

Каберголин в лечении гинекологической патологии, связанной с гиперпролактинемией

Продолжение. Начало на стр. 11.

требует оценки состояния репродуктивной системы в целом (гинекологический скрининг), позволяющей обеспечить полноценность медицинской помощи пациентам с ДГЗГЖ.

С учетом наличия ГП как главной причины ДГЗГЖ лечение должно быть направлено на нормализацию уровня ПРЛ.

Повышение уровня ПРЛ органической природы (микро- и макропролактиномы) является показанием к назначению препарата каберголина — Достинекса.

Несмотря на рекомендованное тесное сотрудничество акушеров-гинекологов с нейрохирургами при ведении пациенток с пролактиномами, во всем мире предпочтение отдается консервативному лечению каберголином, являющимся препаратом выбора в терапии ГП и имеющим минимальное количество побочных эффектов. Приоритетность хирургического лечения допустима лишь при наличии резистентности к этому препарату.

За текущий год был опубликован ряд статей, в очередной раз подтверждающих эффективность и безопасность каберголина.

Так, R. Krysiak и соавт. (2014) в статье «Различие эффектов каберголина и бромкриптина на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у пациенток с повышенными уровнями ПРЛ» указывают на предпочтительность применения каберголина у пациенток с ГП, сопровождающейся дислипидемией, нарушением чувствительности к инсулину и повышенными уровнями циркулирующих кардиоваскулярных факторов риска.

Группа авторов под научным руководством Shimon и соавт. (2014) в публикации «Женщины с пролактиномой в период после менопаузы», посвященной проблеме ухудшения качественного состава костной ткани у пациенток с ГП в постменопаузе, констатируют улучшение таких метаболических показателей, как чувствительность к инсулину, липидный профиль, ожирение, толщина комплекса интима-медиа независимо от снижения уровня ПРЛ при лечении каберголином.

Таким образом:

- скрининговые программы диагностики ГП у женщин должны проводиться гинекологами с привлечением врачей различных специальностей;
- недиагностированная и нелеченная ГП значительно влияет на качество жизни женщины;
- ключевое звено в лечении ГП — коррекция гормонального гомеостаза каберголином и негормональными методами;
- залог успешной профилактики идиопатической ГП — здоровый образ жизни, исключение стрессов и своевременное обследование;
- каберголин (Достинекс) — препарат выбора для лечения ГП, микро- и макропролактином.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета Татьяна Алексеевна Ермоленко остановилась на особенностях ГП у женщин в позднем репродуктивном периоде и климактерии.

— Совершенствование знаний о биологических функциях ПРЛ в разные возрастные периоды женщины существенно расширило представление о его роли в развитии гинекологических проблем, начиная от подросткового возраста и заканчивая постменопаузой. Так, если в конце XX века проблема ГП рассматривалась исключительно в контексте бесплодия и замедления роста пролактиномы, то в последнее десятилетие уровень ПРЛ стал предметом интереса при ведении пациенток зрелого и преклонного возраста с точки зрения их общесоматического здоровья. Смещение фокуса проблемы ГП с репродуктивной сферы в соматическую ставит вопрос о целесообразности терапии ГП у женщин, не планирующих беременность.

В настоящее время ГП ассоциируется с первичным гипотиреозом, климактерическим синдромом, предменструальным синдромом, синдромом поликистозных яичников, гипогонадизмом. Доказано, что одна из тяжелых форм климактерического синдрома протекает на фоне ГП. Весьма актуальной остается проблема ГП на фоне предменструального синдрома в позднем репродуктивном периоде.

На сегодня установлен ряд метаболических эффектов ГП, объясняющих повышение индекса массы тела (отмечается у 68% пациенток), индекса лептина (58% пациенток), частоты дислипидемии и индекса атерогенности (78% пациенток). ГП обуславливает повышение активности β-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению толерантности к глюкозе и развитию инсулинорезистентности.

У женщин репродуктивного возраста с ГП повышенная секреция ПРЛ и гипогонадизм являются ключевыми факторами риска развития остеопенического синдрома. Так, если у здоровых женщин в перименопаузе остеопения отмечается в 10-12% случаев, то при ГП — в 30-32%.

