

Нежелательные явления, наблюдаемые при использовании современных противогрибковых препаратов в лечении инвазивных микозов

Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова

Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Ирина Николаевна Петухова irinapet@list.ru

В работе дана характеристика нежелательных явлений (НЯ) при применении современных антимикотиков по системам органов, произведено сравнение частоты их возникновения между различными препаратами и группами препаратов. Приведены примеры несовместимости антимикотиков с препаратами других фармакологических групп. Учет НЯ и совместимости препаратов позволит практически врачу предотвратить возможные осложнения и своевременно их купировать в случае их возникновения.

Ключевые слова: амфотерицин В, азолы, эхинокандины, нежелательные явления

Adverse events of modern antifungal drugs during treatment of invasive fungal infections

N.V. Dmitrieva, I.N. Petukhova

Laboratory for Microbiologic Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Characteristics of adverse events of modern antimycotics by organ systems and comparative frequency between different medicines and their groups are presented. The examples of incompatibility of antifungal drugs with other pharmacological groups are discussed. Records of adverse events and drug compatibility will allow the practitioner to prevent and timely cure possible complications, should they arise.

Key words: amphotericin B, azoles, echinocandins, adverse events

Увеличение числа иммунокомпрометированных больных и использование интенсивных режимов цитостатической терапии, применение антибиотиков широкого спектра действия и кортикостероидов способствуют увеличению числа инвазивных микозов. Для их лечения используют лекарственные средства (ЛС), различные по происхождению, спектру противогрибковой активности, показаниям к применению, способам назначения, эффективности и безопасности.

Знание побочных эффектов назначаемых пациенту препаратов, а также их совместимости при одновременном назначении с цитостатиками, иммунодепрессантами и другими ЛС является абсолютно необходимым, особенно при лечении тяжелых больных.

При анализе литературы отмечается вариабельность данных, обусловленная: 1) различиями в наименовании осложнений (побочное действие (ПД), нежелательная лекарственная реакция, нежелательное явление (НЯ)); 2) недостаточным количеством клинических исследований, напрямую сравнивающих тот или иной антимикотик; 3) выполнением клинических исследований в разное время, у разного по тяжести основного и грибкового заболевания контингента больных; 4) расхождением в пороговых критериях при определении той или иной токсичности со стороны лабораторных показателей (в 1,5 или 2, или 3 раза выше верхней границы нормы) в разных исследованиях;

5) различным пороговым процентом осложнений, выше которого они указаны в литературном источнике (> 1 %, > 2 %, > 5 % и т. д.). И конечно, клинические испытания не всегда отражают то, что имеет место на практике, а сообщения о постмаркетинговом опыте применения препарата достаточно редки, и их также невозможно сравнить с данными клинических исследований.

В отличие от нежелательных лекарственных реакций и ПД препарата, которые с большой долей вероятности связаны с введением ЛС, в литературе также оперируют понятием «нежелательные явления, или НЯ», которое включает все неблагоприятные изменения в состоянии здоровья пациента, возникшие на фоне введения препарата, независимо от причинной связи с его применением. Таким образом, понятие «нежелательные явления» заведомо шире понятий «нежелательные лекарственные реакции» и «побочные действия» [1].

В большинстве случаев при распределении НЯ по частоте их встречаемости используют либо процентные показатели, либо понятия «очень часто» (> 10 %), «часто» (1–10 %), «редко» (0,1–1 %) и «очень редко» (< 0,1 %). При этом обращает на себя внимание, что показатель выше 10 % («очень часто») не детализирован, хотя на самом деле частота НЯ, к примеру, равная 11 %, 31 % или 51 %, совсем не одно и то же.

Частота регистрации НЯ в значительной степени зависит от исходной тяжести состояния пациентов и другой, проводимой одновременно с антимикотиками, терапии. Прямые сравнительные исследования отдельных антимикотиков являются единичными и не дают полного представления о большей или меньшей токсичности того или иного препарата по сравнению с другими ЛС. Кроме того, исследования разных антимикотиков проводились в разное время по мере их синтеза у различного контингента больных, диагнозы которых варьировали от кандидоза пищевода или кандидоза влагалища до глубоких микозов, развившихся после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

В данной статье мы представляем анализ НЯ, возникших при лечении антимикотиками и зарегистрированных в крупнейшей независимой информационной базе по лекарственным препаратам www.drugs.com. Ниже будут представлены данные по антимикотикам, используемым для лечения системных микозов, которые в соответствии с химическим строением подразделяются на 3 основных группы.

1. **Полиены** — амфотерицин В дезоксихолат и его липид-ассоциированные формы: липосомальный амфотерицин В (в России не доступен), липидный комплекс амфотерицина В (Амфолип) и коллоидная дисперсия амфотерицина В (Амфоцил).

2. **Азолы** — флуконазол (Дифлюкан и многочисленные генерики), итраконазол (Орунгал), вориконазол (Вифенд), позаконазол (Ноксифил) и изавуконазол (пока в России не доступен).

3. **Эхинокандины** — каспофунгин (Кансидас), микафунгин (Микамин), анидулафунгин (Эраксис).

Полиены

Механизм действия полиенов заключается в связывании с эргостеролом цитоплазматической мембраны грибов, выходом внутриклеточных компонентов во внеклеточное пространство и лизисе грибов.

Амфотерицин В дезоксихолат

По данным www.drugs.com, парентеральное введение амфотерицина В дезоксихолата (ABD) характеризуется выраженными **инфузионными реакциями** (лихорадка — 58 %, озноб — 77–90 %, одышка — 29 %, гипотония — 22 %), а также признаками **почечной недостаточности** (до 63 %), включая повышение креатинина — 49 %, периферические отеки — 17 %, протеинурию, азотемию, гипоиозостенурию, гиперкальциурию. Нарушение почечной функции связано с дозозависимым уменьшением гломерулярной фильтрации в результате прямого сосудосуживающего эффекта на афферентные почечные артерии и уменьшения тубулярного кровотока. В редких случаях развивается тубулярный ацидоз почек, нефрокальциноз и тубулярный некроз. **Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)** НЯ проявлялись в виде тошноты (40 %), рвоты

(44 %), боли в эпигастрии (22 %), диареи (30 %). Имели место сообщения о развитии геморрагического гастроэнтерита, мелены, а при интраперитонеальном введении наблюдали воспаление брюшины. **Печеночная токсичность** проявлялась в виде повышения билирубина (19 %), желтухи (> 5 %), а также повышения активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамат-транспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ). **Метаболические нарушения** включали гипокалиемию (51 %), гипомагниемию, ацидоз, гипокальциемию (21 %), гиперкалиемию. Наблюдавшиеся **со стороны системы кроветворения** НЯ нередко могли быть обусловлены основным онкогематологическим заболеванием и противоопухолевым лечением, тем не менее на фоне введения ABD были зарегистрированы: анемия (13–48 %, обычно обратимая нормохромная нормоцитарная анемия), лейкопения (17 %), тромбоцитопения (13 %), коагулопатия. **Со стороны нервной системы** пациенты изредка (< 1 %) жаловались на головную боль и преходящее головокружение (вертиго). Наблюдались периферическая полинейропатия, энцефалопатия. При интратекальном введении препарата имели место случаи развития судорог, парестезии, химический менингит. **Со стороны органов чувств** изредка (< 1 %) наблюдались нечеткость зрения, диплопия, потеря слуха, шум в ушах. **Со стороны сердечно-сосудистой системы** (частота НЯ не указана) врачи наблюдали артериальную гипертензию или гипотензию, тахикардию, аритмию, фибрилляцию желудочков, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), транзиторную асистолию, остановку сердца, шок, сердечную недостаточность, отек легких. **Со стороны дыхательной системы** изредка (< 1 %) имели место тахипноэ, гипоксемия, острый респираторный дистресс-синдром взрослых (ОРДСВ), облитерирующий бронхиолит. **Аллергические реакции** (частота НЯ не указана) проявлялись крапивницей, зудом, отеком Квинке, бронхоспазмом (при ингаляционном применении), макулопапулезной сыпью, аллергическим контактным дерматитом (при наружном применении). Имеются отдельные сообщения о развитии аллергического пневмонита, аллергического миокардита, острого генерализованного экзантематозного пустулеза. **Со стороны опорно-двигательного аппарата** пациенты отмечали боли в костях (12 %), миалгии, артралгии. **Местные реакции** (частота НЯ не указана) включали боли в месте инъекции, флебит, тромбофлебит (при в/в введении), першение в горле, кашель, насморк (при ингаляционном применении).

