

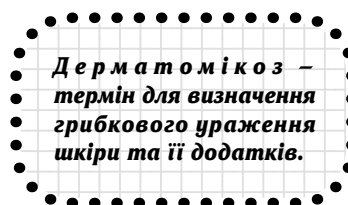
## ЛІКУВАННЯ ГРИБКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ. СУЧАСНІ ПІДХОДИ

S. Suarez, S. F. Friedlander  
Antifungal Therapy in Children: An Update  
Pediatric Annals 1998, 27(3): 177–184

Грибкові інфекції в дітей продовжують зумовлювати труднощі в діагностиці та лікуванні для практичного педіатра. За останнє десятиріччя серед міських дітей різко зросла частота випадків дерматомікозу волосистої частини голови (*tinea capitis*). Клінічні прояви цього інфекційного захворювання змінились й інколи є дуже незначними, що призводить до затримки у встановленні діагнозу і потенційно збільшує можливість поширення хвороби. Трапляються випадки “резистентного” дерматомікозу, коли для досягнення ерадикації потрібні вищі дози гризеофульвіну.

Випадки препубертатного дерматомікозу стоп (*tinea pedis*) і оніхомікозу (*tinea unguium*) визнані тепер також і педіатричними нозологіями. Такі епідеміологічні тенденції зумовили потребу в більш ефективних і швидкодіючих педіатричних протигрибкових препаратах. Цей огляд сконцентрує увагу на новітніх поколіннях місцевих та системних протигрибкових препаратів, які доступні тепер для застосування в дітей, інфікованих грибками-дерматофітами.

Трьома різновидами дерматофітів є *Trichophyton*, *Microsporum* і *Epidermophyton* (табл. 1). Ці дерматофіти зумовлюють переважну більшість випадків дер-



Таблиця 1.

Основні етіологічні фактори дерматофітій

Волосиста частина голови	<i>Trichophyton</i> , <i>Microsporum</i> *
Шкіра	<i>Trichophyton</i> , <i>Microsporum</i> *, <i>Epidermophyton</i>
Нігті	<i>Trichophyton</i> , <i>Microsporum</i> *, <i>Epidermophyton</i>

\*Часто зумовлює запальні процеси, передається домашніми тваринами, особливо котами.

матомікозу тіла, стоп, пахових складок, нігтів і волосистої частини голови. Дерматофітні інфекції поверхні шкіри можна лікувати місцевими засобами, тоді як при інфікуванні волосся та нігтів необхідне системне лікування. Традиційне місце-ве лікування дерматофітій шкіри включає призначення безрецептурних форм протигрибкових препаратів імідазолів, наприклад, клотримазолу, і застосування резервних препаратів еконазолу та оксиконазолу. Важливо пам'ятати, що топічні форми ністатину, які ефективні при грибкових інфекціях *Candida*, не діятимуть при дерматофітій. Основою лікування рефрактерних інфекцій шкіри і препаратом першого ряду при інфекціях волосистої частини голови та нігтів був гризеофульвін. Перевагами гризеофульвіну є його доведена безпечність для дорослих та дітей і величезний досвід застосування препарату. Недоліками є ймовірність шлунково-

кишкової і печінкової токсичності, необхідність тривалих курсів лікування і низька ефективність при оніхомікозі. Крім того, з'явилися повідомлення про випадки резистентності до гризеовульфину деяких штамів *Trichophyton* і *Microsporum canis*, що вимагає призначення великих дозувань і тривалих курсів лікування. При дерматофії волосистої частини голови в дітей альтернативне застосування кетоконазолу виявилось менш ефективним, ніж гризеовульфину.

Новими препаратами для місцевого лікування шкірних інфекцій є аліламіни, тербінафін та нафтифін. Ці ліки мають скорше фунгіцидну, ніж фунгістатичну дію, і можуть бути ефективнішими при рефрактерних грибкових інфекціях поверхні шкіри з ураженням стоп та тіла. Однак

*Дерматофітія – різновид дерматомікозу, спричинений конкретними збудниками – дерматофітами.*

ці препарати є дорогими, тому при неускладнених формах медикаментами вибору є безрецептурні форми. Системні триазоли ітраконазол та флюконазол, як і системний тербінафін, схоже, є надзвичайно ефективними в лікуванні грибкових інфекцій нігтів та волосистої частини голови. При застосуванні цих новітніх препаратів, як звичайно, достатніми є коротші курси лікування. Це забезпечує ліпшу піддатливість пацієнтів і зменшує ризик побічних ефектів.