В нашей клинике проводилось исследование, посвященное изучению восстановления МПКТ. В исследовании определялся маркер резорбции С-телопептид. В группе с высоким уровнем гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) отмечалась более низкая минеральная плотность ткани, более выраженный остеопенический синдром и более высокий уровень С-телопептида. Ретроспективная оценка восстановления костной ткани в группах женщин с ГП показала эффективность терапии лишь при сочетанном применении с каберголином. Такой комплексный подход, кроме положительного влияния на минеральный обмен, позволяет нормализовать липидный и углеводный обмен и, соответственно, уменьшить риск кардиоваскулярных событий.

Таким образом, эффективность лечения ГП каберголином зависит от патогенетических особенностей заболевания. Учет характера взаимоотношений гонадотропных гормонов и ПРЛ позволяет прогнозировать восстановление менструальной и репродуктивной функции под воздействием патогенетической терапии.

Подготовила **Наталья Карпенко**

Напечатано при поддержке «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине
WUKDOS0314018



По материалам научно-практической конференции с международным участием и пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (24-26 сентября, г. Киев)

Современные подходы к диагностике и лечению бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза (ВВК)

Предлагаем читателям ознакомиться с докладом заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктора медицинских наук, профессора **Валентина Александровича Потапова**, посвященного проблеме неспецифических воспалительных заболеваний женских половых органов.



— Воспалительные заболевания женских половых органов являются одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные данной проблеме, удельный вес указанной патологии в структуре акушерско-гинекологических заболеваний остается довольно высоким.

Одной из наиболее частых причин патологических выделений из половых путей женщин и обращений к врачу является бактериальный вагиноз (БВ). Его распространенность в различных популяциях женского населения составляет от 16 до 65%, у беременных — 15-37%, а при патологических белях БВ диагностируют в 87% случаев.

Следует отметить, что БВ обуславливает высокую частоту осложнений в послеродовом и послеоперационном периодах. В частности, БВ является одной из причин развития такой акушерской и перинатальной патологии, как внутриутробное и постнатальное инфицирование, послеродовые воспалительные заболевания.

75% женщин хотя бы раз в жизни сталкивались с БВ, при этом у 45% из них впоследствии был зафиксирован рецидив. Несмотря на многолетние усилия в изучении данного заболевания, причины возникновения БВ до конца не определены.

БВ имеет несколько названий: «дисбиоз влагалища», «дисбактериоз влагалища», «гарднереллез», «анаэробный вагиноз», отражающие эволюцию дефиниций, но не суть процесса. БВ — это современный термин, предложенный в 1984 г. на 1-й международной конференции по вагинитам, проходившей в Швеции. В связи с этим все дискуссии относительно названия являются контрпродуктивными.

БВ инициирует нарушение баланса микрофлоры, в результате чего уменьшается процентное содержание симбионтов и увеличивается — патобионтов (*G. vaginalis*, микоплазма, анаэробы, *Candida albicans*).

Кроме того, БВ является причиной воспалительных гинекологических заболеваний.

Успешное лечение БВ зависит от грамотной и своевременной постановки

диагноза и проведения обоснованной терапии с целью задержки роста избыточного количества микроорганизмов, вызвавших развитие заболевания, и восстановления нормального баланса микрофлоры. Диагноз «бактериальный вагиноз» достоверен, если у женщины обнаружены не менее трех из следующих четырех признаков:

- относительно обильные сливкообразные серовато-белые выделения с неприятным запахом, прилипающие к стенкам влагалища;
- наличие ключевых клеток (опущенных клеток плоского эпителия, покрытых микроорганизмами) в соскобах стенок влагалища — более 20%;
- выделение летучих аминов (появление «рыбного» запаха) при смешивании на предметном стекле отделяемого влагалища и 10% раствора едкого калия в равных количествах; кислотность (pH) влагалищного отделяемого выше 4,5-4,7.

С учетом современных достижений в определении роли облигатных анаэробных возбудителей в этиопатогенезе БВ ведущее место в его лечении заняли лекарственные средства с выраженной антианаэробной активностью. Согласно рекомендациям Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), а также Национального клинического протокола лечения БВ включает назначение метронидазола (500 мг перорально 2 раза в сутки на протяжении 7 дней) либо клиндамицина местно по 1 влагалищной свече в течение 7-10 дней.

В одном из недавних Кокрановских обзоров (The effects of antimicrobial treatment on bacterial vaginosis in non-pregnant women, 2009), посвященных лечению БВ, показано, что наиболее выраженный терапевтический эффект при БВ оказывают клиндамицин и метронидазол. Вместе с тем доказано, что метронидазол вызывает большее количество побочных реакций по сравнению с клиндамицином, при этом наблюдаются случаи отказа пациенток от лечения.