В силу вышесказанного ABD снискал славу самого токсичного антимикотика. Поэтому в настоящее время он ограниченно используется в зарубежных странах и исключен из ряда международных рекомендаций.

При применении липид-ассоциированных форм амфотерицина В характерные для ABD НЯ встречаются реже [2, 3, 6].

Липидный комплекс амфотерицина В

Липидный комплекс амфотерицина В (ABLC) имеет значительно меньшее количество побочных реакций, несмотря на использование более высоких суточных доз (в 6 раз выше дозы ABD). Частота **инфузионных реакций** (лихорадка — 15 %, озноб — 15 %) была в несколько раз реже по сравнению с ABD (15 % против 22–90 %). Симптомы обычно развивались через 1–2 ч от начала инфузии ABLC и наблюдались при введении первых доз препарата. Изредка имели место сообщения о возникновении болей в нижней части спины через несколько минут после начала инфузии. **Почечная токсичность** в виде почечной недостаточности (5 %), повышения креатинина и азота мочевины крови, изредка олигоурии, ацидоза канальцев почек, и в суммарном исчислении все равно была в несколько раз ниже таковых при применении ABD (14 % против 63 %). **Со стороны ЖКТ** НЯ проявлялись в виде тошноты, рвоты, диареи у 5–8 % больных. Изредка имели место кровотечения из ЖКТ, абдоминальные боли, диспепсия, снижение аппетита, уменьшение веса. При этом ЖКТ-расстройства при применении ABLC наблюдались в 3–5 раз реже по сравнению с ABD и в 2–2,5 раза реже, чем при использовании эхинокандинов. **Печеночная токсичность** сообщалась нечасто. Были зарегистрированы печеночная недостаточность, желтуха, гепатит, повышение АСТ, АЛТ, ЩФ. **Гепатотоксичность** ABLC и ABD была сравнима, при этом повышение трансаминаз и ЩФ при использовании полиенов было ниже, чем при применении вориконазола, а частота гипербилирубинемии была сопоставима. Как правило, при увеличении дозы ABLC прогрессивного ухудшения показателей функции печени не наступает. **Метаболические нарушения** возникали существенно реже, чем при применении ABD. Гипокалиемия (16 %) и гипомagneмизм обычно сопровождали обусловленную амфотерицином В нефротоксичность. Гипокалиемия возникала в 3 раза реже, чем при применении ABD (16 % против 51 %) и была сопоставима с таковой при применении эхинокандинов. Также имела место гипокальциемия. Наблюдавшиеся **со стороны системы кроветворения** НЯ были представлены тромбоцитопенией, лейкопенией, анемией, реже — нарушениями коагуляции. Они не превышали 5 % в сравнении с 13–48 % при использовании ABD. НЯ **со стороны нервной системы** сообщались редко и включали головную боль (4 %), еще реже — судороги, периферическую нейропатию. **Со стороны органов чувств** изредка наблюдались нечеткость зрения, диплопия, потеря слуха, шум в ушах, вертиго. **Сердечно-сосудистые нарушения** включали гипотензию у 6–8 % больных, а также гипертензию, сердечную недостаточность, кардиомиопатию, аритмии, остановку сердца, фибрилляцию желудочков (редко). **Со стороны дыхательной системы** изредка отмечались одышка, дыхательная недостаточность. **Аллергические реакции** (частота НЯ не указана) были представлены бронхо-

спазмом, анафилактоидными реакциями. Имеются отдельные сообщения о развитии мультиформной эритемы. **Кожные реакции** включали макулопапулезную сыпь, зуд и эксфолиативный дерматит. У больного, одновременно с ABLC получавшего имипенем + циластатин, наблюдалась экзантема. **Со стороны опорно-двигательного аппарата** имели место отдельные сообщения о развитии генерализованной боли в костях, суставах или мышцах. **Местные реакции** (частота НЯ не указана) включали тромбофлебит, воспаление и боли в месте инъекции.

Низкая частота инфузионных реакций при введении ABLC выгодно отличает его от **коллоидно-дисперсной формы амфотерицина В (ABCD)**, которая более часто вызывает лихорадку и острые инфузионные реакции практически с той же частотой, что и ABD, несмотря на то, что нефротоксичность при применении ABCD в 2 раза ниже, чем при использовании ABD и составляет 25 % против 49 % [8].

Сравнение НЯ, наблюдавшихся при применении препаратов из группы полиенов, представлено в табл. 1.

Таблица 1. Полиены: сравнение НЯ по органам и группам органов (по материалам www.drugs.com)

Органы и системы органов	ABD	ABLC
Инфузионные реакции	22–90 %	15 %
ЖКТ	22–44 %	5–8 %
Печень	5–19 %	+
Мочевыделительная система	до 63 %	5–14 %
Нервная система	+	до 4 %
Психика	н. д.	н. д.
Органы кроветворения (лабораторные данные)	13–48 %	< 5 %
Сердечно-сосудистая система	+	6–8 %
Метаболизм (лабораторные данные)	21–51 %	16 %
Дыхательная система	< 1 %	+
Органы зрения	< 1 %	+

«+» — НЯ были зарегистрированы, но процент не указан; н. д. — нет данных. P.S. Следует учитывать, что исследования антимикотиков проводились в разное время по мере их синтеза у различного контингента больных.

Азолы

Это наиболее многочисленная группа синтетических противогрибковых средств. Противогрибковое действие азолов, как и полиеновых антибиотиков, связано с нарушением целостности мембраны клетки гриба, но механизм нарушения синтеза эргостерола у них другой.

Флуконазол

Одним из ранних препаратов из группы азолов является флуконазол, считающийся одним из наименее токсичных и до сих пор наиболее широко используемых антимикотиков. НЯ, возникающие на фоне его приема, характерны для всей группы азолов, однако возникают достаточно редко. Наиболее часто встречались: головная боль (13 %), тошнота (7 %), боли в животе (6 %), диарея (3 %). В постмаркетинговом периоде изредка регистрировались отек Квинке и анафилактические реакции. По данным www.drugs.com, помимо вышеперечисленных НЯ при применении флуконазола **со стороны ЖКТ** регистрировались метеоризм, рвота (1,7 %), диспепсия (1 %), извращение вкуса (1 %), сухость во рту. Изредка отмечалось нарушение функции **печени** различной степени выраженности (желтуха, гипербилирубинемия, холестаз, повышение активности трансаминаз (1 %) и ЩФ, гепатит, а также гепатоцеллюлярный некроз, в том числе с летальным исходом). **Со стороны нервной системы**, помимо головной боли, изредка наблюдали головокружение, судороги, дизестезии, бессонницу, парестезии, сонливость, тремор и вертиго. **Со стороны органов кроветворения** изредка регистрировали анемию, лейкопению, нейтропению, агранулоцитоз, тромбоцитопению. **Метаболические нарушения** включали гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, гипокалиемию (частота не сообщается). **Аллергические реакции** включали кожную сыпь, изредка — мультиформную экссудативную эритему (в том числе синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактоидные реакции (в том числе ангионевротический отек, крапивница, зуд кожи). **Со стороны сердечно-сосудистой системы** отмечалось увеличение продолжительности интервала QT, сердцебиения, желудочковая тахикардия типа «пируэт». Со стороны **опорно-двигательного аппарата** отмечались боли в спине и артралгии/миалгии. Описаны отдельные случаи развития НЯ со стороны **почек** по типу почечной недостаточности. Что касается **прочих НЯ**, то в редких случаях отмечались лихорадка, астения, утомляемость и недомогание.

В целом при анализе 697 пациентов, получавших лечение флуконазолом, прекращение терапии из-за НЯ потребовалось лишь в 2,2 % случаев (табл. 2).