Результати відкритих і контрольованих досліджень цих препаратів у Європі засвідчили їх ефективність і добру переносимість у пацієнтів-дітей. Наш огляд присвячено обговоренню потенційного ризику і користі цих нових препаратів.

### ІТРАКОНАЗОЛ

Ітраконазол має широкий спектр протигрибкової активності проти дерматофітів, *Pityrosporum*, *Candida* і деяких інших дріжджовидних грибків. Цей препарат є ліпофільним і дуже добре накопичується в кератиніні, що забезпечує вищі концентрації препарату в кератиноподібних тканинах, ніж у плазмі. Препарат проникає в матрицю нігтя і також поширюється до нігтьової пластинки через ложе нігтя. Терапевтичні концентрації препарату виявляли в нігтьових пластинках навіть через 6 місяців після припинення лікування. Пролонгований час напіввиведення ітраконазолу з нігтьової тканини та волосся уможливив застосування курсів “пульсової терапії”. Мова йде про призначення при нігтьовому ураженні подвійних доз препарату лише протягом першого тижня місяця упродовж 3–4 місяців. Такий підхід знижує як вартість, так і ризик токсичності препарату. Застосування “пульс-терапії”, схоже, є можливим і при інфікуванні волосся. Однак відсутність даних про її ефективність поки що не дає підстав для таких рекомендацій.

**Фармакологія.** Ітраконазол пригнічує ферменти грибка, які залежать від системи цитохрому P450. Це блокує синтез ергостеролу, складника клітинної мембрани грибка. Концентрації препарату в плазмі досягають піку приблизно через 4 години після перорального прийому. Їжа підвищує його всмоктування, тому ітраконазол треба приймати під час їди. Кислотність шлункового соку сприяє абсорбції препарату, тому хворі на СНІД та особи, які приймають  $H_2$ -блокатори, повинні застосовувати ітраконазол разом із напоями типу “кола”. Ітраконазол в основному метаболізується в печінці. Рівні його концентрації в жирах, печінці, нирках і шкірі в 2–20 разів вищі, ніж у плазмі. Концентрація препарату в плазмі пацієнтів з нирковою недостатністю, схоже, не підвищується. Ступінь безпечності ітраконазолу при печінковій недостатності не з'ясовано.

**Показання і клінічні дослідження.** Адміністрація продуктів харчування і їжі США дозволила застосування ітраконазолу для лікування оніхомікозу, зумовленого дерматофітами в дорослих. Безпечність і віддалені наслідки застосу-

вання в дітей не з'ясовано. Однак у дітей, які при системних грибкових інфекціях приймали по 100 мг препарату на день, не виявлено жодних серйозних побічних ефектів.

Деякі клінічні вивчення включали дітей з шкірними дерматофітіями. Lopez-Gomez повідомив про результати подвійно-сліпого порівняння ефективності ітраконазолу та гризеофульвіну в 34 дітей, уражених дерматомікозом волосистої частини голови. Діти віком до 12 років протягом 6 тижнів отримували на день по 100 мг ітраконазолу або по 500 мг гризеофульвіну. Обидва режими лікування забезпечили однакові показники вилікування (88%). У двох дітей при застосуванні гризеофульвіну виникло блювання, ітраконазол не зумовив побічних ефектів. Майже всі випадки хвороби були викликані *M. canis*, що свідчить про високу ефективність ітраконазолу при цій дерматофітії. Інші випадки були спричинені *Trichophyton mentagrophytes* і *T. tonsurans*.

Деякі інші повідомлення також свідчать про чудові результати лікування дерматомікозу волосистої частини голови в дітей. У відкритому вивченні 3 дітей віком до 12 років з непереносимістю або неефективністю гризеофульвіну при інфікуванні *T. tonsurans* волосистої частини голови всі пацієнти після 30 днів лікування ітраконазолом (100 мг на день) досягли мікологічного або клінічного вилікування без жодних побічних ефектів. Legendre зробив огляд результатів лікування ітраконазолом 50 пацієнтів (дані 7 дослідників). Більшість пацієнтів були дітьми, які отримували по 100 мг препарату протягом 5 тижнів. Результати вражають: 94% пацієнтів цілком одужали або досягли суттєвого поліпшення. Побічні ефекти полягали у виникненні відчуття "втомлених ніг" (1 пацієнт) та транзиторного підвищення у сироватці рівня трансаміназ (1 пацієнт). Degreeef і DeDonesker повідомили про результати багаточасового вивчення дітей з дерматомікозом волосистої частини голови. Їх лікували ітраконазолом протягом 6 тижнів у дозі 5 мг/кг, одужання наставало у 89% випадків.

