прикрепление мицелиальных форм гриба в 50 раз сильнее по сравнению с прикреплением дрожжевых форм.

Характерные особенности организма-носителя имеют существенное значение в чувствительности его к инфицированию *Candida*.

Высокий уровень овариальных гормонов является фактором, предрасполагающим женщин к развитию кандидоза. Эстрогены способствуют пролиферации клеток эпителия вагины и включению в них гликогена. Тогда как прогестагены могут вызывать отшелушивание клеток эпителия. При лизисе слущивающихся клеток гликоген высвобождается и с помощью ферментов превращается в глюкозу, прекрасную питательную среду для *Candida*. Эта глюкоза под действием лактобацилл вагины (например, *Lactobacillus acidophilus*, также известная как *Doderlein bacillus*) частично превращается в молочную кислоту. Активность этих лактобацилл в основном определяет кислотность вагины, которая и защищает ее от проникновения новой инфекции. В связи с этим кислотность вагины находится в прямой зависимости от содержания гликогена в эпителии.

Величина pH вагины в норме составляет около 4,0, что для роста грибов *Candida* является неблагоприятным, но вполне переносимым фактором. Оптимальное значение pH для их роста, равно 5,0. При беременности в результате повышенной секреции прогестерона величина pH возрастает. Однако значение pH вагины имеет второстепенное значение, если в ней в свободном виде присутствует глюкоза. Сами гормоны могут оказывать прямое стимулирующее действие на рост культуры *Candida*, а также влиять на кислотность вагины и содержание там гликогена.

В результате значительных изменений в секреции половых гормонов pH вагины во время беременности имеет тенденцию к увеличению. В связи с этим, а также в случае более высокого содержания глюкозы в свободном виде, развитие вульвовагинальных кандидозов отмечается в 2-4 раза чаще у беременных женщин, чем у небеременных.

Благодаря устойчивости грибов *Candida* в кислой среде, вульвовагинальные кандидозы развиваются при более низких значениях pH и поэтому раньше, чем бактериальные инфекции. При беременности происходит также снижение активности Т-клеток. Т-опосредованный иммунитет является весьма важным фактором в защите от персистирующего высокого обсеменения *Candida* (34). Среди других факторов снижения иммунитета при беременности уменьшение активности полиморфноядерных и моноядерных фагоцитов. В связи с этим также снижено содержание IgA в цервикальном канале. Возникающее после родов быстрое падение уровня гормонов в вагине ведет к восстановлению там нормальных метаболических процессов и к быстрой ликвидации симптомов кандидоза.



Невылеченный у матери кандидоз может иметь серьезные последствия для новорожденного, в особенности для недоношенного ребенка. Новорожденные очень чувствительны к инфекциям, вызванным грибами *Candida*. При этом инфицирование обычно происходит при прохождении через родовые пути. Приблизительно у 20% новорожденных затем развивается кандидоз ротовой полости, который может перейти в кандидоз пищевода или желудочно-кишечного тракта. Также возможны "пеленочный" дерматит и интертригинозные инфекции. При подавлении иммунной системы инфекция, вызванная *Candida*, может распространяться на другие органы, включая легкие, печень и почки, что имеет весьма печальный прогноз из-за отсутствия эффективных методов лечения.

Пероральная контрацепция, особенно комбинированными препаратами, вызывает гормональные изменения, сходные с таковыми при беременности, что способствует более частому развитию вульвовагинальных кандидозов.

Сравнение *in vitro* подтверждает, что Пимафуцин уничтожает *Candida albicans*. Производные имидазола обладают только фунгистатическим действием.

Развитию вагинитов, вызванных грибами *Candida*, способствуют общее подавление иммунной системы или нарушение нормальной флоры вагины в результате терапии антибиотиками широкого спектра действия, кортикостероидами или цитотоксическими препаратами. Самое широкое распространение кандидозов наблюдается в период полового созревания у девушек, как в результате пероральной контрацепции, так и при применении антибиотиков широкого спектра действия, таких как тетрациклин (при лечении угрей).

К вульвовагинальным кандидозам могут также предрасполагать такие нарушения эндокринной системы, как диабет. Женщины, у которых процесс усвоения сахара нарушен, более чувствительны к инфицированию грибами *Candida* или дрожжевыми грибами. Это же относится и к тем женщинам, у которых выявлены дефицит железа или нарушения в продуцировании полипептидов, обладающих фунгистатическим действием, с высоким содержанием гистидина.

Предполагают также, что развитию вагинитов способствует непроницаемое для воздуха нейлоновое белье и раздражающие средства, такие как вагинальный дезодорант.



Рецидивирующая инфекция

Несмотря на высокую эффективность почти всех форм противогрибковой терапии, позволяющей достичь излечения в 80-95% случаев (35), у многих женщин увеличивается число хронических рецидивирующих форм кандидоза. В некоторых случаях это связано с несоблюдением схемы лечения. Большинство больных после исчезновения симптомов заболевания прекращали лечение раньше предписанного врачом срока.

При хронической инфекции у женщин, по-видимому, вырабатываются специфические к грибам *Candida* лейкоциты-супрессоры, которые блокируют клеточный иммунный ответ.

Однако большинство рецидивирующих инфекций, по-видимому, обусловлено продолжением существования факторов, предрасполагающих к их развитию, таких как беременность, применение пероральной контрацепции, диабет, реинфицирование самой пациентки или от ее партнера. Случаи реинфицирования должны помочь лечащему врачу идентифицировать возможные основные причины заболевания.

Предполагается, что в большинстве случаев эти инфекции являются результатом инфицирования вагины из промежности, куда грибы *Candida* попадают из пораженного ими желудочно-кишечного тракта. Источником самоинфицирования может также служить наличие грибов *Candida* в ротовой полости или на коже.

Есть предположение, что кандидоз передается половым путем (36), так как случаи заболевания коррелируют с сексуальной активностью партнеров и около 1/3 партнеров инфицированных женщин имеет кандидоз полового члена. У четвертой части этих мужчин развивается баланит и баланопостит. Хотя передача инфекции от партнера обычно рассматривается как менее важный момент, чем другие источники инфекции в организме, его следует принимать во внимание в случае частых рецидивов.

Из вагины здоровых женщин также может быть выделен штамм *Trichomonas vaginalis*. Поскольку *Trichomonas* сам способен активно стимулировать свой рост, он может быть обнаружен и в более глубоких складках внутренних половых органов и в мочеполовых путях, тогда как локализация *Candida* обычно ограничивается вагиной и вульвой. *Trichomonas* может быть выделен в 30% случаев от партнеров-мужчин, у которых поражены уретра, семенные пузырьки, простата и мочевого пузырь. В связи с этим становится очевидным, что для эффективного лечения заболевания необходимы противогрибковые препараты системного действия. Трихомоноз обычно рассматривается как заболевание, передаваемое половым путем, хотя сексуальный партнер может и не заметить у себя каких-либо симптомов. Невылеченные инфекции могут привести к развитию баланопостита.



Клиническая диагностика

Симптомы вагинального кандидоза у всех больных проявляются по-разному, при этом они могут быть острыми и мучительными. Среди них наиболее распространенными являются выделения из влагалища, вульвовагинальный зуд, который часто усиливается, когда больная находится в тепле, во время сна или после ванны. Одним из самых общих симптомов является чувствительность слизистой к воде или моче. После полового акта зуд и болезненные ощущения могут усиливаться. В более поздней стадии заболевания у женщин могут появляться боли, половые расстройства и отек вульвы.

Кандидозный вульвит



Симптомы хронического заболевания менее тяжелы и проявляются, главным образом, в виде выделения из влагалища, зуда и жжения. Жалобы женщин на выделения из вагины могут носить субъективный характер, так как разные женщины имеют различную степень толерантности. В связи с тем, что в вагине содержится очень мало чувствительных нервных окончаний жалобы у пациентки могут появляться только после распространения инфекции в вульве.

Кандидозный вагинит



При осмотре больной обнаруживается классическая картина вагинального кандидоза, скудные творожистые выделения с белыми хлопьями. Вагина и шейка матки могут быть воспалены и покрыты налетами белого цвета, которые можно снять со стенок влагалища. Вагина может покрываться маленькими поверхностными язвочками. При этом вульва часто является покрасневшей и отечной. У многих пациенток вульвит протекает тяжелее, чем вагиниты.

Инфекция, вызванная *Trichomonas*, характеризуется гнойными зеленоватыми выделениями из вагины и половыми расстройствами, которые могут быть очень слабыми.

В менее типичных случаях проявления инфекций, вызванных *Candida* и *Trichomonas*, могут быть клинически сходными. Там, где возможности диагностических исследований не позволяют их распознать, применение натамицина, активного в отношении обоих микроорганизмов, приобретает особую значимость.



Лабораторная диагностика

Лечащий врач очень часто полагается только на клинический диагноз. Однако при рецидивирующих и атипических формах заболевания необходимо проводить лабораторное исследование.

При микроскопическом исследовании к мазку, взятому из вагины, добавляют физиологический раствор. При добавлении нескольких капель 10-20% раствора КОН или NaOH (весовые концентрации) происходит растворение эпителиальных клеток бактерии, что позволяет более легко рассмотреть клетки *Candida*. Наличие клеток *Candida* можно также определить в сухих мазках секрета вагины при фиксировании на стекле и окрашивании по методу Грама и Гимзы.

В 90% случаев можно провести точную морфологическую дифференцировку различных видов грибов. Если под микроскопом *Candida albicans* видна только в форме дрожжевых клеток, то это обычно указывает на присутствие ее в виде сапрофита. Наличие мицелиальных структур в мазке, полученном из вагины, характерно для инфекций, вызванных *Candida albicans*, и *Candida albicans* присутствует в культуре в 97% случаев.



Поскольку *Trichomonas* является единственным подвижным микроорганизмом, обнаруженным в вагине, то идентификация его обычно не представляет сложности.

Однако чувствительность микроскопических диагностических исследований составляет только 60% со значительной вариабельностью результатов от одного исследования к другому. В связи с этим получение отрицательных результатов микроскопического анализа не может исключить вагинальный микоз и необходимо проведение дальнейших

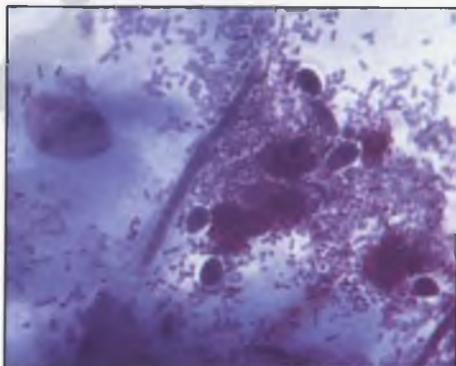
исследований в культуре. Основной культуральной средой для дрожжевых грибов является глюкозо-пептонный агар по Сабуро. Биохимическая дифференциация клеток позволяет точно идентифицировать различные виды.

Важен тесный контакт между врачом-клиницистом и микробиологом, так как только простое выделение культуры микроорганизма без учета клинических симптомов недостаточно для идентификации его патогенности.