Итраконазол

Среди 15 000 пациентов (большинство из которых имели грибковое поражение кожи/ногтей), получавших итраконазол сроком ≤ 4 нед, побочные эффекты возникали примерно у 7 % больных, при лечении более 1 мес — у 18 % больных. Для итраконазола характерно множество НЯ, однако частота каждого из них не превышала 11 %. Так как препарат применяется перорально, наиболее частыми являются осложнения со стороны ЖКТ. Согласно материалам с сайта www.drugs.com, среди пациентов, получавших итраконазол, **об-**

Таблица 2. Риск преждевременного прекращения лечения антимикотиками из-за развития побочных эффектов [10]

Препарат	Количество исследований	Суммарное число больных	Риск прекращения терапии (ДИ 95 %)
ABD	41	4775	13,4 % (8,9–17,8)
Итраконазол	3	293	18,8 % (14,3–23,2)
Флуконазол	10	697	2,2 % (0–4,6)
Вориконазол	3	881	9,5 % (2,3–16,8)
Анидула-фунгин	4	251	8,4 % (3,6–13,1)
Каспофунгин	5	1075	3,8 % (2,7–5,0)
Микафунгин	3	666	3,6 % (2,2–5,0)

щие реакции включали лихорадку (7 %), усталость (3 %), утомляемость, слабость, недомогание (3 %), астению (2 %), озноб (< 2 %). **Со стороны ЖКТ** очень частыми НЯ были тошнота (11 %), диарея (11 %), частыми — рвота (7 %), боли в животе (6 %), диспепсия (4 %), метеоризм (4 %), гингивит/стоматит (3 %/3 %), запоры (3 %), гастрит/гастроэнтерит (2 %/2 %), повышение аппетита (2 %), извращение вкуса (< 2 %). Редким наблюдением (< 1 %) был панкреатит. **Со стороны печени** отмечалось повышение билирубина (6 %), повышение активности АЛТ (3 %), АСТ (2 %), ЩФ (2 %), ГГТП (1–2 %), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (2 %). У 3 % больных сообщалось о нарушении функции печени, у 2 % — желтуха, у < 2 % — гепатит. Очень редко (< 0,1 %) наблюдалась печеночная недостаточность, гепатоспленомегалия, холестаз/холестатический гепатит. В единичных случаях печеночная недостаточность повлекла за собой летальный исход. При этом у больных не было отмечено какого-либо серьезного заболевания, в том числе связанного с патологией печени. Поэтому при появлении в процессе лечения симптомов, связанных с нарушением функции печени, лечение итраконазолом должно быть прекращено. Продолжение терапии возможно лишь после нормализации соответствующих показателей и только в том случае, если ожидаемая польза от введения ЛС превышает риск. **Со стороны почек** часто (1–10 %) наблюдались повышение креатинина (3 %), азотемия (1 %), альбуминурия (< 2 %), гематурия (< 2 %). Изредка (< 1 %) регистрировали почечную недостаточность, очень редко (< 0,1 %) — интерстициальный нефрит, ацидоз почечных канальцев, поллакиурию. На фоне лечения итраконазолом также было описано развитие цистита (3 %), инфекции мочевыводящих путей (3 %), бактериурии (1,4 %), однако эти НЯ возникли на фоне введения препарата и не имели прямой связи с приемом итраконазола. **Метаболические нарушения** включали гипертриглицеридемию (11 %), гипокалиемию (9 %), гипомагниемию (1–2 %), гипофосфатемию (1–2 %),

гипокальциемию (1 %), обезвоживание (< 2 %), гипергидратацию (1 %), снижение веса (< 2 %), редко (< 1 %) — гипергликемию. Гипокалиемию послужила причиной прекращения терапии у 2 % больных. **Со стороны системы кроветворения** часто (1–10 %) наблюдалась нейтропения; редко (< 1 %) — тромбоцитопения, лейкопения, анемия, эозинофилия, лимфаденопатия; очень редко (< 0,1 %) — гемолитико-уремический синдром, тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, кровотечения. **Со стороны нервной системы** часто (1–10 %) встречались головная боль (10 %), парестезии, головокружение (1–4 %), сонливость (1 %), бессонница (< 2 %), тремор (1–2 %). Редко (< 1 %) имели место судороги, гипестезия; очень редко (< 0,1 %) — обмороки, энцефалопатия, периферическая нейропатия, спутанность сознания. Головная боль и головокружение в 2–4 % случаев явились причиной прекращения терапии. **Психические нарушения** проявлялись в виде депрессии (до 3 %), тревоги (3 %) и патологических сновидений (2 %). Один из пациентов пожилого возраста испытывал зрительные галлюцинации. **Со стороны органов чувств** наблюдали снижение слуха, тугоухость (3,3 %), звон в ушах (< 2 %), нечеткость зрения (< 2 %); очень редко (< 0,1 %) имели место диплопия, дефект полей зрения (скотома). Преходящая или длительная потеря слуха наблюдалась у пациентов, получающих лечение итраконазолом, в частности, одновременно с хинидином. Назначение одновременно этих 2 ЛС противопоказано! В любом случае при возникновении потери слуха лечение итраконазолом должно быть прекращено.

Со стороны эндокринной системы имела место надпочечниковая недостаточность (< 2 %), снижение уровня гонадотропинов, **со стороны половой системы** — гинекомастия (2 %), снижение либидо (2 %), приливы (< 2 %), редко (< 1 %) — нарушения менструального цикла, эректильная дисфункция, очень редко (< 0,1 %) болезненность молочных желез, в том числе у мужчин. **Со стороны сердечно-сосудистой системы** наблюдали гипертензию (3,2 %), изменения на ЭКГ (1,4 %), гипотензию (1 %), васкулит (1 %), тахикардию (1 %), брадикардию (1 %), редко (< 1 %) — желудочковую экстрасистолию, сердечную недостаточность. Развитие устойчивой гипертензии явилось причиной прекращения терапии итраконазолом у 3 % больных. Угрожающая жизни тяжелая аритмия и/или внезапная смерть отмечены у пациентов, которым одновременно с итраконазолом назначали цизаприд, пимозид, метадон, левацетилметадол или хинидин. **Со стороны дыхательной системы** среди НЯ были зарегистрированы ринит (9 %), кашель (4 %), одышка (2 %), легочная инфильтрация (1–2 %), очень редко (< 0,1 %) наблюдались легочная гипертензия, интерстициальная пневмония, пневмонит, отек легких. Описанные при применении итраконазола инфекции верхних дыхательных путей (8 %), синусит (7 %), пневмония (2 %), фарингит (1 %), по-видимому, не были связаны с са-

мым препаратом, а лишь возникли на фоне его введения. **Со стороны опорно-двигательного аппарата** пациенты отмечали боли в мышцах (до 3 %), бурсит (3 %), боли в грудной клетке (3 %), боль в спине (1,2 %), а также артралгии и миалгии. **Кожные и аллергические реакции** в виде сыпи (9 %) и зуда (5 %) возникали часто и в 3–9 % случаев послужили причиной прекращения терапии. Сыпь была эритематозной, крайне редко — везикулезной. В постмаркетинговых исследованиях также наблюдались повышенное потоотделение — до 3 %, поражения кожи — 2,3 %, редко (< 1 %) — алоpecia, крапивница, анафилактические реакции, очень редко — токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса—Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит, аллергический васкулит, эритема, фотосенсибилизация. Среди **прочих НЯ** отмечали периферические отеки (4 %), боли (3 %), очень редко — отек языка и отек лица.

Несмотря на невысокую частоту НЯ, развивающихся при применении итраконазола, следует иметь в виду то, что данный препарат занимает одно из первых мест среди антимикотиков по частоте прекращения лечения в связи с развитием побочных эффектов (18,8 %) (см. табл. 1). Клиницисту следует внимательно изучить лекарственные взаимодействия данного ЛС и осторожно подходить к назначению этого препарата больным с сопутствующими заболеваниями сердца, почек и печени.

Вориконазол

Вориконазол является одним из наиболее часто применяемых современных антимикотиков, позиционируемых в качестве первой линии лечения аспергиллеза. Вориконазол можно применять как парентерально, так и внутрь, что весьма удобно для врачей и пациентов и финансово выгодно, несмотря на высокую общую стоимость лечения. Поэтому ряд клиницистов предпочитает применять его в первой линии лечения кандидозных инфекций или широко использовать для профилактики грибковых инфекций, вопреки существующим международным и национальным рекомендациям и здравому смыслу (возможная перекрестная резистентность с флуконазолом).

