

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

Системне застосування тербінафіну. Тербінафін доступний для системного застосування в Європі з 1991 року, а в США — з 1996 року. Системне призначення препарату виявилось особливо корисним при лікуванні оніхомікозу та дерматофітії волосистої частини голови в педіатричних і дорослих пацієнтів. Цей фунгіцидний препарат проникає і накопичується в шкірі, нігтях і волоссі. Перевагою тербінафіну є низький ступінь зв'язування з системою цитохрому P450 і відсутність взаємодії з іншими препаратами. Тербінафін, подібно до ітраконазолу, має пролонгований час напіввиведення в таких тканинах, як шкіра, нігті та волосся. Тому схеми лікування є коротшими, ніж при застосуванні гризеофульвіну або флюконазолу. На відміну від ітраконазолу, нині ще не рекомендують "пульс-терапію". Однак, зважаючи на фармакокінетику препарату, таке дозування є теоретично можливим.

Механізм дії/фармакологія. Тербінафін — ліпофільний препарат, що інтенсивно метаболізується в печінці перед тим, як вивестися з сечею. Високі концентрації препарату можна виявити в шкірі та жирі. В пацієнтів з патологією печінки або нирок порушені метаболізм і виведення. Тербінафін потрапляє в шар рогівки та інші кератиноподібні тканини шляхом епідермальної дифузії і екскреції у вміст сальних залоз. Час напіввиведення препарату зростає завдяки зв'язуванню з ліпофільними кератиноцитами. Рівень концентрації препарату можна виявити в шкірі, нігтях і волоссі протягом тривалого часу. Тербінафін виявляють у нігтях на ногах через 6 місяців після початку 3-місячного курсу терапії. А у волоссі рівні препарату визначаються через 7–8 тижнів після початку 4-тижневого курсу лікування. Механізм дії нагадує той, що мають місцеві форми: пригнічення скваленової епоксидази призводить до накопичення сквалену, який, як вважають, зумовлює загибель грибка. Цей механізм активності спрямований специфічно на грибові клітини і не пошкоджує клітин пацієнта.

Дослідження *in vitro* засвідчило активність проти численних дерматофітів, зокрема деяких типів *Trichophyton*, *Microsporum* і *Epidermophyton*. Тербінафін також ефективний при аспергільозі, диморфних і нитковидних грибках, хоча дещо менше, ніж при дерматофітіях. Препарат, схоже, менш активний і проти штамів *Candida*, він діє фунгіцидно на *C. parapsilosis* і тільки фунгістатично — на *C. albicans*.

Показання і клінічні дослідження. Дослідження в основному виконані на дорослих з дерматофітіями стоп і оніхомікозом. Zaias і Serrano пролікували 11 пацієнтів з оніхомікозом нігтів пальців рук (зумовленим *T. rubrum*) і досягли 100% одужання протягом 6-місячної терапії тербінафіном. Єдиним побічним ефектом були випадки незначного шлунково-кишкового подразнення. Watson повідомив про 88%вилікування через 3 місяці після припинення 3-місячного прийому тербінафіну (раз на день) при оніхомікозі нігтів на ногах. Етіологічними факторами були *T. rubrum*, *T. metagrophytes* і *T. tonsurans*. Автори наголошують, що повне клінічне одужання після припинення лікування може не спостерігатись протягом багатьох місяців внаслідок повільного росту нігтів на ногах. Рецидив трапився

* Закінчення. Початок у попередньому числі журналу.

в одного пацієнта. Побічні ефекти в пацієнтів, які приймали тербінафін і плацебо, не відрізнялися. У двох лікованих тербінафіном пацієнтів виникли порушення смаку.

Педіатричні дослідження системного застосування тербінафіну включають, зокрема, й результати нещодавнього вивчення з включенням дітей віком 3—16 років. Nagoor обстежив 10 дітей з дерматофітіями волосистої частини голови без ознак запалення. Пацієнти отримали 6-тижневий курс тербінафіну (доза залежала від маси тіла). Дев'ять дітей були інфіковані *T. violaceum*, а одна — *T. tonsurans*. Мікологічне одужання в усіх пацієнтів настало після 5 тижнів лікування; про побічні ефекти не повідомлялося. В нещодавньому огляді 6 клінічних досліджень за участю 152 дітей з дерматофітіями волосистої частини голови та іншими інфекціями шкіри загальні показники вилікування після застосування тербінафіну сягали 90—93%. У клінічних дослідженнях дітей з ураженням волосся на голові лікували дозами по 3—6 мг/кг/денно; ефективність 4-тижневого і 8-тижневого лікування були однаковими. Побічні ефекти (переважно шлунково-кишкові розлади) виникли в 3% пацієнтів, у жодного з них не довелося перервати лікування.