Candida albicans, культивированные на маисовой (кукурузной) среде



Вагинальная секреция, показывающая бластоспоры и псевдогифы *Candida albicans*; плоские эпителиальные клетки и смешанная бактериальная флора (окрашивание по методу Гимзы)



Лечение

Важнейшая задача терапии состоит в том, чтобы облегчить состояние больного, уменьшить симптомы заболевания и ликвидировать очаг инфекции в организме. Противогрибковый препарат не должен влиять на естественную флору вагины и не должен маскировать другие бактериальные инфекции, такие как гонорея.

Натамицин не обладает антибактериальной активностью, поэтому Doderlein bacillus не разрушаются. Вагинальные таблетки пимафуцина также содержат фактор роста в виде лактозы, которая служит источником образования молочной кислоты, помогает восстановлению и поддержанию кислой среды в вагине, а также восстановлению в ней нормальной флоры. Буферный раствор лимонной кислоты (рН 4,2) также способствует восстановлению кислой среды в вагине, поэтому вагинальные таблетки пимафуцина выполняют не только лечебную задачу, но и восстанавливают нарушенное физиологическое равновесие.

Клинический эффект противомикробного препарата местного действия находится в тесной зависимости от его лекарственной формы (37). Это особенно важно, если препарат предназначен для лечения заболеваний вагины, в котором дрожжевые грибы могут выживать в криптах и складках преддверия, куда затруднено проникновение лекарственного средства. Выделения из вагины и цервикального канала способствуют также разбавлению, то есть снижению концентрации лекарственного средства и последующему выведению из вагины. Идеальное противогрибковое средство поэтому должно легко смешиваться с вагинальным секретом, соединяться с поверхностью мембран клеток слизистой оболочки и проникать в эпителиальный слой. Поверхностно-активное вещество, входящее в состав вагинальных таблеток пимафуцина, бензалкония хлорид, способствует проникновению лекарственного средства даже через вагинальную стенку.

Недавно разработана новая лекарственная форма овули пимафуцина. Овули содержат по 100 мг натамицина, жировую основу, растворитель, обладающий эмульгирующими свойствами и образующий с небольшим количеством жидкости кремообразную эмульсию с рН 4,5. Овули плавятся при температуре тела, образуя при этом обширную, хорошо распределяющуюся пену. Благодаря этому гарантируется эффективное распределение активной субстанции препарата. Отпадает необходимость в аппликаторе. Короткие курсы лечения приводят к прекрасным результатам при соблюдении больным рекомендованной схемы.

Установлено, что с помощью любых лекарственных форм пимафуцина можно быстро и эффективно лечить кандидозные вагиниты у беременных и небеременных женщин.

При применении вагинальных таблеток процент излечения небеременных и беременных женщин составлял соответственно 94% и 86% (38,39). Лечение приводит к быстрому купированию симптомов заболевания (40), зуд стихает часто в течение нескольких часов, и микробиологическое исследование подтверждает положительную динамику. Такие же высокие результаты лечения сохранялись, если длительность терапии сокращалась с 20 до 10 дней(41-44). Однако лучше продолжать лечение все 20 дней, чтобы гарантировать ликвидацию очагов инфекции в организме.



В работах разных исследователей указывалось, что при применении вагинальных овулей излечение наблюдалось в 81-96% случаев (45,46).

Наличие *Candida* в вагине часто сопровождается существенными изменениями бактериальной флоры. После ликвидации инфекции, вызванной *Candida*, атипичная бактериальная флора, которая способствует микозу, замещается на естественные для вагины лактобациллы.

При распространении кандидозной инфекции на кожные покровы внутренней части бедер и ягодицы также следует применять препараты пимафуцина и пимафукорта для лечения кожи (47-49). Крем пимафуцина эффективен при поражениях наружных половых органов, а пимафукорт к тому же оказывает противозудное действие. Особенно важно при рецидивирующих кандидозах обрабатывать периаанальные и перигенитальные участки кожи.

Вагинальный кандидоз у детей

Обычные вагинальные микозы наблюдаются у новорожденных только в течение первых недель после рождения, а в период гормонального покоя (предшествующий половому созреванию) развиваются только у предрасположенных к ним девочек с метаболическими нарушениями, например, диабет или у девочек с подавленным иммунитетом. Симптомы и клинические проявления заболевания у детей и взрослых схожи, но у новорожденных инфекция может распространяться на нижнюю часть живота и внутреннюю поверхность бедер.

В детской гинекологии пимафуцин считается идеальным лекарственным средством (47), с помощью которого были достигнуты высокие результаты лечения. Терапия включает инстилляцию пимафуцина или применение измельченных таблеток после тщательного туалета наружных половых органов. Для предотвращения рецидивов требуется проведение наружной местной терапии в дополнение к лечению любого основного заболевания, например, диабета. Некоторые исследователи рекомендуют профилактическое применение пимафуцина после заболевания вульвовагинальным кандидозом (50).

Пимафуцин и беременность

Большим достоинством пимафуцина, применяемого для лечения вагинальных кандидозов, является отсутствие у него токсичности. Многие другие лекарственные средства, применяемые при лечении кандидозов, противопоказаны при беременности. Поэтому пимафуцин предлагается как препарат выбора для лечения кандидозных вагинитов у беременных женщин (51).

Натамицин не всасывается из вагины и не оказывает тератогенного действия даже при назначении его беременным в дозе до 100 мг/сут. Имеются данные об излечении кандидоза у пациенток в 94% случаев (41,52-54).

Особое значение имеет дородовая терапия женщин, страдающих кандидозом, так как существует высокая степень риска инфицирования новорожденного. Установлено, что применение до родов вагинальных таблеток пимафуцина приводило к излечению в 100% случаев (55). Использование суспензии пимафуцина в течение нескольких дней для профилактики кандидозов у новорожденных также дало хорошие клинические результаты.



Профилактика реинфицирования

Острые формы вульвовагинального кандидоза обычно легко поддаются лечению, тогда как при терапии его хронических форм возникают большие проблемы. Один курс лечения может дать лишь временное улучшение состояния. Прежде всего необходимо ликвидировать саму причину персистенции, например, основное заболевание.

Очень часто после ликвидации основной причины симптомы кандидоза проходят сами. Однако, если этого не происходит, или же симптомы кандидоза сильно беспокоят, то его лечение следует проводить одновременно с лечением основного заболевания. Натамицин не влияет на эффективность других лекарственных препаратов. При беременности необходимо провести повторный курс симптоматической терапии, чтобы ликвидировать очаги инфекции в вагине перед родами.

Лечение должно быть направлено как на ликвидацию инфекции в вагине, так и на профилактику реинфицирования самой больной из других очагов инфекции ее организма или от ее полового партнера.

Большинство рецидивов являются фактически результатом реинфицирования, особенно из организма самой больной. Хроническое, не поддающееся лечению заболевание фактически является постоянно происходящим реинфицированием. Чаще всего вагинальный кандидоз связан с очагом *Candida* инфекции в желудочно-кишечном тракте. Виды *Candida*, выделяемые из вагины, идентичны получаемым из желудочно-кишечного тракта. Высокая эффективность лечения при рецидивирующих формах вагинального кандидоза может быть достигнута при одновременном приеме таблеток пимафуцина per os с целью ликвидации обсеменения кишечника *Candida* (см. стр. 55). Снизить возможность переноса инфекции из кишечника может применение пимафуцина или крема пимафукорта на перианальных участках.

Наличие грибов *S.albicans* в ротовой полости может тоже служить причиной рецидивирующих инфекций. Этого возбудителя инфекции можно успешно ликвидировать с помощью пимафуцина в форме капель (см. стр. 54). Лечение пимафуцином с этой целью показано при *Candida* паронихии.

Эффективность лечения хронической инфекции может также повыситься при одновременной терапии сексуального партнера (56,57), симптомы заболевания у которого могут и не проявляться.

Важную роль в профилактике рецидивов заболевания играет личная гигиена. Следует обратить внимание пациентов на то, что подмываться нужно спереди назад, а не наоборот, и после каждой дефекации необходим туалет. Нижнее белье из синтетических тканей, которое не пропускает воду и влагу и создает микроклимат, подходящий для грибов *Candida*, следует заменить бельем из хлопка.

Комплексная терапия, направленная на ликвидацию всех очагов реинфекции в организме, играет решающую роль в длительном купировании симптомов заболевания.



Трихомоноз

Несмотря на то, что натамицин активен при трихомонозе (степень излечения составляла 60-80%) (58-63), препаратом выбора для терапии вагинального трихомоноза является метронидазол и подобные ему производные имидазола. Применение препаратов системного действия дает возможность лучшего проникновения препарата к очагам инфекции, скрытым в глубоких складках мочепоолового тракта и недоступным при местной терапии. Однако известно, что у 25% больных, получавших перорально метронидазол, обнаруживаются симптомы вагинального кандидоза. Для профилактики вагинальных кандидозов рекомендуется комбинированная терапия с назначением метронидазола перорально и пимафуцина внутривагинально. Одновременно следует лечить сексуального партнера с помощью препаратов системного действия.

Терапия пимафуцином при трихомонозе может стать полезной, если противопоказаны имидазолы, как, например, при беременности. Метронидазол всасывается из вагины и разносится по всему организму. Имеются данные о нарушениях функции печени при пероральной терапии этим препаратом. В связи с этим метронидазол противопоказан во время беременности и в период лактации, а также пациентам с гематологическими и неврологическими заболеваниями или с гиперчувствительностью к имидазолам. Метронидазол лучше не назначать, если курс лечения должен продолжаться более 10 дней.



Патогенные микроорганизмы

Основные возбудители кожных грибковых инфекций могут быть подразделены на три группы: дрожжевые и дрожжеподобные микроорганизмы (*Torulopsis* или *Candida*), дерматофиты (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*) и прочие грибы, такие как *Scopulariopsis*, *Penicillium* или *Aspergillus*.

Результаты одного из исследований указывают на следующую частоту распространения патогенных микроорганизмов, вызывающих кожные инфекции: *T.rubrum*(38%), *C.albicans* (12%), *T.verrucosum*, *T.mentagrophytes*, *S.guillermonti*, *S.parapsilosis* и прочие виды *Candida* (9%), а также прочие виды, включая *Epidermophyton* и *Microsporum* (менее 5%) (64).

Вследствие ярко выраженной зависимости роста грибов от температурного режима и уровня влажности существуют значительные вариации в географическом распространении различных видов этих микроорганизмов.

Дерматомикозы являются наиболее распространенной формой кожных грибковых инфекций. К основным видам грибов возбудителей данной инфекции относятся: *Trichophyton mentagrophytes*, *T.rubrum*, *T.tonsurans*, *T.violaceum*, *T.verrucosum*, *T.choenleinii*, *T.rosaceum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum audouinii*, *M.canis* и *Pityrosporum ovale* (*Malassezia furfur*).

Различия условий, необходимых для роста или иных грибов, определяют вид гриба, присутствующего на данном участке кожи. В этом случае все факторы являются важными: вид ткани, уровень тепла и влажности, состояние кожи. Так, например, дерматофиты могут быть обнаружены только в кератине и кератиновых дериватах кожи (ногти и волосы).

При определении возбудителей многих грибковых инфекций могут быть выделены не один, а несколько патогенных микроорганизмов, а при повреждении кожных покровов могут быть выделены до восьми различных микроорганизмов, включая дрожжевые грибы и/или различные виды *Candida*. Бактериальная суперинфекция также может иметь место.