Ітраконазол є загальноприйнятим препаратом вибору при рефрактерних дерматофітіях волосистої частини голови або нігтів у дітей з неефективністю або непереносимістю гризеофульвіну. Ітраконазол виявив високу активність при *T. tonsurans* і *M. canis*. Ітраконазол також може бути препаратом першого ряду замість гризеофульвіну при оніхомікозі. Тоді його можна призначати щодня протягом 3—4 місяців або в режимі "пульс-терапії" (див. таблиці 2 і 4). При щоденному застосуванні ітраконазолу довше, ніж 8 тижнів, потрібно виконати лабораторні дослідження сироватки перед початком лікування та повторювати їх через кожні 8 тижнів аж до закінчення курсу. Обстеження повинно включати дослідження функції печінки та рівня електролітів. Треба також стежити, чи не з'являються симптоми гепатиту.

Таблиця 2.

Ітраконазол: рекомендовані добові дозування для застосування в дітей

Вага (кг)	Доза
10-20	100 мг через день
20-30	100 мг щодня
30-40	100 мг щодня або чергування доз 100 і 200 мг на день
40-50	чергування доз 100 і 200 мг на день
>50	200 мг щодня

**Побічні ефекти і взаємодія з іншими ліками.** У більш ніж 1% пацієнтів з оніхомікозом трапляються такі побічні ефекти ітраконазолу: підвищення рівня печінкових ферментів (у більш ніж 2 рази вище норми), шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, біль у животі), висипка, запаморочення, сонливість і гіпертензія. Виробник повідомив про три випадки транзиторних гепатитів під час проведення клінічних випробувань. Однак у США не описано випадків блискавичного гепатиту. Три випадки транзиторного гепатиту в дорослих хворих на оніхомікоз або бронхолегеневий аспергільоз трапилися в Нідерландах після 5–6-ти тижнів лікування ітраконазолом.

Ітраконазол може взаємодіяти з усіма призначеними одночасно з ним препаратами, які метаболізуються системою цитохрому P450 в печінці. Рівень цих ліків може суттєво зростати, що зумовлює необхідність коригувати їх дози. Абсолютно протипоказане одночасне з ітраконазолом призначення двох антигістамінних препаратів, терфенадину та астемізолу. Їх рівні в крові зростають, зумовлюючи вторинні кардіотоксичні ефекти. Також протипоказане одночасне з ітраконазолом застосування цизаприду, мідазоламу, тріазоламу, симвастатину і ловастатину внаслідок зростання їхніх концентрацій. В тих пацієнтів, які приймали одночасно ітраконазол і ловастатин, зафіксовано випадки рабдоміолізу. Рівні деяких інших препаратів, які метаболізуються цитохромом P450, також можуть зростати на тлі застосування ітраконазолу. До них належать циклоспорин, пероральні гіпоглікемічні препарати, дигоксин та варфарин. Повідомляли про зниження рівня ітраконазолу в плазмі при одночасному призначенні фенітоїну, рифампіцину, H<sub>2</sub>-блокаторів та ізоніазиду. Активні компоненти грейпфруту також відомі своєю здатністю інгібувати активність цитохрому P450 і мають потенційну здатність підвищувати рівні ітраконазолу.

**Дозування.** Дозування для педіатричних пацієнтів можна обчислювати з розрахунку 3–5 мг/кг ваги, дозу приймають раз на день разом з їжею або орієнтовно визначати на підставі маси тіла, збільшуючи дозу на 100 мг (див. табл. 2). Ітраконазол у суспензії тепер випускають для лікування кандидозного езофагіту в дорослих. Ця форма містить цукор сорбітол, який погано всмоктується і може зумовлювати в дітей виражену діарею.

Режим “пульс-терапії” в дорослих з оніхомікозом (по 400 мг на день протягом перших 7 днів місяця) зумовив клінічне одужання аж у 93% пацієнтів. “Ппульс-терапію” для лікування оніхомікозу в дітей не вивчали, однак аналогічне педіатричне дозування мало б складати 5 мг/кг/день протягом 7 перших днів місяця упродовж 3–4 місяців.