Таким образом, в терапии БВ на сегодня предпочтение отдается клиндамицину (местным формам).

На украинском рынке клиндамицин представлен под торговым названием Далацин (Pfizer): вагинальный крем в тубах по 20 г, вагинальные суппозитории по 100 мг.

В нашей клинике в 2004 г. было проведено исследование, результаты которого показали существенно более высокий процент отрицательных посевов (83,3%) после лечения Далацином в сравнении с показателем, полученным на фоне применения метронидазола (54%).

Еще одной нозологией, заслуживающей внимания среди неспецифических воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта, является ВВК — инфекционное заболевание нижнего отдела гениталий, вызванное грибами рода *Candida*. С определенной долей условности ВВК можно рассматривать как продолжение БВ. Несмотря на то что в структуре причин кандидозной инфекции появились не известные ранее разновидности грибов, в Украине доминирует традиционная *Candida albicans*.

В структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища ВВК составляет 30–45%. Заболевание возникает эндогенно как следствие дисметаболических расстройств, дисфункции иммунной системы, изменений вагинального биоценоза.

Особенностями данной инфекции являются частое рецидивирование, возможность распространения на различные органы и системы с развитием генерализованных форм кандидоза, резистентность к проводимой терапии, значительные трудности в лечении беременных женщин и новорожденных.

По данным А.Л. Тихомирова (2001), у 50% женщин рецидив симптомов заболевания возникает в интервале от нескольких дней до 3 мес после успешного излечения эпизода заболевания.

Беременные с ВВК могут быть источником как внутриутробного инфицирования плода, так и постнатального инфицирования новорожденных.

На сегодня выделяют следующие клинические формы ВВК:

- бессимптомное кандидоносительство;
- первичный эпизод ВВК (длительность не превышает 2 мес);
- хронический кандидозный вульвовагинит: персистирующий (длительность заболевания более 2 мес), рецидивирующий (более 4 раз в год).

Устойчивость к медикаментозному лечению и рецидивирование кандидозной инфекции объясняются наличием плотной мукополисахаридной микрокапсулы, которая в определенной степени защищает грибы рода *Candida* от воздействия лекарственных препаратов: мукополисахаридная микрокапсула адсорбирует белки организма хозяина, в результате чего, с одной стороны, клетка микроорганизма становится неузнаваемой для фагоцитов, а с другой — обеспечивается ее предохранение от внутриклеточного переваривания в случае фагоцитоза. Кроме того, дополнительной причиной рецидивирования ВВК является внутриклеточное расположение грибов.

Лечение ВВК регламентируется приказом МЗ Украины № 582.

К основным антимикотикам относятся:

- препараты полиенового ряда (нис-татин, натамицин и др.);

- препараты имидазольного ряда (ке-токоназол, клотримазол, буптоконазол, миконазол, омоконазол, эконазол и др.);

- препараты триазольного ряда (ит-раконазол, флуконазол);

- прочие (препараты йода, хлоргексидин, генцианвиолет и др.).

Терапия ВВК проводится системными и местными антимикотиками. К преимуществам препаратов локального действия относят непосредственное воздействие на очаг возбудителя, меньшее количество побочных реакций.

Однако местное применение препаратов имеет и ряд недостатков:

- неравномерное распределение препарата по поверхности слизистой

оболочки, создающее условия для сохранения резервуаров инфекции, а следовательно, ее рецидивов;

- невозможность обеспечения системной элиминации кандидозной инфекции в других резервуарах (кишечник, ротовая полость), что также приводит к рецидивированию инфекции;

- неудобство использования, что снижает качество жизни пациенток.

Перечисленные недостатки местных средств предопределяют актуальность системной терапии.

Преимуществом системных антимикотиков является распределение во многих органах и тканях.

В последние годы особое внимание при лечении ВВК, особенно его хронической рецидивирующей формы,

уделяется препарату системного действия группы триазолов флуконазолу (Дифлюкан).

Действие Дифлюкана обусловлено угнетением биосинтеза стеролов мембран грибов. Подавление роста грибов происходит в результате угнетения флуконазолом грибковых ферментов цитохрома P450. Установлен широкий спектр противогрибковой активности флуконазола при микозах, вызываемых условно-патогенными грибами, в том числе рода *Candida*, *Cryptococcus neoformans*. К флуконазолу также чувствительны плесневые грибы (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*) и

Продолжение на стр. 14.