Tinea corporis



Tinea corporis (Microsporum)



Эпидемиология и патогенез

Кожа имеет ряд естественных механизмов, защищающих ее от воздействия инфекции. Поверхностные липиды и жирные кислоты, находящиеся на поверхности кожи, ингибируют рост грибов. Нормальная кожная флора препятствует адгезии и росту грибов, а нормальный процесс высыхания и шелушения способствует ликвидации патогенных микроорганизмов.

При нарушении естественных защитных механизмов чувствительность кожи к воздействию инфекции увеличивается. Наличие влаги способствует колонизации грибами, поэтому повреждения кожи часто наблюдаются на теплых и влажных участках тела: на кожных складках, в особенности у тучных людей, между пальцами рук и стоп, в углах рта, на участках кожи под грудью, в паховой и околоанальной области, а также в области вульвы и крайней плоти.

Местная травма или мацерация кожи при длительном контакте с моющими средствами или водой часто приводит к развитию инфекции, поэтому у людей некоторых профессий кожные грибковые инфекции являются широко распространенными заболеваниями.

Иммунодефицит (наследственный или возникший в результате заболевания или применения иммунодепрессантов) является важным фактором, способствующим развитию грибковой инфекции, поэтому у больных СПИДом часто наблюдаются грибковые инфекции кожи, протекающие в острой форме.

Некоторые сопутствующие заболевания, такие, как, например, диабет, способствуют распространению грибковой инфекции, например баланопостита. При этом заболевании присутствие сахара в моче приводит к развитию инфекции в кожных складках крайней плоти и головки полового члена.



Эпидемиология и патогенез инфекций, вызванных грибами *Candida*

Грибы вида *Candida* присутствуют, как правило, в роговом слое, что приводит к развитию поверхностных инфекций, хотя могут наблюдаться и гранулемы.

Опрелости на влажных участках кожи под молочной железой, а также в абдоминальной, аногенитальной областях или в складках кожи между пальцами также возникают, как правило, в результате заражения грибами вида *Candida*.

Хроническая паронихия наблюдается обычно в результате заражения грибами *S.albicans* и является следствием пониженной сопротивляемости организма, обусловленной мацерацией кожи при длительном контакте с водой. Особенно часто паронихия возникает при попадании веществ, содержащих сахар, под ногтевой валик и является профессиональным заболеванием пекарей и домохозяек.

Онихомикоз ногтевых пластинок встречается достаточно редко, исключение составляют больные, принимающие большие дозы стероидов, а также лица с нарушениями кровообращения.

Вторичный онихомикоз, возникающий в результате дефицита железа и кальция в организме или при псориазе, вызывается, как правило, дрожжевыми грибами и очень редко другими видами грибов.

Эпидемиология и патогенез смешанных инфекций, инфицированной экземы и дерматита

Грибковая инфекция может часто развиваться на эрозированных участках кожи. Поврежденная кожа, на которой имеются продукты распада клеток и тканевая жидкость, является идеальной средой для роста и развития микроорганизмов.

Экзема и дерматиты представляют собой воспалительные кожные заболевания, возникающие в результате аллергической реакции на различные агенты, включая химические вещества, белки, бактерии или грибы. Бактерии и грибы способны либо спровоцировать развитие экземы, либо инфицировать экзематозные повреждения.



Эпидемиология и патогенез инфекций, вызванных дерматофитами

В противоположность грибам *Candida albicans* дерматофиты не сосуществуют одновременно с другими микроорганизмами. Заражение происходит при непосредственном контакте между людьми или при общении человека с животными. Дерматомикозы являются профессиональными заболеваниями людей, работающих с животными. Дерматомикоз у детей часто развивается вследствие заражения грибами *Microsporum canis* от кошек и собак.

В зависимости от степени разрастания колоний дерматомикозы могут быть подразделены на поверхностные и глубокие. Дерматомикозы начинаются с развития мицелия или гифы из споры. Грибковые споры, вероятно, проникают в кожу через трещины в роговом слое или через размягченные участки кожи при длительном соприкосновении с водой. Постепенно мицелий проникает в эпидермис, пронизывая ткани сетью. В случае глубоко расположенной инфекции наблюдается воспалительная инфильтрация. Если терапия начата слишком поздно, то местное применение препарата не окажет воздействия на грибы, находящиеся глубоко в ткани.

Отдельные виды грибов могут проникать в ороговевшие ткани, например волосы или ногти. Некоторые виды дерматомикозов различают не по виду микроорганизма, являющегося причиной инфекции, а по локализации на теле. Наблюдается явная зависимость распространения видов инфекции от географического положения местности. Так, например, дерматомикоз гладкой кожи наиболее распространен в тропических странах, а дерматомикоз стоп чаще встречается в развитых странах.

ДЕРМАТОМИКОЗ СТОП (эпидермофития стопы) распространен, как правило, там, где люди ходят босиком (например, в бассейнах, где мокрый пол препятствует высыханию стоп), или при длительном ношении плотно прилегающей обуви. Дерматомикоз стоп встречается чаще у мужчин.

ДЕРМАТОМИКОЗ НОГТЕЙ обычно вторичен при инфекциях стоп и вызывается, как правило, *T.rubrum*. Грибок попадает в ногтевое ложе и распространяется дальше.

ПАХОВЫЙ ДЕРМАТОМИКОЗ обычно встречается у мужчин. Начинается, как правило, в складках кожи ног и промежности, а затем распространяется на внутреннюю поверхность бедер. Этот вид инфекции вызывается обычно *E.floecosum* или *T.rubrum*.

ДЕРМАТОМИКОЗ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ обычно встречается у детей школьного возраста и иногда может вызывать локальную эпидемическую вспышку.

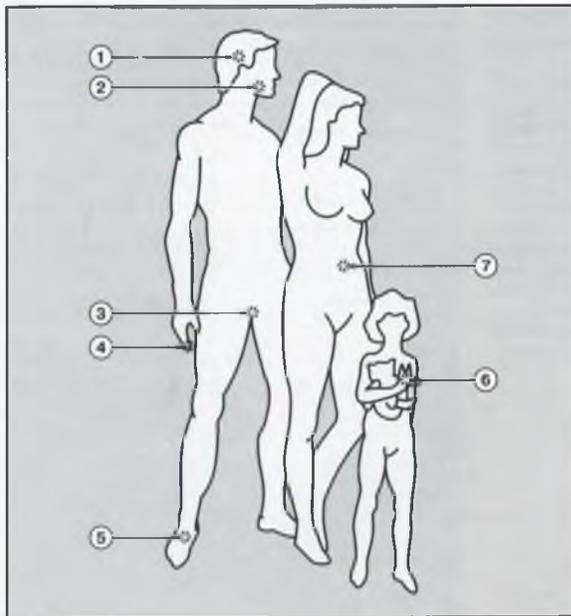


По окончании полового созревания секреция сальных желез усиливается, их секрет содержит большое количество жирных кислот, обладающих фунгицидными свойствами. Распространение этого вида инфекции у взрослых наблюдается лишь в случае снижения защитных функций организма. Пустулезные формы инфекции, известные как глубокая трихофития, обычно возникают при контактах с домашним скотом. Парша, вызываемая *T. schoenleinii*, в настоящее время редко встречается в развитых странах, но широко распространена в странах третьего мира.

ДЕРМАТОМИКОЗ БОРОДЫ может быть приобретен в результате контакта с животными, в основном с зараженными коровами, с человеком, (например, при использовании одного и того же бритвенного прибора).

ДЕРМАТОМИКОЗ ГЛАДКОЙ КОЖИ, поражает обычно участки кожи, не покрытые волосами и может передаваться от животных к человеку или переноситься с волосистой части головы или с бороды. Этот вид дерматомикоза часто встречается среди парикмахеров, работников прачечной, а также лиц, имеющих дело с домашним скотом. Эта инфекция довольно распространена у детей, часто передается людям при общении с кошками и собаками.

Причиной развития **ОТРУБЕВИДНОГО ЛИШАЯ**, известного также под названием *tinea versicolor*, является грибок *Pityrosporum ovale* (ранее имевший название *Malassezia furfur*). Обильное потоотделение способствует развитию инфекции, поэтому у больных туберкулезом, часто и сильно потеющих, наблюдается склонность к развитию этой инфекции. Отрубевидный лишай наиболее распространен в тропических регионах и не передается контактным путем.



- Классификация дерматомикозов в зависимости от локализации**
- 1 - Дерматомикоз головы
 - 2 - Дерматомикоз бороды
 - 3 - Паховый дерматомикоз
 - 4 - Дерматомикоз ногтевого ложа
 - 5 - Дерматомикоз стопы
 - 6 - Дерматомикоз рук
 - 7 - Дерматомикоз гладкой кожи



**Инфекции,
вызванные
дерматофитами**

Вид	Заболевания у человека	Первичный хозяин	Источники распространения
● <i>Microsporum audouinii</i>	Преубератный дерматомикоз волосистой части головы	Человек	Учреждения, школы
● <i>Trichophyton rubrum</i>	Дерматомикоз стоп, тела, паховой области и ногтей	Человек	Бани
● <i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	Дерматомикоз стоп и тела	Человек	Бани
● <i>Trichophyton tonsurans</i>	Трихофития волосистой части головы; распространяется также на область тела, бороды и ногти	Человек	Пожилые люди
● <i>Trichophyton schoenleinii</i>	Фавус волосистой части головы и гладкой кожи, характеризующийся появлением корочек в форме чашечек (фавозный шиток), наблюдается также поражение ногтей	Человек	Школы, больницы
● <i>Epidermophyton floccosum</i>	Дерматомикоз стоп и паховый дерматомикоз	Человек	Бани
● <i>Microsporum canis</i>	Преубератный дерматомикоз волосистой части головы, пораженные участки тела у взрослых	Кошки, собаки	Бездомные животные
● <i>Trichophyton verrucosum</i>	Пораженные участки волосистой части головы, области бороды и тела, связанные с наличием воспалительных процессов	Крупный рогатый скот	Фермы, загоны для скота и т.д.
● <i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>mentagrophytes</i>	Пораженные участки волосистой части головы, области бороды и тела, связанные с наличием воспалительных процессов	Грызуны	Сточные воды
● <i>Microsporum gypsum</i>	Пораженные участки волосистой части головы и гладкой кожи	Почва	Почва, обработанная удобрениями, содержащими роговые вещества



Клиническая диагностика

На первом этапе необходимо установить, является ли данное заболевание грибковой инфекцией, так как иные кожные заболевания, в особенности на ранних стадиях, могут напоминать грибковые инфекции.

Клинически отличить различные формы грибковых инфекций кожи может быть очень трудно, так как практически все виды этих инфекций сопровождаются такими симптомами, как зуд, эритема, лихенизация, образование чешуек, трещин, везикул и гнойничков, мокнутие и мацерация. Иногда определяющим фактором

диагностики может быть локализация пораженного инфекцией участка. Так, например, инфекции в межпальцевых пространствах и в местах с опрелостью, как правило, всегда вызваны грибами вида *Candida*. Характерным диагностическим признаком могут быть также морфологические особенности пораженного участка. Однако применение каких-либо терапевтических средств может исказить всю клиническую картину заболевания. При изначально неверных диагнозе и лечении, например, стероидами местного действия в дальнейшем достаточно сложно поставить правильный диагноз, так как внешний вид поврежденного участка кожи значительно изменен (так называемая *Tinea incognita*).