### **ФЛЮКОНАЗОЛ\***

Флюконазол є тріазольним протигрибковим препаратом, наявним у системній формі; він інгібує утворення ергостеролу і є залежним від системи ензимів P450. Флюконазол дозволено для застосування в дітей з орофарингеальним і езофагальним кандидозами та дисемінованими *Candida*-інфекціями. Він також схвалений для лікування вагінального кандидозу за допомогою однократного прийому. Нині його не рекомендують для лікування дорослих з оніхомікозом. Наявні тепер для педіатричного застосування дві рідкі форми препарату полегшують дозування у цієї групи пацієнтів.

**Фармакологія.** На відміну від ітраконазолу, флюконазол є гідрофільним і накопичується насамперед у рідинах організму. Однак пролонговане його засто-

\* Оригінальна розробка компанії Пфайзер. В Україні препарат зареєстровано під назвою Дифлюкан.

сування зумовлює високі рівні у шкірі та кератині. Флюконазол зв'язується з кератином, і це спричинює тривале підвищення рівня препарату в тканинах навіть через кілька місяців після його відміни. Флюконазол, так само як ітраконазол, поширюється на нігтьову пластинку через нігтьове ложе і проникає в нігтьову матрицю.

Препарат можна приймати разом з їжею або натще, підвищення рівня рН у шлунку не впливає на його всмоктування. Виводиться флюконазол головним чином нирками, для пацієнтів з нирковою недостатністю потрібно коригувати дози. Спектр активності є вузьким, ніж в ітраконазолу, хоча дослідження на тваринах засвідчили високу ефективність щодо *M. canis*, *T. rubrum* і *T. mentagrophytes*.

**Клінічні дослідження.** Нещодавно оприлюднено результати вивчення застосування флюконазолу в дітей з дерматофітіями. У відкритому дослідженні 41 дитини з *trinea capitis*, спричиненої *Trichophyton tonsurans*, пацієнти отримували 20-денний курс препарату по 1,5, 3 або 6 мг/кг/день. Найліпший результат (89% вилікування) отримано в групі високого дозування (6 мг/кг/день). Не зафіксовано суттєвих побічних ефектів. Ці дані свідчать, що короткий пероральний курс лікування флюконазолом може бути доброю терапевтичною альтернативою при дерматофітії волосистої частини голови, зумовленій *Trichophyton tonsurans*.

Двох дорослих осіб з оніхомікозом, спричиненим *T. rubrum* і який був рефрактерним до гризеофульвіну, успішно вилікували флюконазолом. В Європі 20-денний курс лікування флюконазолом позбавив дорослого пацієнта керіону (глибокої нагноєної трихофітії), зумовленого *T. mentagrophytes*. Тижнева “пульс-терапія” забезпечила одужання через місяць у 70–95% дорослих пацієнтів з дерматомикозом тіла, пахвинно-промежної ділянки та стоп.

**Побічні ефекти ліків.** У педіатричних клінічних дослідженнях флюконазолу для лікування кандидозів у США та Європі загальна частота побічних ефектів у дітей віком до 18 років склала 13%.

Найчастіше траплялися такі побічні ефекти: блювання (5%), біль у животі (3%), нудота (2%) та діарея (2%). Лікування перервали внаслідок клінічних побічних ефектів 2,3% пацієнтів, а внаслідок підвищення показників печінкової функції (трансамінази і лужна фосфатаза) — 1,4%.

Прийом флюконазолу в рідкісних випадках супроводжувався виникненнями фатальної гепатотоксичності, особливо в пацієнтів із важкими супутніми захворюваннями.

Прийом флюконазолу може зумовлювати випадки взаємодії ліків. Рифампіцин може суттєво знижувати рівні флюконазолу, тоді як гідрохлоротіазид може їх підвищувати. Сам флюконазол може підвищувати рівні варфарину, фенітоїну, циклоспорину, сульфонілсечовини та терфенадину.

**Дозування.** Рекомендоване дозування при системному кандидозі складає 3–6 мг/кг ваги шляхом одноразового прийому. Суспензії виготовляють у формах по 10 і 40 мг/мл, а таблетки — по 50, 100, 150 і 200 мг. Оптимальне дозування для дітей з дерматофітіями повинно, очевидно, складати 6 мг/кг/день (табл. 3). “Ппульс-терапія” протягом першого тижня місяця може бути найліпшим режимом для пролонгованого лікування оніхомікозу. Рекомендована тривалість лікування дерматофітії в дорослих складає 4–6 тижнів при ураженні волосистої частини голови; 2–4 тижні — тіла та стоп; 4 місяці — нігтів на руках і 6 місяців — нігтів на ногах.