Ожидаемыми и наиболее частыми побочными явлениями при применении вориконазола являются гепатотоксичность, нарушение зрения, фотосенсибилизация и появление сыпи на коже. Именно они наиболее часто приводили к прекращению терапии вориконазолом [4].

При анализе НЯ при применении вориконазола (www.drugs.com) отмечали развитие **общих** (лихорадка — 6,2 %, озноб — 4,1 %, астения) и **инфузионных реакций** (по типу анафилактоидных) в виде приливов крови к лицу, потливости, тахикардии, стеснения в груди, одышки, обморочного состояния сразу после начала инфузии. **Со стороны органов ЖКТ** часто выяв-

ляют тошноту (до 5,4 %), рвоту (до 4,4 %). Менее чем у 2 % больных отмечались диарея, сухость во рту, анорексия, хейлит, холецистит, запоры, дуоденит, диспепсия, эзофагит, метеоризм, гастроэнтерит, гингивит, глоссит, гиперплазия десен, боли в животе, парадонтит, проктит, стоматит, нарушение вкусового восприятия. Очень редко наблюдали перфорацию кишки, мелену, рвоту с кровью, язвы пищевода, изъязвление слизистой полости рта, панкреатит, увеличение околоушной железы, язву желудка, отек языка. Многие НЯ являются осложнениями основного заболевания и/или химиотерапии и отражают тяжесть как основного, так и грибкового заболевания. **Со стороны печени** очень часто (> 10 %) отмечается повышение ЩФ (5–22,6 %), АСТ (4–20,3 %), билирубина (1,1–19,4 %), АЛТ (3–18,9 %). Также было отмечено нарушение функции печени (3,2 %), холестатическая желтуха (1,7 %), повышение ГГТП, ЛДГ (< 2 %), гепатомегалия (< 2 %), печеночная кома (< 2 %). Редко (< 1 %) и очень редко (< 0,1 %) встречаются тяжелые нарушения функции печени, включая клинический гепатит, и фульминантная печеночная недостаточность с летальным исходом. Клинически значимые нарушения со стороны печени могли быть связаны с высокой концентрацией препарата в крови или его высокой дозой [7]. **Со стороны нервной системы** частыми (1–10 %) НЯ были головная боль (3 %), головокружения (< 2 %). С частотой < 2 % были зарегистрированы спутанность сознания, тремор, парестезии, атаксия, отек головного мозга, судороги, энцефалопатия, бессонница, нейропатия, сонливость, вертиго, гиперестезия, синдром Гийена–Барре, экстрапирамидный синдром, нистагм. Среди **психических нарушений** достаточно частыми НЯ явились зрительные и слуховые галлюцинации (2,5–16,6 %) [11]. В основном зрительные галлюцинации выражались в виде появления незнакомых людей или пугающе уродливых лиц, разноцветных людей, а также летающих предметов или собственных перемещениях и полетах по больничной палате. Слуховые галлюцинации выражались в появлении шума воды, звуков музыки или звуков телерекламы. В большинстве случаев эти побочные эффекты требовали прекращения лечения, и на 3–5-е сутки галлюцинации исчезали. В 3 случаях галлюцинации сопровождались нарушением зрения. При закрытых глазах у всех больных галлюцинации усиливались. Авторы полагают, что появление галлюцинаций связано с повышенным уровнем вориконазола в плазме крови по сравнению со средним уровнем, составившим более 5 мкг/мл. Ни у одного больного, перенесшего галлюцинации, психических заболеваний выявлено не было. Другими психическими нарушениями были депрессия, тревога, ажитация, нарушение сна, деперсонализация, психоз, суицидальные мысли.

Одними из наиболее частых НЯ при лечении вориконазолом были **нарушения зрения**, которые по некоторым данным достигают 30 %. По данным

www.drugs.com, частота нарушений зрения доходила до 18,7 %, хроматопсии — до 1,2 %, светобоязни — до 2,5 %. Менее чем у 2 % были зарегистрированы нарушение аккомодации, блефарит, конъюнктивит, цветовая слепота, помутнение роговицы, боль в глазах, сухость в глазах, кератит/кератоконъюнктивит, мидриаз, куриная слепота, ретинит, склерит, увеит, сужение полей зрения, преходящие нарушения световосприятия, снижение или усиление зрительного восприятия, туман перед глазами, диплопия, глазодвигательные нарушения. Редко (< 1 %) и крайне редко (< 0,1 %) были зафиксированы кровоизлияние в сетчатку (0,2 %), а также неврит зрительного нерва, отек диска и атрофия зрительного нерва. Предполагают, что зрительные нарушения могут быть связаны с высокими концентрациями вориконазола в плазме и/или высокими дозами препарата. Механизмы, ответственные за эти побочные эффекты, не совсем ясны, вероятнее всего, они связаны с действием препарата на сетчатку глаза. В частности, при введении вориконазола в течение 28 дней здоровым лицам были отмечены изменения цветовосприятия, уменьшение амплитуды сигнала электроретинограммы и уменьшение полей зрения. После прекращения лечения через 14 дней каждый из показателей зрительной функции возвращался к исходному уровню. В основном нарушения зрения являются преходящими и полностью обратимыми, большинство из них исчезает спонтанно в течение 60 мин. При повторном применении вориконазола отмечается ослабление их выраженности. Зрительные нарушения редко требуют прекращения лечения и не приводят к каким-либо последствиям в отдаленном периоде, однако в момент их возникновения в ряде случаев отмечается чувство страха. Часто при применении вориконазола отмечаются **кожные реакции**, однако следует отметить, что во многих случаях пациенты, помимо вориконазола, одновременно принимали другие ЛС. В большинстве случаев они проявляются в виде сыпи (5,8–7 %). С частотой менее 2 % на фоне лечения вориконазолом были выявлены алопеция, контактный дерматит, дискоидная красная волчанка, экзема, эксфолиативный дерматит, фурункулез, макулопапулезная сыпь, обесцвечивание кожи, меланоз, сухость кожи, потливость. В 2 случаях отмечались буллезные поражения кожи, в 1 случае — ухудшение течения псориаза. Отмечались также серьезные кожные реакции (синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема), однако их частота не сообщалась. В большинстве случаев возникавшая сыпь была легкой и средней степени выраженности, тем не менее при появлении сыпи следует тщательно наблюдать больного, а при прогрессировании кожных изменений вориконазол целесообразно отменить.

У больных, получающих длительную терапию вориконазолом, могут развиваться кожные реакции **фотосенсибилизации**, что требует ограничения их пребывания