Исследование поврежденных участков кожи с применением УФ-излучения, пропущенного через светофильтр (излучение Вуда), может оказать существенную помощь в диагностике, так как многие грибы флюоресцируют достаточно ярко и определенные виды грибов имеют характерный для них цвет флюоресценции.

Клиническая диагностика инфекций, вызванных грибами *Candida*

Первичное поражение кожи при кандидозе представляет собой субкорнеальную пустулу и по внешнему виду напоминает импетиго. Кандидозная сыпь в глубоких складках кожи (в подмышечных впадинах, в паховой области и в области ануса, под грудными железами) имеет красноватый оттенок, изъязвленные, четко выраженные чешуйчатые или с наличием гнойничков края и сопровождается увлажненностью в местах возникновения. Иногда может наблюдаться развитие язв. Поражение может распространяться симметрично на большие участки кожи или ограничиваться лишь одним участком.

Дерматомикоз головы, вызванный *Microsporum canis* под лампой Вуда



Tinea capitis



Межпальцевый кандидоз характеризуется синевато-красными изъязвленными поражениями кожи, возникающими между пальцами рук и стоп. Пораженные участки ограничены белыми краями мацерированного эпителия. Очень часто поражается лишь одно межпальцевое углубление, как правило, углубление между безымянным и средним пальцем.

При баланите и баланопостите наблюдается уплотнение и затвердение крайней плоти. Она становится блестящей, на ней появляется белый налет, который можно легко снять.

При паронихии, вызванной грибами *Candida*, околоногтевое пространство опухает и приобретает синевато-красный оттенок. При нажатии ощущается болезненность, иногда наблюдается выделение гноя. В дальнейшем сам ноготь становится толстым и неровным, может приобретать коричневый или зеленоватый оттенок. При поражении ногтя дерматофитами изменение цвета отсутствует.

Кандидоз углов рта (ангулярный стоматит) часто наблюдается у пожилых людей и иногда связан с образованием болезненных трещин в углах рта.

Ангулярный стоматит



Клиническая диагностика инфекций, вызванных дерматофитами

Для некоторых поверхностных дерматомикозов (часто называемых эпидермофитией) характерны повреждения кольцеобразной формы с четко ограниченными краями. Внутри поврежденного участка состояние кожи относительно удовлетворительное, края участка воспалены. Такие повреждения вызваны радиальным распространением гифов грибов в ороговавшем слое кожи, поглощающих кератин по мере их

продвижения. Покраснение краев поврежденного участка кожи связано с развитием иммунной реакции организма на продвигающиеся гифы.

Характерными особенностями дерматомикоза гладкой кожи (*Tinea corporis*) являются разбросанные по туловищу и конечностям красные чешуйчатые кольцеобразные бляшки.

Поверхностный дерматомикоз волосистой части головы (*Tinea capitis*), обычно вызываемый грибами *M.canis*, характеризуется наличием отчетливых чешуйчатых образований круглой формы. В отдельных случаях могут наблюдаться папулы и небольшие поверхностные волдыри.

Волосы обесцвечиваются, становятся тусклыми, ломкими. Диффузные инфекции, вызываемые обычно различными видами *Trichophyton*, характеризуются неравномерной потерей и ломкостью волос, иногда наличием пустул в волосяных фолликулах. Пустулезная форма *Tinea capitis* или форма заболевания, при которой наблюдается глубокое нагноение, могут быть ошибочно приняты за бактериальный абсцесс. Парша проявляется в виде диффузной инфекции с желтоватыми струпами и характерным "мышиним" запахом.

Клиническая картина *Tinea pedis* может проявляться в различных формах: от интертригинозного дерматита между пальцами стоп, характеризующегося наличием увлажненных участков кожи белого цвета, которые, стираясь, оставляют ссадины, до везикулярной формы с волдырями или пустулами на боковых сторонах пальцев, а также на подошве или боковых сторонах стоп. При этой форме дерматомикоза неизменно поражаются участки кожи между четвертым и пятым пальцами стоп.

Tinea unguium



Tinea pedis



При активно распространяющейся сыпи в случае дерматомикоза голени (*Tinea cruris*) наблюдается появление чешуек и выраженная гиперемия, что часто ведет к ошибочному диагнозу "потница".

Клиническая диагностика прочих грибковых инфекций

Отрубевидный лишай (*Pituriasis versicolour*) характеризуется наличием круглых или овальных пятен, обычно появляющихся на груди и спине, но иногда и на волосистой части головы. Эти пятна могут быть коричневого, желтоватого или фиолетового цвета и иметь чешуйки. Характерными симптомами инфекции, вызванной *Aspergillus terreus*, являются темная, пятнистая, слоистая лейконихия и ломкость ногтей.

Смешанные инфекции и инфицированная экзема и дерматит

Во многих случаях атипичные инфекции фактически являются смешанными инфекциями, связанными с одновременным заражением

грибами и бактериями. Грибковое поражение кожи может сопровождаться бактериальным обсеменением, особенно в межпальцевых и интертригинозных пространствах, вызывая зуд, эритему, мокнутие, наличие чешуек, мацерацию, образование пузырьков, характерных для экземы.

К первичным повреждениям при экземе следует отнести наличие пятен, папул и пузырьков, которые обычно соединяются, образуя участки диффузной эритемы. Среди вторичных

повреждений, наблюдающихся, как правило, при хронической экземе, - наличие чешуек, струпьев, трещин и лихенизации. В большинстве случаев экзема сопровождается умеренным или сильным зудом.

Для постановки правильного диагноза необходимо проведение микроскопического исследования и очень часто исследования в культуре.

Pituriasis versicolour



Лабораторная диагностика

При исследовании препаратов из соскобов инфицированной кожи, волос и ногтей, приготовленных с использованием 30% раствора KOH или NaOH могут быть обнаружены грибковые гифы со спорами или без них. В некоторых случаях морфология позволяет определить вид микроорганизма.

Большинство грибов легко культивируется на простых средах, таких как глюкозопептонный агар. Внешний вид получаемых колоний часто характерен для определенного вида грибов.

Однако для выращивания культуры может потребоваться 2-4 недели. В течение этого времени необходимо остановить дальнейшее распространение кожной инфекции до того, как будет начато лечение более специфическими противогрибковыми препаратами. В этом случае наиболее эффективно применение препарата широкого спектра действия, каким является натамицин, активный в отношении дрожжей, дрожжеподобных микроорганизмов, дерматофитов и других грибов.

Tinea cruris



Tinea manuum



Лечение

Основное преимущество пимафуцина при лечении кожных грибковых инфекций состоит в отсутствии необходимости проведения дифференциальной диагностики и ожидания результатов лабораторных исследований до назначения терапии.

При лечении кожных инфекций препараты местного действия имеют ряд преимуществ по сравнению с препаратами системного действия:

- уменьшается риск системного побочного действия;
- предупреждается появление резистентных штаммов микрофлоры кишечника;
- достигается более высокая концентрация антимикробного препарата в месте инфекции;
- появляется возможность применения более низких дозировок.

Кожные грибковые инфекции почти всегда ограничиваются верхними кератиновыми слоями эпидермиса, не проникая в собственно кожу (дерму). У препаратов системного действия обычно наблюдается неблагоприятное соотношение между риском и пользой, вероятно вследствие того, что эти препараты плохо проникают из собственно кожи в эпидермис, в результате чего необходимо применение высоких доз или длительное лечение препаратом. Однако для достижения эффективности лечения при инфекциях ногтей и волосяного покрова очень часто используют препараты системного действия, так как при местном применении проникновение активной субстанции в

пораженный участок недостаточно. Препарат пимафуцин непригоден для лечения глубоко расположенных инфекций.

Помимо ликвидации микроорганизмов, явившихся причиной инфекции, целью применения препаратов местного действия должно быть предотвращение распространения инфекции (например, слушивание кожных чешуек, содержащих живые грибы) и дальнейшего поражения инфицированного участка. Натамицин хорошо переносится кожей и слизистыми оболочками, включая высокочувствительную конъюнктиву, даже при наличии воспалительного процесса. Данные о возникновении к нему повышенной чувствительности, аллергических реакций, а также токсическом действии препарата отсутствуют (65). Препарат обладает прекрасными косметическими свойствами, что обеспечивает соблюдение больным режима и схемы лечения, что особенно важно в случае выраженных повреждений.

Для лечения различных кожных инфекций разработан ряд лекарственных форм, содержащих натамицин. Пимафуцин в виде крема предназначен в основном для лечения неосложненных первичных инфекций. Поскольку многие грибковые кожные инфекции сопровождаются экзематозными реакциями, то в состав препарата для лечения таких поражений входит также кортикостероид, оказывающий противовоспалительное действие. Пимафукорт эффективен в отношении грибов и бактерий. В его состав помимо натамицина входит также антибактериальный препарат широкого спектра действия неомицин и природный глюкокортикоид гидрокортизон.



Применение пимафуцина для лечения кожных инфекций, вызванных грибами *Candida*

Пимафуцин с успехом применяется для лечения инфекций, вызванных грибами *Candida*, различных участков тела, включая кожу и кожные складки, аногенитальную область и интертригинозные пространства, а также смешанных кожных инфекций, вызванных грибами *Candida* и *Aspergillus*. Хорошие результаты были получены при лечении "пеленочного" дерматита. Показатель эффективности лечения баланита составил 88%. В случае инфекций, вызванных грибами *Candida*, в паховой области и промежности следует назначать таблетки пимафуцина перорально с целью уменьшения возможности реинфекции со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение отомикоза и отита наружного уха, вызванного грибами *Candida* или *Rodoturla*, может быть также эффективным при использовании пимафуцина (1 %) в виде капель или крема.

Местное применение пимафуцина (66-68) дает хорошие результаты при лечении кандидозной паронихии, хотя при хронических инфекциях может потребоваться длительное лечение в течение нескольких месяцев (69,70). Растворы натамицина в диметилсульфоксиде (ДМСО) с успехом использовались в экспериментах с целью улучшения проникновения лекарственного вещества при лечении онихомикоза и паронихии, вызванных *S.albicans*, *S.tropicalis* и *S.parapsilosis*. Для профилактики рецидивов лечение следует продолжать в течение некоторого времени после ликвидации острых симптомов.

Паронихия, вызванная грибами *Candida*, и реже онихомикоз встречаются чаще у людей, которым по роду работы часто приходится иметь дело с водой, а также у детей, сосущих большой палец. Такие предрасполагающие к развитию инфекции факторы должны быть устранены. Для успешного лечения кандидозного онихомикоза, необходимо ликвидировать очаги инфекции в ротовой полости или в желудочно-кишечном тракте, используя при этом пимафуцин в виде капель или таблеток.

Капли пимафуцина также могут применяться при лечении кандидоза ногтей и кожи.

В случае хронических инфекций, кандидоза ногтей и обширного кандидоза кожи необходимо устранить другие очаги инфекции. Применение пимафуцина в виде капель и пероральных таблеток эффективно при инфекциях ротовой полости и желудочно-кишечного тракта (48).