Більшість досліджень педіатричного застосування тербінафіну стосувалися дітей, інфікованих *Trichophyton violaceum*, який є типовою причиною дерматофітії у Європі та на Середньому Сході. Однак приблизно 95% випадків у Сполучених Штатах зумовлені *Trichophyton tonsurans*. Kratchik обстежив 40 дітей віком 6—12 років з дерматофітією волосистої частини голови; усі випадки, крім двох, були викликані *Trichophyton tonsurans*. Цим дітям препарат призначали в різних дозах, які залежали від маси тіла (згідно з традиційними рекомендаціями — див. табл. 3), терміном на 2 тижні. Не зафіксовано жодних серйозних лабораторних відхилень і побічних ефектів. У всіх випадках, крім одного (зумовленого *Microsporium canis*), досягнуто одужання — за даними контрольного візиту через 6 тижнів. Отже, навіть дуже короткий курс лікування тербінафіном може бути ефективним при інфекціях *Trichophyton tonsurans*.

Тербінафін, на жаль, не є настільки ж ефективним при лікуванні інфекцій, зумовлених *Microsporium canis*. Dragos і Lunder протягом 6 тижнів лікували рекомендованими дозами 22 дітей з дерматофітією волосистої частини голови, викликану *M. canis*. На момент закінчення лікування жодна дитина не одужала. Однак через 4 тижні після припинення терапії в 6 пацієнтів з 22 виявлено ознаки повного вилікування (клінічного і мікологічного). Короткі курси лікування тербінафіном, схоже, неефективні при інфікуванні *Microsporium*; протягом кількох місяців з моменту початку лікування можуть бути відсутніми ознаки поліпшення.

Gupta повідомив про свій досвід лікування пероральним тербінафіном оніхомікозу в 5 дітей віком 4—9 років. У 4 пацієнтів з 5 досягнуто клінічного і мікологічного одужання, один випадок виявився резистентним.

Побічні ефекти і взаємодія ліків. При дослідженні в 1841 пацієнта безпечності та ефективності перорального тербінафіну побічні ефекти виникли в 10% осіб. Підвищення печінкових ензимів у сироватці однаковою мірою траплялося в групі пацієнтів, лікованих тербінафіном, і в групі, де приймали плацебо. Більшість побічних ефектів виникла протягом перших кількох тижнів лікування. Найчастішими побічними ефектами були шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, біль у животі), шкірні реакції (висипка і свербіж) та вплив на ЦНС (запаморочення і біль голови).

Нещодавно повідомляли про транзиторні гематологічні побічні ефекти (нейтропенія та панцитопенія) у двох здорових дорослих, які приймали тербінафін з приводу дерматофітії стоп і оніхомікозу. Розлади смаку або його втрата виникли в 0,1% пацієнтів. Це порушення зазнавало зворотного розвитку після припинення терапії. Постмаркетингове обстеження понад 9000 пацієнтів, які приймали пероральний

тербінафін, також засвідчило добрий профіль безпеки препарату. У цій великій групі пацієнтів не трапилося ні випадків смерті, ні небезпечних для життя реакцій.

Хоча тербінафін суттєво не пригнічує ензимів цитохрому P450, однак препарати, які порушують метаболізм останнього, можуть змінювати рівні тербінафіну (в крові). Циметидин і терфенадин можуть інгібувати метаболізм тербінафіну, а рифампіцин та фенобарбітал індукують його метаболізм. Тому треба уникати одночасного застосування цих препаратів. Грейпфрутовий сік також може порушувати метаболізм тербінафіну. Однак дотепер для тербінафіну не виявлено жодних серйозних медикаментозних взаємодій, які б абсолютно забороняли застосування інших препаратів.

Дозування. Діти повинні приймати препарат при дерматофії волосистої частини голови по 3—6 мг/кг/день протягом 4—6 тижнів. Препарат наявний тільки у таблетках по 250 мг. Рекомендації із застосування наведено у таблиці 3 і 4. При оніхомікозі постійне щоденне лікування повинно тривати до 6 тижнів при інфікуванні нігтів на пальцях рук і 12 тижнів — на пальцях ніг.

ВИСНОВКИ

За минулі кілька років з'явилися нові медикаменти для місцевого та системного протигрибкового лікування. Вони виявились ефективними при специфічних грибкових інфекціях шкіри в дорослих і дітей. Оскільки в деяких міських зонах Сполучених Штатів дерматофітія волосистої частини голови досягла розмірів епідемії, виникла потреба в препаратах другого ряду для пацієнтів з непереносимістю або неефективністю гризеофульвіну. Чимраз частіше в дітей допубертатного віку виявляють оніхомікоз і дерматофітію стоп. Новітні препарати, описані в цьому огляді, схоже, мають добрі профілі безпеки і вимагають коротших курсів лікування при інфікуванні нігтів. Це поліпшує піддатливість і знижує ризик токсичності в пацієнтів.