ния на улице в солнечную погоду. Фотосенсибилизация сопровождалась повышением транс-ретинола и 13-цис-ретинола, что, видимо, было связано с ингибированием транс-ретиноевой кислоты, что проявлялось в виде отека лица, хейлита, буллезной эритемы, эритемы, лентиги, кератоза. Поэтому во время лечения вориконазолом пациентам рекомендуют избегать воздействия прямых солнечных лучей. Также сообщалось о развитии рака кожи и меланомы у больных, имевших реакции фотосенсибилизации на фоне лечения вориконазолом. **Аллергические реакции** включали крапивницу, отек Квинке менее чем у 2 % больных, анафилактоидные реакции (во время инфузии), зуд (1,1 %), макулопапулезную сыпь (1,1 %). **Со стороны опорно-двигательного аппарата** с частотой < 2 % наблюдали артралгии, боли в костях, периостит (< 0,1 %). **Со стороны сердечно-сосудистой системы** наблюдались тахикардия (2,5 %), артериальная гипертензия (1,9 %), гипотензия (1,7 %), вазодилатация (1,5 %), а также предсердная или желудочковая аритмия, брадикардия, наджелудочковая тахикардия, атриовентрикулярная блокада, bigеминия, фибрилляция желудочков, кардиомегалия, кардиомиопатия, геморрагический/ишемический инсульт, сердечная недостаточность, эндокардит, наджелудочковая экстрасистолия, остановка сердца, инфаркт миокарда, тромбоз, флебит. Факторами риска удлинения интервала QT и фибрилляции являлись кардиотоксичная химиотерапия, кардиомиопатия, гипокалиемия и пр. Клиницистам необходимо уделять таким больным особое внимание, следует проводить мониторинг уровня электролитов, чтобы нормализовать уровень калия, кальция и магния в крови до начала терапии вориконазолом. **Со стороны дыхательной системы** были отмечены ОРДСВ, отек легких, синусит; **со стороны эндокринной системы** — недостаточность коры надпочечников, гипертиреоз, гипотиреоз. **Метаболические нарушения** включали гипокалиемию (1,6 %), гипомagneмию (1,1 %), гипогликемию и гиперхолестеринемию. **Со стороны органов кроветворения** редкими и очень редкими осложнениями были тромбоцитопения — 0,5 %, анемия (в том числе макро-, нормо- или микроцитарная, мегалобластная, апластическая) — 0,1 %, лейкопения — 0,3 %, панцитопения — 0,1 %, ДВС-синдром, лимфаденопатия, лимфангит. **Со стороны мочевыделительной системы** очень часто (> 10 %) наблюдались повышение уровня креатинина (21,4 %), менее 2 % — азотемия, снижение клиренса креатинина, гидронефроз, боли в почках, нефрит. Изредка отмечалась острая почечная недостаточность (ОПН) (до 0,4 %). Также выявлялась гематурия, альбуминурия, нефрит, некроз канальцев почек. **Местные реакции** проявлялись в виде боли, инфекции/воспаления в месте в/в введения препарата. **Прочие НЯ** включали асцит, целлюлит/флегмону, гриппоподобный синдром, болевой синдром (боли в спине, в боку, в тазовой области, загрудинная боль), артрит. Сообщалось также о развитии реакции «трансплантат

против хозяина» (РТПХ), бактериальной и грибковой суперинфекции, сепсиса, но эти НЯ, по всей видимости, возникли одновременно с введением вориконазола и не были связаны с самим препаратом.

Интересными представляются данные, полученные при применении вориконазола у экспериментальных животных. Так, исследования показали, что вориконазол в высоких дозах оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию крыс и кроликов. Поэтому в случае применения вориконазола в период беременности или при наступлении беременности в период лечения вориконазолом пациентка должна быть предупреждена о потенциальном риске для плода. Кроме того, вориконазол не следует применять при кормлении грудью, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск (выведение с грудным молоком не изучалось).

Несмотря на то что вориконазол в целом имеет профиль НЯ, подобный другим триазолам, существует ряд НЯ, характерных преимущественно для данного препарата. Наиболее частым и уникальным НЯ при применении вориконазола является нарушение зрения. И хотя этот эффект обратим, он крайне дискомфортен для пациентов. Галлюцинации являются еще одним побочным эффектом, на который клиницистам следует обратить особое внимание вследствие вероятной непредсказуемости поведенческих реакций, которые могут возникнуть у больного.

Кроме того, ни один антимикотик, кроме вориконазола, не имеет такого внушительного списка препаратов, которые с ним несовместимы. К сожалению, привести описание причин и проявлений несовместимости различных препаратов с вориконазолом в данной работе мы не имеем возможности из-за общности этой проблемы. Однако при назначении данного препарата клиницист должен обязательно подробно изучить инструкцию к препарату во избежание развития несовместимости ЛС.

Позаконазол

Позаконазол, как и итраконазол, в настоящее время имеется только в форме для перорального введения. Наиболее распространенные НЯ при применении позаконазола отмечены со стороны ЖКТ (www.drugs.com). Тем не менее очень частыми (> 10 %) были **общие реакции** при применении позаконазола: лихорадка (45 %), озноб (20 %), усталость (17 %), астения (13 %). **Со стороны ЖКТ** наблюдались диарея (до 42 %), тошнота (до 38 %), рвота (до 29 %), боли в животе (до 27 %), запор (21 %), анорексия (до 19 %), мукозиты (17 %), диспепсия (10 %), сухость во рту, извращение вкуса и метеоризм. НЯ **со стороны печени** включали повышение АСТ (4–17 %), ЩФ (3–13 %), АЛТ (11–17 %), гипербилирубинемия (5–10 %), нарушение функции печени, гепатит, гепатомегалию, желтуху. Редко (< 1 %) наблюдалось изменение сывороточных концентраций других ЛС, очень редко (< 0,1 %) — печеночная недо-

статочность, повышение ГГТП и холестаза. В большинстве случаев НЯ со стороны печени не приводили к прерыванию терапии. **Со стороны нервной системы** наблюдали головную боль (до 28 %), бессонницу (до 7 %), головокружение (11 %), парестезии (< 5 %), сонливость; редко (< 1 %) – судороги, гипестезию, тремор; очень редко (< 0,1 %) – обмороки, энцефалопатию, периферическую нейропатию. **Психические расстройства** проявлялись в виде тревожности (9 %), очень редко (< 0,1 %) наблюдались депрессии и психозы. **Со стороны органов чувств** редко (< 1 %) наблюдалась нечеткость зрительного восприятия; очень редко (< 0,1 %) – диплопия, скотома, нарушение слуха. **Со стороны мочевыделительной системы** наблюдали почечную недостаточность (< 5 %), гиперкреатининемию, очень редко (< 0,1 %) – интерстициальный нефрит. Со стороны **половой сферы** отмечались влагалищные кровотечения (10 %), дисменорея, очень редко – снижение концентрации гонадотропинов. **Метаболические нарушения** проявлялись в виде гипокалиемии (30 %), гипомagneмии (18 %), снижения веса (14 %), гипергликемии (11 %), обезвоживания (11 %). Часто наблюдалась гипокальциемия (9 %), очень редко (< 0,1 %) – тубулярный ацидоз почек. **Со стороны органов кроветворения** были зарегистрированы тромбоцитопения (29 %), анемия (25 %), нейтропения, фебрильная нейтропения (20 %, не была причинно связана с препаратом), петехии (11 %). Редко (< 1 %) отмечались проявления лимфаденопатии, гемолитико-уремического синдрома, тромбоцитопенической пурпуры, что, как правило, имело место у пациентов, одновременно получающих циклоспорин

или такролимус с целью профилактики РТПХ. Очень редко (< 0,1 %) наблюдались панцитопения, нарушение свертываемости крови, кровотечения. **Со стороны сердечно-сосудистой системы** НЯ включали артериальную гипертензию (18 %), гипотензию (14 %), тахикардию (12 %). Изредка (< 1 %) наблюдались удлинение интервала QTc/QT, отклонения на ЭКГ, сердцебиения, очень редко (< 0,01 %) – желудочковая тахикардия типа «пируэт», желудочковая тахикардия, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, снижение фракции выброса, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, внезапная смерть, остановка сердца и дыхания. **Со стороны дыхательной системы** регистрировали кашель (до 25 %), одышку (до 20 %), носовое кровотечение (14 %) и легочную тромбоэмболию (< 5 %). Наблюдения тромбоэмболии легких регистрировались, как правило, у пациентов, одновременно получавших циклоспорин или такролимус с целью профилактики РТПХ. **Со стороны опорно-двигательного аппарата** больные жаловались на миалгии (16 %), артралгии (11 %), боли в спине (10 %). **Аллергические реакции** наблюдались достаточно редко (< 5 %). С частотой < 0,1 % имело место развитие синдрома Стивенса–Джонсона. **Со стороны кожных покровов** отмечалось появление сыпи (до 19 %), зуда (11 %) и повышенное потоотделение (до 10 %), редко (< 1 %) – алоpecia; очень редко (< 0,1 %) – везикулезная сыпь. Среди **прочих НЯ** отмечались отеки ног (15 %), слабость (8 %).