Паронихия, вызванная *Candida*



Применение пимафуцина для лечения кожных инфекций, вызванных дерматофитами

Пимафуцин успешно использовался для лечения поверхностных дерматомикозов, причем наилучшие результаты получены при лечении грибковой инфекции на начальной стадии, когда клетки мицелия еще не проникли глубоко в подкожный слой.

Показатель эффективности лечения дерматомикоза стоп кремом пимафуцина составил 84%, однако терапия проводилась при этом в течение 4 - 6 недель (71). Хорошие клинические результаты получены при лечении различных форм поверхностного дерматомикоза стоп (*Tinea pedis*), голени (*Tinea cruris*) и гладкой кожи (*Tinea corporis*) (72). При использовании крема пимафуцин 2 раза в сутки для лечения дерматомикоза бороды и усов (*Tinea barbae*) заболевание излечивалось в течение 19 - 24 дней. Средняя продолжительность терапии дерматомикоза волосистой части головы (*Tinea capitis*) у детей составляла 35 дней (73,74).

Инфекции волосистой части головы и ногтей вызываемые, дерматофитами, представляют более серьезную проблему. Более 80% истинных первичных онихомикозов развиваются вследствие заражения дерматофитами.

Дерматофиты проникают в кератиновый слой, что значительно затрудняет доступ к ним местнодействующего препарата, если к нему не добавлено, например такое вещество, как диметилсульфоксид (ДМСО), улучшающее доступ лекарственного вещества к очагу поражения.

В этом случае препаратами выбора являются лекарственные средства системного действия, такие как имидазол или гризеофульвин, которые обладают способностью проникать в кератиновый слой. Помимо них следует назначать крем пимафуцина для предотвращения излишнего роста дрожжей и дрожжеподобных организмов, наблюдавшегося при пероральном применении гризеофульвина, единственного средства, эффективного в отношении дерматофитов. Дополнительная причина назначения пимафуцина заключается в том, что несмотря на прекращение роста мицелия в новых кожных слоях под воздействием гризеофульвина, гриб продолжает существовать в старых наружных слоях кожи, которые недоступны воздействию антибиотика. Отшелушивающиеся чешуйки являются потенциальным источником инфекции и реинфекции, развитие которой можно предупредить назначением пимафуцина. В случае, когда применение гризеофульвина противопоказано (например при порфирии или заболевании печени), следует назначить пимафуцин.



Применение пимафуцина для лечения прочих грибковых инфекций

Дерматомикозы, вызываемые *Scopulariopsis* и *Serphalosporium*, практически неотличимы от обычных грибковых инфекций. Эти инфекции хорошо поддаются лечению натамицином и не излечиваются другими антибиотиками. Клиническая эффективность пимафуцина показана при лечении менее распространенных инфекций, например онихомикоза, вызванного *Scopulariopsis brevicaulis* (75) или *Fusarium oxysporum* (76), альтернариоза кожи (77), *Raecilotomyses bainier* (14) и инфекций, вызванных липофильными микроорганизмами *Pityrosporum* (63). Пимафуцин является единственным эффективным антибиотиком при лечении инфекций ногтей, вызванных *Scopulariopsis*. Показатель эффективности лечения в этом случае составляет 79%.

С помощью пимафуцина устраняется суперинфекция трансплантатов кожи, вызванная *Aspergillus niger* и *Aspergillus fumigatus* (78). Инфекция, вызванная этими двумя видами микроорганизмов в изъязвленных участках пораженных кожных покровов нижней части ноги, была успешно излечена, влияние на регенерацию тканей не обнаружено. Онихомикоз, вызванный *Aspergillus terreus*, успешно излечивался при использовании пимафуцина (79) или 1 % водного раствора натамицина с диметилсульфоксидом (58).

При лечении инфекций, вызванных *Pituriasis versicolour* (80-82) показатель эффективности лечения составил 77%.

Пимафуцин успешно применяется при лечении отомикоза или отита наружного уха, вызванных *Aspergillus* и *Penicillium*.

Отомикоз



Применение пимафукорта при лечении кожных грибковых инфекций

Пимафукорт наиболее пригоден для лечения поражений кожи при наличии бактериальной и/или грибковой инфекции, а также, при заболеваниях, сопровождающихся экзематозными изменениями. В состав препарата входят три компонента: гидрокортизон, натамицин и неомицин, не оказывающие отрицательного воздействия друг на друга (6,83,84).

Гидрокортизон хорошо известен, как препарат, обладающий противовоспалительными, противоаллергическими, противозудными и антиэкссудативными свойствами. Это единственный природный кортикостероид, оказывающий действие на кожу. Препарат характеризуется высоким показателем

соотношения пользы и риска, что гарантирует отсутствие серьезных побочных реакций при лечении кожных инфекций в межпальцевых пространствах, в местах с опрелостью и в паховой области, в области наружного слухового прохода, на лице, а также под окклюзионной повязкой.

При лечении гидрокортизоном кожных заболеваний, сопровождающихся воспалением, успех достигается в 80% случаев, хотя устранение симптомов происходит не так быстро, как при терапии широко используемыми синтетическими кортикостероидами. Поскольку это стероиды не природного происхождения, их метаболизм и выведение из организма протекают медленнее. Помимо этого вероятность появления побочных реакций при применении синтетических стероидов увеличивается в случае длительной терапии, а также при использовании препарата на обширных участках кожи или в случае высокой чувствительности кожи. Среди местных побочных реакций может наблюдаться атрофия кожи и образование атрофических полос, а к системному побочному действию относится нарушение функции системы "гипофиз - надпочечники". Данные о развитии системных побочных реакций в результате длительного местного применения гидрокортизона в количестве, содержащемся в препарате пимафукорт, отсутствуют.

Эффективность кортикостероидов местного действия при лечении экземы достаточно высока, причем экссудация и зуд устраняются очень быстро. Снятие воспалительной реакции, однако, означает, что сопротивляемость к инфекции снижается. Введение в препарат противогрибкового и антибактериального средства, позволяет устранить факторы, способствующие воспалительным реакциям, и препятствует развитию и обострению инфекции. Причина включения неомицина в состав пимафукорта состоит не только в возможности лечения первичной бактериальной инфекции кожи или дерматоза, сопровождающегося вторичным бактериальным заражением, но и в необходимости предотвращения развития инфекции при использовании кортикостероидов.

Неомицин характеризуется высокой активностью в отношении большинства патогенных микроорганизмов - возбудителей кожных инфекций, включая *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus faecalis*, бета-гемолитическое стрептококки, энтерококки, *Klebsiella*, *Proteus* sp. и *E.coli*. Он очень устойчив и не инактивируется под влиянием экссудатов, продуктов роста бактерий и ферментов, не оказывает раздражающего действия на ткани, не вызывает развития системной токсичности. Повышенная чувствительность может наблюдаться при повреждении кожи, в случае длительного применения препарата или его использования под окклюзионной повязкой.



Повышенная чувствительность при лечении пимафукомом обычно устраняется действием гидрокортизона, хотя процесс заживления длится несколько дольше. В ряде географических регионов, где натамицин использовали часто и очень широко, была отмечена особенно высокая степень чувствительности к препарату. Пимафуком хорошо переносится больными даже в случаях местной или общей непереносимости. Он может применяться одновременно с такими применяемыми в дерматологии препаратами, как салициловая кислота, если заболевание сопровождается выраженным гиперкератозом или образованием струпуев. Пимафуком может использоваться в сочетании с другим стероидом для лечения кожных заболеваний, его накладывают под окклюзионную повязку с целью предотвращения развития суперинфекции. Препарат рекомендуется применять у больных псориазом или атопическим дерматитом для предотвращения распространения кожных чешуек, содержащих стафилококки и прочие патогенные микроорганизмы, в больничных палатах и отделениях интенсивной терапии. Особенно эффективен пимафуком при лечении мокнущих кожных повреждений на интертригинозных и межпальцевых участках кожи, практически всегда зараженных грибами и бактериями, а также на участках с относительно тонким слоем кожи, например, на веках, на околоанальном участке и в области вульвы.

Пимафуком выпускается в виде крема, мази и лосьона, что позволяет выбрать оптимальную лекарственную форму для лечения того или иного кожного заболевания.

Пимафуком в виде крема является наиболее универсальной лекарственной формой. Эта эмульсия типа масло - вода хорошо подходит для лечения острых и подострых воспалительных экзематозных процессов, требующих охлаждения для устранения боли и зуда. Препарат легко проникает в кожу и подсушивает ее, не оставляя блестящего следа на коже.

При лечении в течение трех недель показатель эффективности терапии составил 89%.

Лосьон пимафуком также представляет собой эмульсию типа масло-вода с большим количеством воды. Эта лекарственная форма наиболее пригодна для лечения мокнущих, отечных участков кожи с наличием везикул. Такие повреждения обычно наблюдаются при острых формах экземы или инфекции и которые также характерны для межпальцевой и интертригинозной локализации. Наиболее удобно применение лосьона с использованием влажных компрессов, так как этот способ позволяет не только устранить зуд и боли, но и обеспечить постоянное дренирование пораженного участка и санацию поврежденной поверхности кожи. Лосьон впитывает влагу, способствует подсыханию поврежденных участков.

Лосьон и крем применяют для лечения волосистых

участков кожи (при дерматомикозе бороды и усов отсутствует необходимость в предварительной эпиляции); острых мокнущих дерматозов; заболеваний, характеризующихся поражением участков соприкосновения кожи и слизистых оболочек (например, в носу, на половых органах); обширных повреждений; кожных складок. Лосьон также очень хорошо использовать для закапывания в наружный слуховой канал при наружном отите.

Мазь рекомендуется применять при заболеваниях, сопровождающихся гиперкератозом и акантозом, так как эта лекарственная форма обеспечивает максимальную доставку активного вещества к пораженному участку. Мазь создает эффект окклюзионной повязки, обеспечивая таким образом гидратацию кожи, и предназначена для лечения хронических кожных заболеваний, характеризующихся наличием очень сухой, растрескивающейся кожи. Такие повреждения наблюдаются обычно при некоторых формах дерматомикоза, при атопическом дерматите и прочих дерматозах, поддающихся лечению стероидами.



Инфекции, вызванные *Candida*

Пимафукурт успешно применялся при лечении инфекций, вызванных грибами *Candida*, и сопровождавшихся усиленным потоотделением и опрелостью, (показатель эффективности лечения составил более 82% (85), а также при редко встречающихся инфекциях, таких как кандидозная гранулема полового члена (86). При лечении инфекций стоп клинические симптомы исчезали через 6 недель и показатель эффективности лечения составил 95% (87). При использовании пимафукурта для лечения опрелости у грудных детей (88) побочные реакции отсутствовали. Мазь пимафукурт успешно применялась для лечения хейлита, трещин заднего прохода и опрелости, вызванных грибами *Candida* со вторичным бактериальным заражением, а также баланита, баланопостита и вульвита, вызванных грибами *Candida*.

Хорошие результаты получены при использовании пимафукурта для лечения кандидозной онихии и паронихии, однако при хронических заболеваниях требуется длительная терапия.



Инфекции, вызванные дерматофитами

Пимафукурт применяется для лечения инфекций наружного уха и дерматомикоза бороды и усов (89).