ДИФЛЮКАН®
Радість замість молочниці.

ЧИМ ДОВШЕ НЕМАЄ МОЛОЧНИЦІ,
ТИМ ДОВШЕ У ВАС КВІТУЧИЙ НАСТРІЙ

Дифлюкан® (флуконазол), капсули 150 мг; 1 капсула в упаковці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.
Показання: Гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доречною, кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доречною. **Протипоказання:** Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище, одночасне застосування з препаратами, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою CYP2A4. **Спосіб застосування та дози:** Капсули приймають перорально одноразово в дозі 150 мг, капсули слід ковтати цілими. Прийом препарату не залежить від прийому їжі. **Побічні реакції:** Найчастіше (>1/10) спостерігалися головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення АЛТ, АСТ та лужної фосфатази крові. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Одночасне застосування флуконазолу з цизапридом, терфенадином, астемізолом, пімозидом, хінідином, еритромицином протипоказане. Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу з галофантрином. Інформація щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами детально викладена в інструкції. **Особливі застереження:** Застосування препарату в період вагітності можливе лише у випадку, якщо користь від застосування перевищує можливий ризик. Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 200 мг або менше. Досліджень впливу препарату Дифлюкан® на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. Ефективність та безпеку застосування препарату для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлено. **Фармакологічні властивості:** Флуконазол — потужний селективний інгібітор грибкових ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. **Категорія відпуску:** Без рецепта. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню, інформацією для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5970/02/03 от 25.01.2012. За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні, 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizont Park» Тел. (044) 291-60-50.

Современные подходы к диагностике и лечению бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза (ВВК)

По материалам научно-практической конференции с международным участием и пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (24-26 сентября, г. Киев)

Продолжение. Начало на стр. 12.

диморфные формы (*Coccidioides immitis*). При этом препарат отличается избирательностью действия на клетку гриба, не оказывает влияния на метаболизм гормонов и не изменяет содержание стероидов как у женщин, так и мужчин. Среди грибов *Candida* к флуконазолу наиболее чувствительны *C. albicans*, а также *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*

(минимальная подавляющая концентрация в среднем составляет 1,0 мг/л). Флуконазол растворим в воде, быстро и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте с биодоступностью свыше 90%. Препарат не образует активных метаболитов, его прием не зависит от режима приема пищи. Пиковые концентрации препарата

достигаются в плазме крови в течение 0,5-1,5 ч, равновесная концентрация на уровне 90% достигается на 2-ой день лечения при использовании в 1-й день нагрузочной дозы, в 2 раза превышающей обычную суточную дозу. В плазме крови с белками связывается не более 12% препарата, основное количество находится в свободной форме.

В 2005 году в нашей клинике изучалась эффективность Дифлюкана (n=608)

в лечении острого, рецидивирующего и хронического ВВК. Его результаты свидетельствуют о терапевтическом эффекте препарата при всех формах кандидоза: 96, 94 и 92% соответственно.

Подготовила **Наталья Карпенко**

Напечатано при поддержке

«Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине

WUKDAL0314014



ДАЛАЦИН (клиндамицин) суппозитории вагинальные по 100 мг в одном суппозитории; по 3 суппозитория в ламинированной фольге, в картонной упаковке с пластиковым аппликатором.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата.

Показания к применению: Лечение бактериального вагиноза (предыдущие названия – гемофильный вагинит, гарднереллезный вагинит, неспецифический вагинит, коринибактериальный вагинит или анаэробный вагинит).

Способ применения и дозы: 1 суппозиторий интравагинально, желательно перед сном, в течение 3 дней подряд.

Противопоказания: Далацин в форме вагинальных суппозитивов противопоказан пациентам, имеющим в анамнезе гиперчувствительность к клиндамицину, линкомицину или твердому жиру (основой суппозитивов является смесь глицеридов насыщенных жирных кислот). Далацин в форме вагинальных суппозитивов противопоказан пациентам с регионарным энтеритом, язвенным колитом и антибиотик-ассоциированным колитом в анамнезе. Побочные эффекты: вагинальный кандидоз, вульвовагинальные расстройства (более подробно см. инструкцию по медицинскому применению препарата)

Особенности применения: применение клиндамицина может привести к чрезмерному росту нечувствительных к нему микроорганизмов, особенно дрожжей. Безопасность и эффективность Далацина в форме вагинальных суппозитивов не исследовали у беременных, женщин, которые кормят грудью, пациентов с нарушением функций печени, иммунодефицитом или колитом. Безопасность и эффективность у пациентов педиатрической группы не установлены. Данные, которые бы позволили считать, что Далацин может влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами, отсутствуют. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Информация о совместном применении с другими препаратами для интравагинального введения отсутствует. Во время лечения Далацином не рекомендуется использовать презервативы из латекса. Данных о влиянии препарата на состояние диафрагм из латекса нет. Показано, что при системном применении клиндамицина фосфат имеет свойства нейромышечного блокатора, что может усилить действие других нейромышечных блокаторов.