В целом, позаконазол, применяющийся в профилактике и лечении системных грибковых инфекций

Таблица 3. Азолы: сравнение НЯ по органам и группам органов (www.drugs.com)

Органы и системы органов	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Позаконазол
Общие симптомы	н. д.	1–7 %	2–6 %	11–45 %
ЖКТ	3–7 %	6–11 %	2–5 %	10–42 %
Печень	+	1–6 %	2–23 %	< 1–17 %
Мочевыделительная система	+	1–3 %	2–21 %	< 5 %
Нервная система	13 %	1–10 %	< 2–3 %	< 1–28 %
Психика	н. д.	2–3 %	2–17 %	< 1–9 %
Органы кроветворения (лабораторные данные)	+	+	0,1–2,5 %	23–29 %
Сердечно-сосудистая система	+	< 2 %	< 1 %	11–29 %
Метаболизм (лабораторные данные)	+	1–11 %	1–2 %	11–30 %
Дыхательная система	+	1–9 %	+	< 5–25 %
Органы зрения	н. д.	< 2 %	19–30 %	< 1 %

«+» – НЯ были зарегистрированы, но процент не указан; н. д. – нет данных.

P.S. Следует учитывать, что исследования антимикотиков проводились в разное время по мере их синтеза у различного контингента больных, диагнозы которых варьировали от кандидоза слизистых до глубоких микозов, развившихся после ТГСК.

у достаточно тяжелого контингента больных (онкогематологические больные, пациенты после ТГСК), является относительно малотоксичным препаратом. Однако клиницистам следует помнить о возможности развития НЯ со стороны системы кроветворения.

Сравнение НЯ, наблюдавшихся при применении препаратов из группы азолов, представлено в табл. 3. Следует учитывать контингент больных, у которых изучались НЯ при применении препаратов. Так, в отличие от флуконазола и итраконазола, вориконазол и позаконазол применялись у больных системными микозами (в частности, позаконазол применяется у больных после ТГСК).

Эхинокандины

Первый препарат из этой группы (каспофунгин) был зарегистрирован в 2002 г. В 2005 г. на рынке появился микафунгин, а в 2006 г. — анидулафунгин. За прошедшие годы каспофунгин и микафунгин в мире получили более 1 млн больных каждый, анидулафунгин — 87 тыс. человек (данные программы расчета рынка IMS MIDAS). В настоящее время в России зарегистрированы все 3 эхинокандина.

Механизм действия эхинокандинов связан с блокадой синтеза (1,3)- β -D-глюкана — составного компонента клеточной стенки грибов, что приводит к нарушению ее образования. Поскольку в клетках млекопитающих (1,3)- β -D-глюкан отсутствует, эхинокандины оказывают действие только на грибковые патогены, в связи с чем их отличает хорошая переносимость и небольшое количество НЯ (обычно не требующих отмены терапии). Произвести прямое сравнение эффективности эхинокандинов затруднительно, так как контингент больных, у которых они использовались, был различным (системные микозы и кандидозный эзофагит), кроме того, микафунгин в исследованиях оценивался в 3 различных дозах (50, 100 и 150 мг), что еще более затрудняет сравнение частоты НЯ между антимикотиками.

Ограниченный опыт использования эхинокандинов в педиатрии свидетельствует о безопасности их применения, однако безопасность анидулафунгина у этой категории больных пока не установлена [5, 9].

Каспофунгин

Инфузионные реакции (приливы, повышение температуры тела (до 40 %), озноб (23 %), артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, тахикардия, одышка) наблюдаются у 35–40 % (www.drugs.com). **Общие реакции** также включают гриппоподобный синдром, недомогание, астению, утомляемость. Кроме того, в процессе лечения каспофунгином регистрировались сепсис (7 %), септический шок (14 %), бактериемия (< 5 %), мукозиты (до 6 %), что не связано с действием препарата, а обусловлено контингентом больных, у которых он применялся. **НЯ со стороны ЖКТ** включали диарею (до 27 %), рвоту (до 17 %), тош-

ноту (до 15 %) и боли в животе (до 9 %). Анорексия, вздутие живота, запоры и диспепсия были зарегистрированы менее чем у 5 % пациентов. О наблюдении панкреатита было сообщено во время постмаркетингового применения препарата. **Со стороны печени** были зарегистрированы повышение ЩФ (22 %), АЛТ (18 %), АСТ (17 %), гипербилирубинемия (13 %). Менее чем у 5 % больных возникали печеночная недостаточность, гепатомегалия, желтуха. Имели место единичные случаи клинически значимой дисфункции печени и гепатита, сообщалось о случае некроза печени в ходе постмаркетингового применения. **Метаболические нарушения** включали гипокалиемию (10–23 %), гипоальбуминемию (до 8,6 %), гипомагниемию (до 7 %), гипергликемию (6 %), гипопроотеинемию (3,1 %), гиперкальциемию (1,1 %). **НЯ со стороны кроветворения** включали анемию (до 21 %), лейкопению (до 12 %), анемию (до 11 %), эозинофилию (2,3–3,2 %), тромбоцитопению (1,5–3,1 %). Нейтропения, фебрильная нейтропения и коагулопатия были зарегистрированы менее чем у 5 % пациентов. **Со стороны сердечно-сосудистой системы** НЯ включали гипотензию (до 20 %), тахикардию (до 8 %) и артериальную гипертензию (до 6 %). Аритмия, фибрилляция предсердий, брадикардия, остановка сердца и инфаркт миокарда были зарегистрированы менее чем у 5 % пациентов. **Со стороны дыхательной системы** отмечались кашель (до 11 %), плеврит (9 %), одышка (до 9 %) и хрипы (7 %). Тахипноэ, носовое кровотечение и гипоксия были зарегистрированы менее чем у 5 % пациентов. Отек легких, ОРДСВ и инфильтраты в легких выявлялись редко. У 11 % больных была зарегистрирована пневмония, которая, по-видимому, не связана с препаратом, а возникла лишь на фоне его введения. **Со стороны нервной системы** наблюдалась головная боль (до 15 %), парестезии (1,3–3,1 %). Судороги, головокружение, сонливость и тремор были зарегистрированы менее чем у 5 % пациентов. **НЯ со стороны психики** включали беспокойство, спутанность сознания, депрессию, бессонницу менее чем у 5 % пациентов. **Со стороны мочевыделительной системы** НЯ выражались в повышении креатинина (до 11 %), азота мочевины крови (до 9 %) и почечной недостаточности (< 5 %). Повышение числа эритроцитов и лейкоцитов в моче выявлялось в 7,7–10 %, протеинурия — в 1,2–4,9 % случаев. В целом, НЯ со стороны мочевыделительной системы были зарегистрированы у 13 % больных. **Со стороны опорно-двигательного аппарата** НЯ включали миалгию (3,1 %). Артралгия, боль в спине, боль в конечностях также были зарегистрированы менее чем у 5 % пациентов. **Местные реакции** включали флебит (до 25 %), тромбоз флебита (11,3–15,7 %) и осложнения в месте введения ЛС (1,5–12 %). Боль в месте введения, зуд и отек в месте инфузии были зарегистрированы менее чем у 5 % пациентов. **Кожные реакции** включали сыпь (до 23 %), зуд (до 7 %), эритему (до 5 %), потливость (1,3 %). Петехии и крапивница были зарегистрирова-

ны менее чем у 5 % пациентов. Был зарегистрирован по меньшей мере 1 случай токсического эпидермального некролиза. При постмаркетинговых исследованиях были зарегистрированы случаи мультиформной эритемы и синдром Стивенса—Джонсона. **Реакции гиперчувствительности** включали анафилаксию и гистамин-опосредованные симптомы (сыпь, зуд, отек Квинке, бронхоспазм). **Прочие** НЯ включали отеки (11 %), гипергидратацию, приливы (< 5 %).