Смешанные инфекции, инфицированные экземы и дерматиты

Эффективность пимафукурта демонстрировалась при лечении большого числа дерматозов (90-94), в особенности при лечении кожных заболеваний,

Инфицированная экзема



осложненных бактериальной или грибковой инфекцией (95,96). Согласно имеющимся данным, показатель эффективности лечения составил 88-100%, (97-100), причем улучшение наблюдалось через 3-5 дней.

Пимафукурт эффективен при лечении импетиго, поверхностной пиодермии и прочих зудящих дерматозов, сопровождающихся суперинфекцией. Контагиозное импетиго и поверхностный фолликулит излечивались после 2-3 дней терапии (101). Положительные результаты наблюдались при назначении нескольких курсов лечения пимафукуртом больным с рецидивирующей себорейной экземой.

Интертригинозный дерматит, вызванный *Candida*



Возбудители инфекции

Обычно кандидоз ротовой полости связан с инфицированием грибами *Candida albicans* и иногда другими видами *Candida*.

Эпидемиология и патогенез

Почти у 60% здоровых людей в ротовой полости присутствуют грибы *Candida albicans*. И хотя *Candida albicans* обладают наиболее высокой инвазивной способностью, большинство людей остаются здоровыми, что обеспечивается естественной защитной системой организма, включающей эпителиальный барьер и постоянное слюноотделение. Нормальная бактериальная флора в полости рта, а также содержащиеся в слюне лизоцим, лактоферрин, лактопероксидаза и иммуноглобулины способствуют сохранению низкого уровня грибов *Candida* во рту.

Также, как и при других грибковых инфекциях, восприимчивость ротовой полости к возникновению кандидозов повышается у пациентов на фоне основного заболевания, или при нарушениях иммунной системы, вызванных неполноценным питанием, болезнью или специфическими методами лечения.

У пациентов, страдающих тяжелыми заболеваниями, часто происходит переход от бессимптомного носительства грибов *Candida* во рту к выраженному кандидозу ротовой полости. Кандидоз полости рта у пациентов с положительной реакцией на СПИД обычно является первым клиническим признаком обострения заболевания. К группе повышенного риска относятся пациенты с поражениями

слизистых оболочек (например, красный плоский лишай) или с нарушениями метаболизма (например, диабет). При устойчивых рецидивах кандидоза прежде всего следует обследовать больного, чтобы выявить основное системное заболевание или факторы, способствующие нарушению иммунитета.

Длительная терапия антибиотиками широкого спектра действия, кортикостероидами, иммунодепрессантами или цитостатическими средствами часто осложнялась кандидозами ротовой полости. Причиной оральных кандидозов также может быть частое использование для лечения астмы ингаляционных препаратов, содержащих стероиды, а также применение лекарственных препаратов, вызывающих сухость во рту, например трициклических антидепрессантов и диуретиков [102].

К группе повышенного риска относятся новорожденные, чья иммунная система еще недостаточно развита. Обычно инфицирование ротовой полости у новорожденных происходит при прохождении через родовые пути матери, страдающей вагинальным кандидозом. Большое значение придается профилактическим мерам, предупреждающим распространение инфекции на: глотку, пищевод, гортань и трахею, что может привести к нарушению согласованности глотания и дыхания, режé к обструкции дыхательных путей и даже к бронхопневмонии с летальным исходом; желудочно-кишечный тракт, что ведет к развитию диареи; кожу, вызывая дерматит и "пеленочную" сыпь; глубокие ткани ротовой области, что может осложниться проникновением инфекции в кровеносные сосуды, приводя к генерализации кандидоза и часто к летальному исходу.



Несмотря на то, что должны быть предприняты все меры для ликвидации очага вагинальной инфекции у матери, необходимо провести лечение новорожденного с целью профилактики развития кандидоза (103).

Установлена корреляция между флорой полости рта матери и младенца. У детей, сосущих соску-пустышку, кандидозный стоматит наблюдается чаще.

Плохо пригнанные зубные протезы и длительная внутриротовая интубация также могут способствовать развитию кандидозов полости рта. Стоматиты, связанные с ношением зубных протезов, развиваются обычно у пациентов, которые не соблюдают правила гигиены полости рта и оставляют зубные протезы во рту на ночь. Рентгенотерапия при карциноме ротовой полости часто осложняется кандидозом.

У бессимптомных носителей дрожжевые грибы *Candida* образуют во рту очаг для инфицирования других органов.

Клиническая диагностика

Кандидозы ротовой полости характеризуются появлением четко очерченных точечных налетов серо-белого цвета на фоне сильно воспаленной слизистой. Затем они увеличиваются, некоторые из них остаются изолированными, другие сливаются между собой, поражая слизистую оболочку языка, десен, а иногда захватывают мягкое небо, зев или миндалины.

При фибринозных кандидозах белый творожистый налет может быть легко удален, обнажая имеющиеся под ним эритемы или язвы. При гиперпластическом кандидозе налеты могут быть удалены лишь частично. При атрофической форме кандидоза наблюдается эритема слизистых оболочек и/или атрофия сосочков.

Эритема слизистых оболочек полости рта является широко распространенным симптомом, возможны также другие проявления: глоссит, сухость во рту, нарушение вкусовых ощущений и наличие болезненных язв (102).

Однако кандидозы полости рта могут протекать атипично, с множеством наблюдаемых одновременно отклонений от обычной симптоматики.

Кандидоз полости рта



Лабораторная диагностика

Положительные результаты посева грибов *Candida* из ротовой полости не могут служить основанием для постановки диагноза кандидоз, поскольку нелегко установить разницу между комменсализмом и заболеванием. Основанием для диагностики кандидоза является наличие характерных клинических признаков и симптомов заболевания и одновременное обнаружение при микроскопическом исследовании гифов и спор в эпителии полости рта.

Терапия

Капли пимафуцина с успехом применялись для лечения кандидозов ротовой полости у большого контингента больных.

Очень высокая эффективность пимафуцина при лечении молочницы у новорожденных и детей, показатель излечения достигает 90%. Хорошо поддается лечению молочница у детей, страдающих диабетом (104), а также у детей, иммунитет которых нарушен в результате терапии таких заболеваний, как лимфлейкоз или апластическая анемия. У детей же с хроническими формами заболеваний крови при аппликации пимафуцина в дозе 6-20 капель четыре раза в сутки в течение 8 недель показатель излечения составил 82% (105).

Пимафуцин применялся также в профилактических целях у детей, страдающих лимфлейкозом в острой форме. При этом на протяжении шести месяцев лечения побочные эффекты отсутствовали.

В результате проведения 3-4-недельного курса лечения стоматитов, связанных с использованием зубных протезов, полное выздоровление наблюдалось в 85% случаев (107-109). После прекращения терапии рецидивов заболевания не отмечалось (110). Лечение было эффективным и при инфекциях, вызванных другими грибами, которые также способны прилипнуть к зубным протезам, например *Ochrois constrictum* (111). Лечение должно сопровождаться рекомендациями по правильному уходу за зубными протезами.

Пимафуцин применялся для лечения кандидозов полости рта у больных гемобластозом (112). Эффективность его применения показана во время проведения радиотерапии и после нее.

Для противогрибковых препаратов, предназначенных для терапии инфекций в полости рта, особенно важно отсутствие у них вкусовых качеств. Полиены, например нистатин и амфотерицин, обладают неприятным вкусом, и поэтому больные плохо соблюдают режим приема препарата. В ходе терапии отвращение к препарату усиливается с каждым днем. Это особенно важно при лечении детей. При применении пимафуцина больные полностью соблюдают схему лечения, что фактически обусловлено отсутствием вкуса у препарата.

Вагинальные таблетки пимафуцина также могут применяться как таблетки для лечения острых и хронических форм псевдомембранозных кандидозов, которые встречаются прежде всего у новорожденных и детей, а также на последних стадиях заболеваний, связанных со злокачественной опухолью, или иммунодефицитных заболеваний.



Возбудители инфекции

Грибы вида *Candida*.

Эпидемиология и патогенез

Несмотря на то, что *Candida* в небольшом количестве очень часто присутствует в желудочно-кишечном тракте, чрезмерному росту грибов препятствует конкуренция с нормальной флорой за места обитания и источники питания. К другим естественным защитным факторам организма относят секрецию желчи и кислоты, а также иммуноглобулин А. Любые нарушения нормальной флоры, например в результате терапии антибиотиками широкого спектра действия и кортикостероидами, предрасполагают к кандидозу кишечника. Довольно часты симптомы поражения пищевода, встречается гастрит и множественные поверхностные изъязвления кишечника. Однако у четвертой части пациентов кандидоз протекает бессимптомно.

Инфекция в желудочно-кишечном тракте является опасным очагом распространения инфекции в другие органы, она может приводить к диссеминированным кандидозам или рецидивирующим инфекционным заболеваниям вагины, кожных покровов или ротовой полости.

Лечение

Первые исследования показали, что натамицин препятствует росту *Candida* в кишечнике крыс, получавших с пищей тетрациклин. Недавно было установлено, что при применении натамицина совместно с бутилскополоамином, способствующим его распределению в кишечнике, снижается обсемененность грибами *Candida* у человека на 50% к пятому дню после начала терапии (113).

Лечение кандидозов кишечника рассматривается как существенное адьювантное средство при терапии хронических инфекций кожи или рецидивирующих вагинальных инфекций (48,114).



Как было показано рядом исследователей, применявших стерильную суспензию натамицина, пимафуцин может быть также эффективен при лечении грибковых инфекций легких, глаз или мочевых путей.

Грибковые инфекции легких

Чаще всего возбудителями грибковых инфекций в легких являются грибы видов *Aspergillus* или *Candida*.

Легочные инфекции, вызванные грибами вида *Aspergillus*, наиболее часто наблюдаются при таких заболеваниях, как пневмония, абсцесс легких или туберкулез. Особая склонность к обсеменению *Aspergillus* отмечена в случае заболеваний, при которых происходит образование каверн, например при туберкулезе. Эти инфекции могут проявляться в виде бронхитов, диффузной инфильтрации легких или локализованного аспергиллеза. Наиболее распространенными возбудителями перечисленных инфекций являются *A.fumigatus*, *A.niger* и *A.terreus*.

Легочный кандидоз может быть наиболее серьезным заболеванием, накладывающимся на основное заболевание, или результатом системного инфицирования *Candida*. Применение натамицина в виде аэрозоля и таблеток было

эффективно при лечении аспергиллеза легких (115) и кандидоза (116). В некоторых случаях при аспергиллезе легких успешные результаты получены при ингаляции или инстилляцией бронхов суспензией натамицина или капель пимафуцина.

Пимафуцин также можно использовать и профилактически. В этом случае при местном применении пимафуцина может быть снижен риск развития эндомикоза при длительной внутритрахеальной интубации. Таким больным рекомендуется проведение постоянной профилактики грибковой инфекции ротовой полости и дыхательных путей. При местном воздействии пимафуцина на слизистую полости рта, носа и дыхательных путей при проведении интубации у больных отмечалось значительное снижение частоты инфицирования и количества дрожжевых грибов в секрете респираторных путей. Только у 4 из 20 больных, получавших противогрибковую терапию, наблюдалось значительное увеличение количества антител к *Candida* по сравнению с этим соотношением - 17/20-у нелеченных больных (117).