Фармакологические свойства: Клиндамицин – это линкозамидный антибиотик, подавляющий синтез белков бактерий, действуя на бактериальные рибосомы.

Условия отпуска: По рецепту. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Регистрационное удостоверение МЗ Украины № UA / 11124/01/01 от 29.10.10 г.

ДАЛАЦИН (клиндамицин) вагинальный крем, 20 мг действующего вещества на 1 г крема; 20 г крема в тубах.

Краткая инструкция для медицинского применения препарата.

Показания к применению: Лечение бактериального вагиноза.

Способ применения и дозы: Применять по 1 полному аппликатору (около 5 г) интравагинально перед сном в течение 7 дней подряд. Показано, что у пациенток, которым рекомендован короткий курс лечения, эффективна схема лечения длительностью 3 дня.

Противопоказания: Гиперчувствительность к клиндамицину или линкомицину, первый триместр беременности, период кормления грудью.

Побочные эффекты: Влагалищный кандидоз, раздражение вульвы и влагалища, вульвовагинит, вагинит, менструальные расстройства, боль во влагалище, головокружение, изжога, тошнота, рвота, диарея, сыпь, крапивница, боль в животе, головная боль.

Особенности применения: Применение клиндамицина может привести к чрезмерному росту дрожжей. Далацин следует применять в период I триместра беременности только по необходимости. В клинических исследованиях с участием беременных женщин в период II триместра беременности крем Далацин оказался эффективным при лечении бактериального вагиноза, и его прием не был связан с возникновением любых негативных эффектов у новорожденных. Однако, как и перед применением любого другого препарата в период беременности, перед назначением крема Далацин следует тщательно взвесить соотношение пользы и риска. Рекомендуется прекратить кормление грудью при применении препарата. Крем Далацин не рекомендуется применять детям в возрасте до 12 лет. При лечении кремом Далацин не следует применять презервативы и противозачаточные диафрагмы как средства контрацепции или защиты от заболеваний.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Существует перекрестная резистентность между клиндамицином и линкомицином. In vitro был продемонстрирован антагонизм между клиндамицином и эритромицином. Клиндамицин обладает свойством блокировать нервно-мышечную передачу и может усиливать действие других нервно-мышечных блокаторов. Поэтому следует с осторожностью применять клиндамицин пациенткам, принимающим такие блокаторы. Информация относительно одновременного применения с другими интравагинальными препаратами отсутствует, поэтому такое применение не рекомендуется.

Фармакологические свойства: Клиндамицин – это антимикробный препарат, эффективный при лечении инфекций, вызванных чувствительными анаэробными бактериями или чувствительными штаммами грамположительных аэробных бактерий.

Условия отпуска: По рецепту. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, симпозиумах, конференциях по медицинской тематике. Регистрационное удостоверение № UA / 1903/03/01 от 15.12.2011

Дифлюкан® (флуконазол) Капсулы, 50 или 100 мг в одной капсуле, по 7 капсул в блистере для 50 мг, по 7 или по 10 капсул в блистере для 100 мг, по 1 блистеру в картонной упаковке.

Краткая инструкция для медицинского применения препарата.

Показания: лечение криптококкового менингита; кокцидиоидоз; инвазивных кандидозов; кандидозов слизистых оболочек, кандидирии, хронического атрофического кандидоза, кандидоза кожи и слизистых оболочек, хронического атрофического кандидоза при неэффективности местной терапии. Профилактика у взрослых рецидива криптококкового менингита; рецидива кандидоза ротоглотки или пищевода у пациентов с ВИЧ, профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией, вагинального кандидоза, кандидозного баланита, дерматомикозов, дерматофитного онихомикоза. Для профилактики – для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза. Дифлюкан® назначают детям от 5 лет. Препарат можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития. Терапию препаратом Дифлюкан® можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований, после получения результатов антибактериальную терапию следует скорректировать соответствующим образом.