Микафунгин

Безопасность микафунгина оценивалась в 41 клиническом исследовании. Определенные различия в частоте НЯ отмечались в группе больных, подвергнутых ТГСК, и среди прочих больных (кандидемии, кандидозные эзофагиты). По данным www.drugs.com, **общие реакции** включали гипертермию (до 20 %), озноб (9,1 %) и утомляемость (6,4 %). У больных после ТГСК гипертермия наблюдалась в 44,9 %, утомляемость в 29,6 %, озноб в 26,4 % случаев. Описанные НЯ в виде мукозитов (14,2 %), бактериемии (8,9 %), септического шока (до 7,5 %), сепсиса (до 5,5 %) и соответствующие им значения у больных после ТГСК (мукозиты — 75,8 %; бактериемия — 15,5 %) не являются ПД препарата. **Со стороны ЖКТ** НЯ включали диарею (до 23,3 %), тошноту (до 22 %), рвоту (до 21,7 %), запоры (11,1 %), абдоминальные боли (до 9,7 %), диспепсию (5,7 %). У больных после ТГСК НЯ возникали чаще: диарея — 71,1 %, тошнота — 69,6 %, рвота — 66,1 %, запоры — 30,4 %, абдоминальные боли — 27,1 %, диспепсия — 24,5 %. Зарегистрирован случай острого панкреатита у пациента 73 лет, который получал лечение микафунгином в дозе 150 мг/сут по поводу аспергиллеза легких, а также сопутствующую терапию по поводу инфекции, вызванной *Mycobacterium avium*. После отмены всех препаратов и назначения соответствующей терапии панкреатит был купирован. **Со стороны печени** наблюдали повышение ЩФ (до 7,9 %), АСТ (до 5,6 %), АЛТ (5,4 %). Гипербилирубинемия, желтуха, нарушение функции печени и гепатомегалия были зарегистрированы во время постмаркетинговых исследований. **Метаболические нарушения** включали гипокалиемию (до 18 %), гипомагниемию (до 13,3 %), гипогликемию (до 6,9 %), гипокальциемию (6,5 %), гипонатриемию (до 6,4 %), гипергликемию (5,6 %), гипергидратацию (5 %), гиперкалиемию (до 5 %), ацидоз и гипофосфатемию. У больных после ТГСК гипомагниемия отмечалась в 50,4 %, гипокалиемия в 49,2 %, гипергидратация в 17,4 %, гипокальциемия в 16,9 %, задержка жидкости в 16,2 % и гипергликемия в 16 % случаев. **НЯ со стороны системы кроветворения** включали тромбоцитопению (до 15,4 %), нейтропению (до 14,1 %), анемию (до 9,8 %), фебрильную нейтропению (до 6,1 %), лейкопению, острый внутрисосудистый гемолиз, гемоглобинурию, гемолитическую анемию, коагулопатию, панцитопению и тромбоцитопеническую пурпуру (редко). У больных после

ТГСК нейтропения наблюдалась в 75,3 %, тромбоцитопения — в 72,2 %, фебрильная нейтропения — в 36,5 %, анемия — в 35,5 % случаев. Лейкопения, гемолитическая анемия и ДВС-синдром были зарегистрированы во время постмаркетинговых исследований. **Со стороны сердечно-сосудистой системы** НЯ включали флебиты (до 18,8 %), артериальную гипотензию (до 10 %), тахикардию (до 7,5 %), артериальную гипертензию (до 6,9 %), брадикардию (до 5 %), фибрилляцию предсердий (до 5 %), аритмию, остановку сердца, инфаркт миокарда и тромбоз глубоких вен. У больных после ТГСК тахикардия отмечалась в 24,7 %, артериальная гипертензия в 21,4 % и гипотензия в 18,6 % случаев. **Со стороны дыхательной системы** отмечались кашель (8,1 %), одышка (до 5,9 %), носовое кровотечение (5,6 %), пневмония (до 5,4 %, не связана с приемом препарата), гипоксия и легочная тромбоэмболия. Частота подобных осложнений после ТГСК составляла: кашель — 23,1 %, одышка — 12,7 % и носовое кровотечение — 11,5 %. **Со стороны нервной системы** НЯ включали головную боль (до 15,9 %), бессонницу (до 9,8 %), извращение вкуса, сонливость, головокружение, судороги, энцефалопатию, внутричерепное кровоизлияние (редко). Головная боль (42,1 %), бессонница (35,8 %), головокружение (12,9 %) были зарегистрированы у больных после ТГСК. **Психические нарушения** были представлены тревожностью (6,4 %) и бредом. У больных после ТГСК тревожность была выявлена в 22,4 %. **НЯ со стороны мочевыделительной системы** (0,4 %) включали повышение уровня азота мочевины и креатинина сыворотки крови, анурию, олигоурию, некроз почечных канальцев, гемоглобинурию и ОПН. Нарушение функции почек и ОПН были зарегистрированы также во время постмаркетинговых исследований. **Со стороны опорно-двигательного аппарата** больные отмечали боли в спине (5,4 %) и артралгии. **Аллергические реакции** включали гистамин-опосредованные симптомы, а именно сыпь, зуд, отек лица и гиперемии кожных покровов (5,9–6,1 %). Имеются единичные сообщения об анафилактических или анафилактоидных реакциях, включая шок. У больных после ТГСК аллергические реакции были зарегистрированы в 11,3–25,9 %. Синдром Стивенса—Джонсона и токсический эпидермальный некролиз были зарегистрированы во время постмаркетинговых исследований. **Местные побочные эффекты** включали реакции в месте инъекции (в том числе флебит и тромбоз флебит) и тромбоз в месте инъекции (частота не указана).

Анидулафунгин

Анидулафунгин — антимикотик из группы эхинокандинов, появившийся практически одновременно с микафунгином, однако применявшийся у значительно меньшего контингента больных. Исследования по его безопасности у детей еще продолжаются. Наиболее распространенными НЯ у пациентов с кандидемией

и другими инфекциями, вызванными *Candida spp.*, были гипокалиемия, тошнота, диарея, рвота, лихорадка и бессонница. Введение анидулафунгина было прекращено из-за побочных эффектов в 11,5 % случаев. **Общие реакции** включали гипертермию (до 18 %), периферические отеки (до 11 %), боль в груди (5 %), приливы (< 2 %), озноб (< 2 %). Бактериемия (18 %), сепсис (7 %), клостридиальная инфекция (< 2 %) совпадали по времени с лечением анидулафунгином, но не были связаны с ним. **Инфузионные реакции** (< 2 %) были гистамин-опосредованными и включали сыпь, крапивницу, гиперемию, зуд, бронхоспазм, одышку, гипотонию. Для уменьшения частоты возникновения инфузионных реакций рекомендовано, чтобы скорость инфузии анидулафунгина не превышала 1,1 мг/мин. **Со стороны ЖКТ** НЯ включали тошноту (до 24 %), диарею (до 18 %), рвоту (до 18 %), запоры (8 %), диспепсию (7 %), боли в животе (6 %). **Со стороны печени** НЯ включали повышение АЛТ и АСТ (5 %). Повышение ГГТП, билирубина, холестаза и некроз печени были зарегистрированы менее чем у 2 % пациентов. Сообщалось о случаях значительного нарушения функции печени, гепатита и печеночной недостаточности. **Метаболические нарушения** включали гипокалиемию (< 2–25 %), гипомагниемию (12 %), повышение ЩФ (12 %), гипогликемию (7 %), гипергликемию (6 %), гиперкалиемию (6 %), обезвоживание (6 %), повышение амилазы (< 2 %), повышение креатинфосфокиназы (< 2 %), повышение липазы (< 2 %), снижение калия (< 2 %), гиперкальциемию и гипернатриемию.