Аспергиллез



При резекции легких перед операцией рекомендуется проведение ингаляции или внутрибронхиальной инстилляцией суспензией натамицина, а после операции - орошение каверны.

Для этих целей следует использовать стерильную водную суспензию, содержащую натамицин (25 мг/мл) или капли пимафуцина. Стерильная суспензия может быть приготовлена путем растворения натамицина в 4Н растворе NaOH и последующего добавления 4Н раствора HCl до получения мельчайших кристаллов. Поскольку суспензия натамицина содержит микрокристаллы, то аэрозольный ингалятор должен иметь выходное отверстие не менее 0,5 мм, чтобы избежать его закупорки. Суспензия может быть разбавлена физиологическим раствором или муколитиком. Ингаляцию следует проводить 3 раза в сутки и продолжать до тех пор, пока в мокроте не исчезнут патогенные грибы. Дозировка натамицина при инстилляции составляет 50 мг натамицина один раз в неделю, а для орошения по 1 мг/мл в сутки.

Грибковые инфекции глаз

Грибковые инфекции глаз, такие как кератит, конъюнктивит, блефарит и дакриоцистит могут быть результатом распространения системной инфекции или последствием травмы роговицы. Эти инфекции встречаются редко, но для предотвращения частичной или полной потери зрения необходима срочная и эффективная терапия. В офтальмологии натамицин активен в отношении трех наиболее важных возбудителей грибковой инфекции - *Candida*, *Fusarium* и *Aspergillus* и с успехом применяется при лечении грибковых инфекций глаз (118-120). Накоплен большой клинический опыт по применению 5% суспензии натамицина в терапии грибковых заболеваний глаз.

Грибковые инфекции мочевых путей

При кандидозах мочевых путей суспензия натамицина (200 мг, 1 мг/мл в стерильном физиологическом растворе) может применяться для промывания мочевого пузыря. При проведении катетеризации для снижения риска развития инфекции рекомендовано использование крема пимафукурта (121).



Заключение

Широкие клинические испытания натамицина и результаты многих уже опубликованных клинических исследований свидетельствуют об уникальных и ценных свойствах этого противогрибкового препарата. Полученные данные подтверждают, что натамицин, входящий в состав препаратов пимафуцин и пимафукорт:

- обладает широким спектром противогрибковой активности, включая как обычные патогенные, так и более экзотические микроорганизмы;
- оказывает быстрое действие, обусловленное его фунгицидной активностью;
- безопасен, фактически не имеет противопоказаний, обладает небольшим числом побочных эффектов;
- применяется при грибковых инфекциях кожи, вагины, полости рта и кишечника;
- в комбинированном составе препарата пимафукорт эффективен в отношении смешанных бактериальных и грибковых инфекций кожи и инфекций, осложненных экзематозными реакциями.

Считают, что пимафукорт и пимафуцин являются эффективными препаратами широкого спектра действия, применяемыми в клиниках общего профиля и специализированных клиниках.



Список литературы

- 1 Patrick JB. J Am Chem Soc 1958; 80: 6688-6689
- 2 Ceder O. Acta Chem Scand 1964; 18: 126-134
- 3 Golding BT, Rickards RW et al. Tetrahedron Lett 1966; 30: 3551-3557
- 4 Naranjo P. Chemotherapia 1961; 3: 532-543
- 5 Asami K. J Antibiot 1967; 20: 344-346
- 6 Raab WP. Natamycin - G Thieme Verlag 1972
- 7 Stozek K, Vojcik J. Med Dosw Mikrobiol 1982; 34: 177-184
- 8 Pawlik B, Liber Z. Med Dosw Mikrobiol 1989; 41: 60-66
- 9 Budak A, Macura A et al. Med Dosw Mikrobiol 1985; 37: 51 -55
- 10 Buchta V, Otcenasek M at al. Mycoses 1988; 31: 363-370
- 11 Gosz A, Mach T. Pol Tyg Lek 1989; 44: 367-369
- 12 Regli P, Ferrari A et al. Mykosen 1984; 27: 61-71
- 13 Wildfeuer A. Arzneimittel-Forschung 1972; 22: 101-104
- 14 Fragner P. CS Dermatol 1972; 47: 218-221
- 15 Raab WP. Mykosen 1981; 24: 65-83
- 16 Norman A. Biochim Biophys Acta 1972; 290: 1-14
- 17 Bulder CJEA. Anton van Leeuwenhoek 1971; 37: 353-358
- 18 Thomas AH. J Antimicrob Chemother 1986; 17: 269-279
- 19 Zygmont WA. Appi Microbiol 1966; 14: 953-956
- 20 Kotler-Brajtburg J. Antimicrob Ag Chemother 1979 15: 716-722
- 21 Rieth H. Proceedings 3rd International Symposium on Yeast, The Hague 1969
- 22 Hopsu Havu VK. Mykosen 1979; 22: 364-370
- 23 Lieske K, Lieske Ch et al. Labor Medizin GIT 1983; Suppi 3: 41-43
- 24 Ziogas B, Sisler HD et al. Pesticide Biochem Physiol 1983; 20: 320-329
- 25 Jurek M, Dzierzanowska D. Pol Tyg Lek 1984; 39: 1269-1271
- 26 Merkel M, Kretowicz J. Pol Tyg Lek 1985; 40: 257-258
- 27 Levinskas GJ. Toxicol Appi Pharmacol 1966; 8: 97-109
- 28 Mosca M. GItal Dermal 1978; 113: 611-618
- 29 Malten KE. Brocades Pharma Report 1967. Data on file
- 30 Angelini G, Vena GA et al. Contact Dermatit 1985; 12: 263-269
- 31 Prosiecki R, Bogaczewicz A. Pol Tyg Lek 1984; 39: 433-435
- 32 Liber Z, Bromboszcz A et al. Wiad Lek 1982; 35: 1341-1344
- 33 Gough PM, Wanock DW, Turner A et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1985 19237-266
- 34 Mendeling W, Kolovsky U. Mycoses 1989; 32: 386-390
- 35 Van Heusden AM, Merkus JMW. Eur J Obstet Gyn Repr Biol 1990; 35: 75-83
- 36 Zrubek H, Szymanski Proceedings International Congress for Infectious diseases, Cairo 1985
- 37 Christensen S, Buch A. Acta Obstet Gynec Scand 1982; 61: 325-328
- 38 Mizuno S, Matsuda S. Pract Gynecol 1965; 14: 701-708
- 39 Zemburowa K. Pol Tyg Lek 1971; 26: 762-764
- 40 Mizuno S. J Antibiot 1965; 18: 84
- 41 Ainsworth JW. NZ Med J 1980, 91: 420-421
- 42 Bergstein NAM. Brocades Pharma report Rep 1979; ne 224. Data on file
- 43 Bergstein NAM. Brocades Pharma report Rep 1979; no 229 Data on file
- 44 Dahlstroem H. Opusc Med 1978; 23: 19
- 45 Vartiainen E, Widholm O. Brocades Pharma Report 86-Pima-09 1988. Data on file
- 46 Wiedey KD, Kompa HE et al. Mykosen 1984; 27: 415-420
- 47 Kurnatowska A. Zentralbl Genaekol 1979; 101: 727-732
- 48 Ratka P. Pol Tyg Lek 1980; 35: 135-136
- 49 Duran Corsanego A. Acta Ginecol 1968; 19: 407-414
- 50 Wszelaki-Lass E. Wiad Lek 1981; 34: 205-207



Список литературы

- 51 Brzeski J, Kretowicz J. Ginekol Pol 1982; 53: 177-179
- 52 Woyton J. Wiad Lek 1978; 31: 45-47
- 53 Bernhard G. Can Med Assoc J 1966; 95: 215-218
- 54 Patel VR. Practitioner 1973; 210: 701-703
- 55 Rochet ME. Lyon Med 1966; 47: 1179-1183
- 56 Woyton J. Ginekol Pol 1980; 51: 59-62
- 57 Soukup K, Kobilkova J et al. Bratisl Lek Listy 1988; 89: 363-265
- 58 Bolter AA. Mykosen 1968; 11: 385-390
- 59 Onnis A. Attual Ostet Ginecol 1966; 12: 293-304
- 60 Colavita D. Minerva Ginecol 1966; 18: 47361 Basile F. Minerva Ginecol 1970; 22: 584-587
- 62 Egorova EV. Sov Med 1970; 33: 99-102
- 63 Ferrari B. Quad Clin Ostet Ginec 1966; 21: 929-945
- 64 Deichmann M. HeylU. Therapie Woche 1986; 36 5012-5016
- 65 Germeraad WF. Personal Commun 1966
- 66 Polemann G. Med Klin 1962; 57: 543-549
- 67 Cremer G. Ned Tijdschr Geneesk 1963; 107: 83-87
- 68 Polemann G. Proceedings of 5th International Congress of Chemotherapy, Vienna 1967, 401-405
- 69 Juhlin L. Acta derm Venerol 1964; 44: 349-352
- 70 Alteras I. Dermatolog Monatschr 1970; 156:819
- 71 Kudzielka-Stankiewicz D, Doiezal M. Probi Lek 1984; 23: 427-432
- 72 Bartoloni S. Ann Ital Dermatol Clin Sper 1982; 36: 307-314
- 73 Michalowski R. Mykosen 1969; 12: 233-237
- 74 Michalowski R. Mykosen 1975; 18: 233-237
- 75 Wellfringer A. Ann Med Nancy Est 1976; 15: 213-218
- 76 Rush-Munro FM. Aust J Dermatol 1971; 12:18-29
- 77 Mardh PA. Scand J Inf Dis 1978; Suppi 16: 36-40
- 78 BauerU. Chirurg 1975; 46: 279-282
- 79 Onsberg P. Sabouraudia 1978; 16: 39-46
- 80 Eady RAJ. Practitioner 1969; 203: 670-673
- 81 Grupper C. Bull Soc Fr Dermatol Syphil 1965; 72: 253-259
- 82 Herpay Z. Mykosen 1973; 16: 163-166
- 83 Raab WP. Arch. Klin Exp Derm 1967, 228: 72-81
- 84 Raab WP. Castellania, 1973; 1:179-181
- 85 Ene-Popescu C. Rev Med Chir Iasi 1972; 76: 159-164
- 86 Polay A. Z Haut-Geschlechtskrank 1970; 45: 729-734
- 87 Banaszkiwicz H. Przegl Dermat 1981; 68: 105-107
- 88 GalonakiS. Landarzt 1967; 43: 1744-1749
- 89 Michalowski R, Kuczynska L. Mykosen 1984; 27: 153-156
- 90 Kumatowska A. Przegl Dermatol 1981; 68: 101-104
- 91 Sacchetti ZS. Clin Ter 1968; 45: 61 -66
- 92 Kejda J. Mykosen 1970; 13: 19-24
- 93 ParisiNG. Mykosen 1971; 14: 265-267
- 94 Navarro Martinez P. Med Esp 1967; 58: 186-193
- 95 Schultze R. Landarzt 1966; 42: 576-580
- 96 Rieth H. Mykosen 1968; 11: 465-466
- 97 Schoidgen W. Med Welt 1965; 10: 505-508
- 98 Weitgasser H. Aerstel Prax 1967; XIX: 3822
- 99 Jaeschke H. M,nch Med Wschr 1968; 110: 2592-2595
- 100 Raab W. Clin Europea Roma 1968; VII, No 5