Таблиця 3.  
Тербінафін:  
рекомендовані добові  
дозування в педіатрії

Вага, кг	Доза
< 20	62,5 мг
20-40	125 мг
> 40	250 мг
> 50	200 мг щодня

## ТЕРБІНАФІН

Крем з тербінафіном (*Lamisil*) уже впродовж кількох років доступний у США для лікування дерматофітій шкіри. Тербінафін є аліламіновим протигрибковим препаратом. Механізм дії полягає в інгібуванні скваленової епоксидази — ензиму, який необхідний для синтезу клітинної мембрани грибка. Вважають, що накопичення сквалену діє токсично на клітини, і це визначає фунгіцидну активність тербінафіну. Порівняно з іншими протигрибковими препаратами місцевої дії, час до появи клінічного ефекту і, отже, тривалість лікування можуть скорочуватися.

**Фармакологія.** Крем з тербінафіном засвідчив активність проти таких дерматофітів: *E. floccosum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* і *M. Canis*. Ступінь безпечності місцевої форми тербінафіну для дітей віком до 12 років не встановлено. До 9% застосованого місцево препарату виявляють у плазмі та сечі. Системне всмоктування є найвищим у малих дітей, яким препарат наносили на велику площу тіла або під пелюшку.

**Показання та клінічні дослідження.** Даних про вивчення ефективності у дітей крему з тербінафіном, як і про більшість місцевих медикаментів, немає. Однак клінічні дослідження у дорослих забезпечили багатообіцяючі дані щодо безпечності та ефективності. У великому багаточетровому дослідженні

Таблиця 4.  
Застосування протигрибкових препаратів у педіатрії

Препарат	Показання	Дозування, курс
Ітраконазол (див. також табл. 2)	Дерматомікоз волосистої частини голови	3-5 мг/кг щодня протягом 4 тижнів
	Онїхомікоз	5 мг/кг щодня протягом 1 тижня на місяць упродовж 3-4 місяців
Флюконазол	Дерматомікоз волосистої частини голови	6 мг/кг щодня протягом 3-6 тижнів
Тербінафін для місцевого застосування	Дерматомікоз стоп	Двічі на день протягом 2-4 тижнів
	Дерматомікоз тіла	Раз на день протягом 2-4 тижнів
Тербінафін для системного застосування	Дерматомікоз волосистої частини голови	Щодня протягом 4-6 тижнів (див. таблицю 3)
	Онїхомікоз	Щодня протягом 6 тижнів (ураження нігтів на руках) або 12 тижнів (ураження нігтів на ногах) (див. табли- цю 3)

При курсах тривалістю > 8 тижнів призначають такі лабораторні аналізи: ітраконазол, флюконазол — електроліти, показники печінкової функції; тербінафін — загальний аналіз крові, показники печінкової функції.

193 дорослих з дерматомікозом стоп порівняли результати 1- і 4-тижневого курсів лікування клотримазолом (двічі на день) та тербінафіном (двічі на день). Мікологічне одужання настало у 81% після 1 тижня і в 85% — після 4 тижнів лікування тербінафіном порівняно з 30% і 68%, відповідно, при застосуванні клотримазолу. Zaias досягнув вилікування у 83% пацієнтів з дерматомікозом тіла та пахових складок через 3 тижні після однотижневого курсу терапії кремом з тербінафіном (один раз на добу).

Відносно висока гуртова ціна 30-грамового тюбика (48,6\$) і брак досвіду застосування в дітей ставить крем з тербінафіном у категорію резерву для випадків резистентного дерматомікозу тіла та стоп.

**Побічні ефекти.** Побічні ефекти при застосуванні місцевих форм трапляються у менш ніж 3% пацієнтів і включають подразнення, свербіж, пекучі відчуття та сухість шкіри.

**Дозування.** Тербінафіновий крем випускають у вигляді 1% крему в 15- і 30-грамових тюбиках. Курс лікування триває 1—2 тижні при дерматофітії тіла (застосування один раз на день) і 2—4 тижні при дерматофітії стоп (ліпше призначити 2 рази на день). Крем треба накладати доти, поки ознаки хвороби цілком не зникнуть.

(закінчення в наступному числі журналу)