Ітраконазол має найширший спектр активності проти штамів *Trichophyton* і *Microsporum*, а також штамів *Candida* і висівковидного лишая (пітіриазу). Його можна призначати безперервно протягом місяця при дерматофії волосистої частини голови або в режимі "пульс-терапія" при оніхомікозі. Однак препарат треба приймати цілим у капсулі, він може взаємодіяти з іншими ліками системної дії.

Флюконазол доступний у суспензії, він має добрий профіль безпеки при застосуванні в дітей з кандидозом. При оніхомікозі препарат треба призначати довгими курсами, ніж ітраконазол або тербінафін.

Тербінафін засвідчив добрий профіль безпеки при лікуванні проти різноманітних дерматомікозів. Препарат не випускають у рідких формах, тому дозування, яке ґрунтується на наявних таблетках по 250 мг, є приблизним. Тербінафін рідше взаємодіє з іншими ліками, ніж ітраконазол, і є препаратом вибору для пацієнтів, які приймають численні медикаменти. Крім того, можливість ефективного 2-тижневого курсу лікування робить тербінафін препаратом першого ряду при дерматофії волосистої частини голови, зумовленій штамми *Trichophyton*. Ітраконазол є ефективнішим, ніж тербінафін, при інфікуванні *Microsporum*.

Хворі на дерматофитний оніхомікоз добре реагують як на тербінафін, так і на ітраконазол. Якщо етіологічним фактором є не дерматофитний грибок або штами *Candida*, то препаратом вибору буде ітраконазол.

Лабораторне моніторування треба проводити в усіх пацієнтів, які отримують тривале лікування понад 8 тижнів. Деякі педіатри рекомендують оцінювати загальний аналіз крові і печінкову функцію перед початком терапії і відтак щомісяця. Врешті, крем з тербінафіном може бути корисним при дерматофії тіла і стоп у дітей, хоч висока вартість лікування може поставити під сумнів його призначення як препарату першого ряду.

Кожну особу, що контактувала з хворим і має симптоматику, треба обстежити і відповідно пролікувати. У випадку зараження *Microsporium canis* джерелом інфікування може бути домашня тварина!

- ◆ Обстежте волосисту частину голови, локальні лімфовузли і шкіру пацієнта.
- ◆ З'ясуйте ймовірність інфікування інших членів родини або домашніх тварин.
- ◆ Виконайте бактеріологічне дослідження пацієнта.
- ◆ Призначте лікування. Загальноприйнятим препаратом першого ряду є мікронізований гризеофульвін у дозі 20 мг/кг/день, який приймають із жирною їжею.
- ◆ Оцініть можливість лікування цього пацієнта та емпіричної терапії осіб, що тісно контактували з ним, двічі на тиждень спорицидними шампунями (із сульфідом селену або кетоконазолом).
- ◆ Контрольні огляди і бакобстеження повторіть через 4 тижні; продовжувати лікування, доки пацієнт не досягне клінічного і мікологічного одужання.
- ◆ У резистентних випадках альтернативне лікування полягає в призначенні тербінафіну, флюконазолу чи ітраконазолу.

При виражених випадках дерматофітії голови для зменшення числа спорів грибка у волоссі та зниження ризику зараження інших осіб треба 2 рази на тиждень застосовувати протигрибкові шампуні, доки результати бактеріологічного обстеження не стануть негативними. З цією ж метою використовують суміші, які містять сульфід селену або кетоконазолу шампуні. Багато фахівців тепер рекомендують усім особам після *тісного* контакту з хворим застосувати той самий режим лікування шампунями. Така тактика може зменшити безсимптомне носійство і, отже, знизити ризик реінфікування або передачі захворювання іншим здоровим особам. Не можна користуватися спільними гребінцями, головними уборами та рушниками. При будь-якій грибковій інфекції важливими є контрольні спостереження за пацієнтами з симптоматикою і за необхідності повторні бактеріологічні дослідження.

Нові місцеві та системні протигрибкові препарати є альтернативою гризеофульвіну при лікуванні дитячих дерматофітій. Унікальні фармакокінетичні властивості та ефективність можуть їх зробити в деяких ситуаціях препаратами вибору для лікування дитячих грибкових інфекцій. Якщо подальші дослідження підтвердять чудову ефективність і добрий профіль безпеки короткотермінового лікування цими ліками, то в майбутньому вони цілком можуть стати препаратами першого ряду при інфекціях волосистої частини голови і нігтів.

Переклад *Володимира Семеніва*