Список литературы

- 101 Polay A. Mykosen 1969; 12: 677-686
- 102 Fotos PG, Vincent SD, Hellstein JW. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 74: 41-49
- 103 Voros J. Orv Hetil 1978; 119: 398-400
- 104 Waiczak M. Curr Ther Res 1986; 40: 1029-1033
- 105 Rokicka Milewska R, Derulska D et al. Ped Pol 1989; 64: 223-228
- 106 Nespoli L, Duse M et al. Pediatr Oggi 1984; 4: 346-348
- 107 Majewski S. Mykosen 1978; 21: 403-406
- 108 Niesluchowska M, Spiechowicz E et al. Prot Stomat 1982; 32: 193-198
- 109 Spiechowicz E, Niesluchowska M. Prot Stom 1985; 35: 1-7
- 110 KoopmansASF, Sillevissmittetal. J Prosthet Dent 1984; 51: 461-466
- 111 Makila E. Proc Finn Dent Soc 1976; 72: 180-182
- 112 Williams C, Whitehouse JMA. Med Pediatr Oncol 1977; 3: 275-280
- 113 GehringW, Spate Wet al. Mycoses 1990; 33: 150-145
- 114 Kudzielka-Stankiewicz D. Probi Lek 1981; 20: 153-182
- 115 Edwards G, LaToucheJP. Lancet 1964; i: 1349
- 116 Vanduffel J, van de Steen R. Acta tuberc et pneumol Belgica 1961; 52: 656
- 117 Ansorg R, Wuerz U et al. Anaesthesist 1983; 32: 438-442
- 118 Cuendet JF, Nouri A. Ophthalmologica 1965; 145: 297
- 119 De Rooy AJPM. Ophthalmologica 1961; 141: 489
- 120 Francois J, de Vos E. Bull Soc Beige Ophthalmol 1962; 131: 382
- 121 Schmidt H. Landarzt 1966; 42: 376
- 122 Hildick-Smith G et al. J & A Churchill Ltd. London 1964
- 123 Plempel M et al. Dtsch Med Wsch 1969; 94: 1356
- 124 Wehrspann P. Mykosen 1971; 14: 525
- 125 van Cotsern JM, Thienpont D. Cenootherapy 1972; 17: 392
- 126 Plempel M, Bartmann K. Arzneimittel Forsch. 1972; 22: 1280
- 127 Snell JD. Geburtsh u Frauenheilk 1972; 32: 787
- 128 Legal HP. Geburtsh u Frauenheilk 1973; 33: 53
- 129 Peeters F et al. Arzneimittel Forsch. 1973; 23: 1107
- 130 Refai M. Mykosen 1973; 16: 117
- 131 Dom M et al. Munch Med Wschr 1975; 117: 687
- 132 Hempel M. Mykosen 1975; 18: 213
- 133 Jones BR, Ann J. Ophthalm 1975; 79: 719
- 134 Notowicz A. Mykosen 1975; 18: 285
- 135 Thienpont D. Arzneimittel Forsch 1975; 25: 224
- 136 Schar G et al. Chemother 1976; 22: 211
- 137 Aron-Brunetiere R. Acta Dermatovenere 1977; 57: 77
- 138 Samsan M, Jalen G. Contact Derm 1977; 6: 339
- 139 Coskey RJ. Arch Dermatol 1978; 114: 115
- 140 Holt RJ, Azmi A. Lancet 1978; 1: 50
- 141 Thomas AH, J Antimicrob. Chemother 1986; 17: 269-279



Инструкция по применению

Инструкция по применению вагинальных таблеток пимафуцина

Состав: 1 таблетка содержит 25 мг натамицина и 1 мг бензалкония хлорида в буферной смеси (рН около 4,2), содержащей крахмал и лактозу до 1100 мг.

Показания: вагиниты, вызванные *Candida albicans* и/или *Trichomonas vaginalis*.

Дозировка и применение: по 1 таблетке в сутки ежедневно в течение 20 сут. или по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 10 сут. Терапию лучше начинать в начале менструального цикла (как можно раньше). Беременные или женщины с менопаузой могут начинать лечение в любое время. Таблетку следует смочить водой и затем ввести глубоко во влагалище лучше в положении лежа. Следует избегать спринцеваний.



Противопоказания: отсутствуют.

Побочное действие: отсутствует.

Упаковка: 20 таблеток и пластмассовый аппликатор.

Вагинальных таблеток в России нет.

Инструкция по применению вагинальных овулей пимафуцина

Состав: натамицин 100 мг, этиловый спирт.

Показания: вагиниты, вызванные *Candida albicans*, в том числе вагиниты у беременных.

Дозировка и применение: овули назначают по 1 св. на ночь в течение 3 или 6 сут. Овули следует вводить во влагалище в положении лежа, как можно глубже. Лечение не следует начинать или продолжать во время менструации.

Противопоказания: при возникновении гиперчувствительности к этиловому спирту лечение следует прекратить.

Побочное действие: изредка возникает повышенная чувствительность к этиловому спирту. Иногда после введения вагинальной овули может возникать чувство легкого жжения в наружных половых органах.



Упаковка: 3 овули в упаковке.

Инструкция к применению крема пимафуцин

Состав: в 1 г крема содержится 20 мг натамицина.

Показания:

1. Повреждения кожи, вызванные дрожжевыми и дрожжеподобными грибами, например, *Candida*, *Rhodotorula* и *Torulopsis* sp., такие как инфекции ногтей и ногтевого ложа, опрелости, инфекции межпальцевых участков, распространение кандидозного вагинита на паховую область, вульвовагинит, баланопостит, "пеленочная сыпь" и т.д.
2. Повреждения кожи, вызванные такими дерматофитами, как *Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Aspergillus* и *Scopulariopsis*.
3. В качестве дополнительного средства при пероральном лечении дерматомикоза гризеофульвином.

Способ применения: наносить препарат на поврежденный ноготь или кожу один или несколько раз в сутки.

Противопоказания: отсутствуют.

Побочные действия: отсутствуют.

Форма выпуска: в тубиках по 30 г.



Инструкция к применению капель пимафуцина

Состав: 25 мг натамицина и 0,43 мг бензалкония хлорида в 1 мл .

Показания:

1. Грибковые стоматиты.
2. Стоматиты, связанные с использованием зубных протезов.
3. Кандидозы глотки и гортани .
4. Отомикоз или отит наружный.
5. Кандидоз ногтевых пластин и кожи.
6. Грибковые инфекции слизистых, например баланит.

Способ применения:

Кандидозы полости рта: взрослым больным назначают по 1 мл 4-6 раз в сутки в зависимости от степени поражения. Детям по 0,5-1 мл 4 раза в сутки. Для достижения быстрого эффекта важен интенсивный и продолжительный контакт антибиотика с пораженным участком. Это может быть достигнуто путем очень частых аппликаций препарата на пораженные участки с помощью пипетки и удерживание его во рту как можно дольше, не глотая.

При стоматитах, связанных с использованием зубных протезов, можно проводить обработку пимафуцином (капли) той стороны протеза, которая примыкает к слизистой оболочке, 3-4 раза в сутки и на ночь.

Отомикозы: по 2-3 капли в сутки в каждое ухо.

Дерматомикозы: по одной или более капель наносить на пораженные участки кожи 3-4 раза в сутки в зависимости от степени поражения.

Противопоказания: Отсутствуют.

Побочное действие: Изредка на месте нанесения препарата возникают легкая болезненность и слабое жжение.

Упаковка: 20 мл во флаконе с пипеткой.



Инструкция по применению

Инструкция к применению пероральных таблеток пимафуцина

Состав: 1 таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, содержит 100 мг натамицина.

Показания:

1. Местная терапия трудно поддающихся лечению инфекций кожи и ногтевых пластинок, вызванных *Candida albicans*.
2. Местная терапия персистентных случаев вагинитов, вызванных грибами *Candida*.
3. Кандидозы кишечника.
4. Профилактика кандидозов кишечника при терапии антибиотиками широкого спектра действия, особенно тетрациклином.

Дозировка:

Кандидоз ногтевых пластин: по 1 таблетке 4 раза в сутки в течение 2-3 месяцев в дополнение к местной терапии.

Кандидоз кожи (обширный): по 1 таблетке 4 раза в сутки в дополнение к местной терапии с прекращением приема не раньше, чем через неделю после исчезновения симптомов.

Персистентные случаи вульвовагинальных кандидозов: по 1 таблетке 4 раза в сутки в течение 10-20 суток.

Кандидозы кишечника: взрослым по 1 таблетке 4 раза в сутки в течение одной недели; детям раннего и более старшего возраста по 1/2 таблетки 2-4 раза в сутки.

Противопоказания: Отсутствуют.

Побочное действие: В первые дни лечения возможны тошнота или диарея, которые обычно проходят. Следует предупредить больных, склонных к тошноте, принимать лекарства после еды или начинать с более низкой суточной дозы, постепенно повышая ее до соответствующей дозировки при хорошей переносимости препарата.

Упаковка: 20 таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, во флаконе.



Инструкция по применению ПИМАФУКОРТ

Инструкция к применению препарата пимафукорт

Состав (мг)	Крем	Лосьон	Мазь
Гидрокортизон	10	5	10
Натамицин	10	10	10
Неомицин	3,5	1,75	3,5

Показания: острые и хронические заболевания кожи, в особенности экзема и дерматит, а также любые кожные заболевания, поддающиеся лечению гидрокортизоном. Препарат предназначен в основном для лечения дерматозов, сопровождающихся импетиго и/или грибковым заражением.

1. Кожные заболевания, вызванные грибами, в основном *Candida*.
2. Острые кожные заболевания, вызванные грибами, чувствительными к натамицину, такими видами как *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Aspergillus* и *Scopulariopsis*.
3. Острые или хронические кожные заболевания, в особенности экзема или дерматит, при вторичном заражении микроорганизмами,

чувствительными к действию натамицина или неомицина.

4. Дерматозы, сопровождающиеся импетиго и/или грибковой инфекцией, включая отомикоз.

Способ применения: наносить препарат 2-4 раза в день на поврежденные участки кожи.

Противопоказания: применение пимафукорта противопоказано при сифилисе, туберкулезе кожи и вирусных инфекциях, таких как ветряная оспа, опоясывающий лишай. Препарат противопоказан также в случаях резистентности или повышенной чувствительности к неомицину или к аминогликозидам, таким как канамицин, фрамицетин, паромомицин и гентамицин ввиду взаимной перекрестной резистентности и чувствительности.

Не следует применять пимафукорт для лечения глаз. При использовании препарата на больших участках кожи, а также под окклюзионной повязкой может наблюдаться подавление adrenокортикальной функции.

Побочное действие: серьезные побочные реакции отсутствуют. В редких случаях наблюдалось раздражение и непереносимость препарата, однако это не требовало прекращения терапии. Незначительное ухудшение состояния на начальном этапе лечения не является основанием для прекращения терапии. Длительное лечение может привести к образованию струпьев на месте применения.

Форма выпуска: мазь и крем в тубиках по 15 и 30 г. Лосьон в пластиковых флаконах по 20 мл.





Яманучи Юроп Б.В.

Московское Представительство 109044 Россия, Москва, Саринский проезд, 13

 **Yamanouchi**