НЯ со стороны кроветворения включали анемию (до 9 %), лейкоцитоз (8 %), тромбоцитоз (6 %), коагулопатии (< 2 %), тромбоцитопению (< 2 %), удлинение протромбинового времени (< 2 %), нейтропению, лейкопению. **Со стороны сердечно-сосудистой системы** НЯ включали гипотензию (15 %), гипертензию (12 %), тромбоз глубоких вен (10 %), флебит и нарушения на ЭКГ. Фибрилляция предсердий, блокада пучка Гиса, синусовая аритмия, поверхностный тромбоз, удлинение интервала QT и желудочковые экстрасистолы были зарегистрированы менее чем у 2 % пациентов. **Со стороны дыхательной системы** отмечали одышку (12 %), плеврит (10 %), кашель (до 7 %), дыхательную недостаточность (6 %). Во время постмаркетинговых исследований сообщалось о случаях бронхоспазма. **Со стороны нервной системы** НЯ включали головную боль (8 %), судороги (< 2 %), головокружение (< 2 %). **Психиатрические нарушения** включали бессонницу (15 %), спутанность сознания (8 %) и депрессию (6 %). **Со стороны органов зрения** наблюдались боль в глазах и нарушение зрения менее чем у 2 % пациентов. **НЯ со стороны мочевыделительной системы** включали повышение креатинина (5 %) и мочевины (< 2 %). **НЯ со стороны опорно-двигательного аппарата** в основном характеризовались болью в спине (5 %). **Аллергические реакции** проявлялись в виде анафилактических реакций во время постмаркетинговых исследований. **Кожные реакции** включали генерализованный зуд и макулопапулезную сыпь. Эритема, повышенная потливость, крапивница и отек

Таблица 4. Эхинокандины: сравнение НЯ по органам и группам органов (www.drugs.com)

Органы и системы органов	Каспофунгин	Микафунгин*	Анидулафунгин
Общие симптомы (включая инфузионные реакции)	3–40 %	5–20 %	2–18 %
ЖКТ	9–27 %	6–23 %	6–24 %
Печень	5–22 %	5–8 %	< 2–5 %
Мочевыделительная система	5–13 %	< 1 %	< 2–5 %
Нервная система	1–15 %	10–16 %	< 2–8 %
Психика	< 5 %	6 %	6–15 %
Органы кроветворения (лабораторные данные)	2–21 %	6–15 %	< 2–9 %
Сердечно-сосудистая система	5–20 %	5–19 %	10–15 %
Метаболизм (лабораторные данные)	1–10 %	5–18 %	< 2–25 %
Дыхательная система	5–11 %	5–8 %	6–12 %
Органы зрения	н. д.	н. д.	н. д.

* — для микафунгина приведены данные по лечению больных кандидемиями, кандидозом пищевода; н. д. — нет данных.

P.S. Следует учитывать, что исследования антимикотиков проводились у различного контингента больных, диагнозы которых варьировали от кандидоза слизистых до глубоких микозов, развившихся после ТГСК.

Квинке были зарегистрированы менее чем у 2 % пациентов.

Сравнение НЯ, наблюдавшихся при применении препаратов из группы эхинокандинов, отражено в табл. 4.

В настоящее время в России для лечения инвазивных микозов используются 9 «системных» антимикотиков. Назначение противогрибковой терапии, как правило, проводится больным, находящимся в тяжелом или среднетяжелом состоянии, которое вызвано не только инвазивным грибковым заболеванием, но и, как правило, основным заболеванием, сопровождающимся той или иной степенью иммуносупрессии (онкологические, онкогематологические пациенты, больные с ожоговой травмой, больные СПИДом и пр.).

Поэтому практическому врачу в процессе комплексной терапии пациента необходимо знать НЯ всех используемых для лечения пациента лекарственных препаратов, учитывать совместимость препаратов, определять тактику дальнейшего лечения и возможность купирования возникших побочных эффектов. При равных показаниях среди противогрибковых препаратов следует выбирать наименее токсичные, а также не использовать одновременно препараты с одинаковой токсичностью, чтобы избежать усиления того или иного побочного эффекта.

ABD наиболее часто используется в нашей стране в основном из-за его дешевизны. Однако крайне высокое количество НЯ в виде инфузионных реакций (лихорадка и озноб практически у всех больных, одышка, колебания артериального давления — до 29 %), симптомов со стороны ЖКТ (рвота, диарея, боль в животе — до 44 %) и нефротоксичности (более 60 %), а также гематологической токсичности (анемия возникает почти у каждого 2-го больного), заставили западных исследователей значительно сократить показания к назначению ABD в пользу липидных его форм.

ABLC обладает теми же побочными эффектами, что и ABD, однако частота их значительно ниже. Так, общие симптомы, включая инфузионные реакции, встречались в 12–90 % случаев при использовании ABD и только в 6–15 % при применении ABLC ($p < 0,0001$). Побочные эффекты со стороны ЖКТ также значительно ($p < 0,0001$) чаще встречались при использовании ABD: 22–44 % против 5–8 %. Гепатотоксичность обоих препаратов в целом была одинакова, а гематологическая токсичность, представленная анемией и лейкопенией, так же как и нефротоксичность, была более выражена у ABD — 13–48 % против 5 % и 5–63 % против 5–14 % соответственно, что позволяет использовать ABLC в более высоких дозах.

Флуконазол — достаточно старый препарат, оценка НЯ при его применении производилась в основном у пациентов с поверхностными кандидозами (кандидоз полости рта, кандидоз влагалища). Ввиду малого

числа побочных эффектов у подобного контингента больных сравнение с другими антимикотиками, используемыми для лечения более тяжело протекающих инфекций (инвазивного кандидоза и аспергиллеза), представляется нецелесообразным.

В течение последних лет поступает достаточно информации (включая НЯ) по лечению современными противогрибковыми препаратами группы азолов (итраконазол, вориконазол и позаконазол) и эхинокандинов (каспофунгин и микафунгин).

Что касается анидулафунгина, то небольшое число больных, пролеченных данным препаратом, и научных исследований данного препарата не дает достаточного количества данных для сопоставления НЯ с другими эхинокандинами.

Сопоставление частоты возникновения НЯ при применении азолов и эхинокандинов с таковыми при введении полиенов представляется некорректным ввиду малочисленности клинических исследований и недостаточности информации в отношении давно используемых в клинической практике полиенов.

Азолы являются в целом малотоксичными препаратами и частота общих НЯ, включая инфузионные, была сравнима с ABLC: 6–15 % для ABLC, 2–6 % для вориконазола, 1–7 % для итраконазола и 3–20 % для позаконазола. Для эхинокандинов (каспофунгин и микафунгин) частота общих НЯ, включая инфузионные, составила 6–40 % и 5–20 % соответственно, что объясняется, по-видимому, гистамин-опосредованным характером их возникновения. НЯ со стороны ЖКТ при применении итраконазола и вориконазола (6–11 % и 2–5 % соответственно) также были сопоставимы с таковыми при применении ABLC (5–8 %). При использовании эхинокандинов тошнота, рвота и диарея выявлялись в 15–27 % случаев, что близко к частоте выявления подобных осложнений при применении позаконазола. Гепатотоксические реакции одинаково часто наблюдали при использовании вориконазола, позаконазола и каспофунгина: 2–23 %, 3–17 % и 13–22 % соответственно. Нефротоксичность была несопоставимо выше при использовании ABD (5–63 %) по сравнению с ABLC (5–14 %), азолами (до 21 %) и эхинокандинами (5–11 %).

Ни один из противогрибковых препаратов не обладал такой выраженной токсичностью в отношении органов чувств и нервно-психической сферы, как вориконазол. Разнообразными нарушениями зрения страдали до 44 % пациентов, галлюцинации возникали у 3–17 % больных.

Таким образом, все имеющиеся в настоящее время антимикотики имеют множество различных ПД, которые не всегда можно отдифференцировать от НЯ, возникающих в процессе лечения. Знание врачом возможных НЯ поможет улучшить переносимость лечения и качество жизни больных микозами.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст). Дата введения — 1 апреля 2006 г.
2. Abelcet. Summary of Product Characteristics updated 02/07.2010.
3. Amphotericin B Lipid Complex injection (Инструкция к препарату) (Feb 2009).
4. Eiden C., Peyriere H., Cociglio M. et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother* 2007;41:755–63.
5. Groll A.H. Efficacy and safety of antifungals in pediatric patients. *Early Human Developments* 2011; 87S:71–4.
6. Laniado-Laborin R., Cabrales-Vargas M.N. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol* 2009;26(4):223–7.
7. Pascual A., Calandra T., Bolay S. et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *CID* 2009;46:201–11.
8. Rex J.H., Stevens D.A. Systemic antifungal agents. Chapter 40. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds). Churchill Livingstone — Elsevier, 2010, Vol. 1, pp. 549–563.
9. Walsh T.J., Adamson P.C., Seibel N.L. et al. Pharmacokinetics and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4536–45.
10. Wang J.L., Chang C.-H., Young-Xu Y., Chan K.A. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2409–19.
11. Zonios D.I., Gea-Banacloche J., Childs R., Bennett J.E. Hallucinations during Voriconazole Therapy. *CID* 2008;47:e7–10.