Противопоказания: Гиперчувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или к любому из вспомогательных веществ препарата. Одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, которые применяют флуконазол многократно в дозах 400 мг/сут и выше, одновременное применение с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT и метаболизирующимися с помощью фермента CYP2A4.

Способ применения и дозы: доза флуконазола зависит от вида и тяжести грибковой инфекции. Лечение инфекций следует продолжать до исчезновения клинических и лабораторных проявлений активности грибковой инфекции. Недостаточная продолжительность лечения может привести к возобновлению активного инфекционного процесса. Препарат применяют перорально или путем в/в инфузии. Способ применения препарата зависит от клинического состояния пациента. Нет необходимости в изменении суточной дозы препарата при изменении его применения с перорального на внутривенный и наоборот. При лечении инвазивных кандидозов у взрослых нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день, поддерживающая доза – 400 мг/сут. Обычно рекомендованная продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых отрицательных результатов культуры крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии. Острый вагинальный кандидоз, кандидозный баланит – рекомендованная доза 150 мг однократно. Лечение и профилактика рецидивирующих вагинальных кандидозов (4 или более случаев в год) – рекомендованная доза 150 мг 1 раз в 3 дня. Всего следует использовать 3 дозы (1 день, 4 день и 7 день). После этого используют поддерживающую дозу 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев. Подробнее см. медицинскую инструкцию по применению. Не следует превышать максимальную суточную дозу для детей 400 мг. Дифлюкан® применяют 1 раз в сутки.

Побочные реакции: головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, сыпь, повышение уровня АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы крови. Не следует применять препарат в период беременности, кроме крайней необходимости. Кормить грудью можно продолжать после разового применения обычной дозы флуконазола, которая составляет 200 мг или меньше. **Особенности применения:** Пациентам с нарушением функций почек, печени препарат следует применять с осторожностью. Дифлюкан® следует

с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно применяющих Дифлюкан® и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении препарата Дифлюкан®. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия: противопоказано одновременное применение флуконазола и цизаприда, терфенадина, астемизола, пимозида и хинидина. Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и галофанрина. Для пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола. Может быть необходима коррекция дозы альфентанила. Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. При одновременном применении флуконазола и варфарина сообщалось о случаях развития кровотечений. Дозу бензодиазепинов при одновременном применении с флуконазолом необходимо уменьшить. Может быть необходима коррекция дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата. Некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадин, амлодипин и фелодипин) метаболизируются ферментом CYP3A4. Рекомендован тщательный мониторинг развития побочных реакций. При одновременном применении цефалоспоринов и флуконазола может потребоваться снижение дозы цефалоспоринов вдвое. Одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Совместное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP2C9 (флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. Циклоспорин можно применять одновременно с флуконазолом при условии уменьшения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации. Флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса, сиролимуса, такролимуса в сыворотке крови. Флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-31 74), что обуславливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. Рекомендуется периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может наблюдаться коррекция дозы НПВП при их одновременном применении. При одновременном применении с фентонином следует проводить мониторинг концентрации фентониона в плазме крови во избежание развития токсического действия фентониона. Флуконазол повышает концентрацию рифабутина в сыворотке крови, при одновременном применении флуконазол пролонгирует период полувыведения пероральных производных сульфаниламочевина. Пациентам, которые применяют теофиллин в высоких дозах, имеющим повышенный риск развития токсических проявлений теофилина по другим причинам, следует проводить мониторинг по выявлению признаков развития токсического действия теофилина. Флуконазол, вероятно, вследствие ингибирования CYP3A4, может вызывать повышение концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови, что приводит к развитию нейротоксических эффектов. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения относительно развития побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом. При применении комбинации с зидовудином следует наблюдать за состоянием пациента относительно развития побочных реакций, связанных с применением зидовудина.

Фармакологические свойства: Флуконазол, противогрибковое средство класса триазолов – мощный и селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилирования, опосредованного цитохромом P450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14 альфа-метил-стеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола.

Категория отпуска. По рецепту. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Регистрационное свидетельство МЗ Украины № UA/5970/02/01, UA/5970/02/02 от 25.01.2012. За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Pfizer H.C.P. Corporation» в Украине: 03038, г. Киев, ул. Амосова, 12. Тел.: (044) 291-60-50.