

# Натамицин — противогрибковое средство класса полиеновых макролидов с необычными свойствами

И.О. Малова<sup>1</sup>, Д.Д. Петрунин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России  
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

<sup>2</sup> Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»  
109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16

В данном обзоре литературы освещены вопросы, касающиеся физико-химических особенностей, механизма действия и вопросов безопасности соединения класса полиеновых макролидов — натамицина, а также приведены обширные клинические данные по применению препаратов, имеющих в составе данное действующее вещество.

Ключевые слова: **натамицин, полиеновые макролиды, противогрибковая терапия, антимикотики.**

Контактная информация: prof.preobrazhenskii@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (3): 161—184.

# Natamycin — antimycotic of polyene macrolides class with unusual properties

I.O. Malova<sup>1</sup>, D.D. Petrunin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University  
Krasnogo Vosstanya str., 1, Irkutsk, 664003, Russia

<sup>2</sup> Representative office of Astellas Pharma Europe B.V.  
Marksistskaya str., 16, Moscow, 109147, Russia

In the current literature review issues regarding physicochemical peculiarities, mechanism of action and safety aspects of polyene macrolides class compound natamycin are enlightened along with the extensive clinical data upon the use of pharmaceuticals containing this active ingredient.

Key words: **natamycin, polyene macrolides, antifungal therapy, antimycotics.**

Corresponding author: prof.preobrazhenskii@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 3: 161—184.

## Введение

Из приблизительно 100 000 известных науке видов грибов около 500 патогенны для человека, при этом около 100 способны вызывать поражения у здоровых людей (без признаков иммунодефицита) [1]. С учетом наблюдаемой тенденции к росту заболеваемости грибковыми инфекциями, их социальной значимости, повышению летальности, а также росту резистентности возбудителей к антимикотикам вопрос выбора средств противогрибковой терапии приобретает особую актуальность [2]. Однако, в отличие от антибактериальных средств, выбор противогрибковых агентов, доказавших свою эффективность, далеко не столь широк. Одним из наиболее распространенных в медицинской практике классов антимикотиков являются полиеновые макролиды — продуцируемые микроорганизмами рода *Streptomyces* соединения (могущие также подвергаться дополнительной химической модификации), насчитывающие свыше 200 разновидностей, из которых у более чем 40 хорошо изучена структура, а около 10 производятся для использования в медицине, лабораторной практике и различных сферах народного хозяйства [3—5]. К преимуществам полиеновых макролидов можно отнести крайне редко встречающуюся резистентность грибов [6—9], а также высокий профиль безопасности при их местном применении [10—12]. Ярким и достаточно необычным (в силу отличающегося от всех прочих полиеновых

макролидов механизма действия — см. ниже) представителем данного класса противогрибковых агентов является натамицин.

## 1. Общие сведения по структуре и классификации полиеновых макролидов

Макролидами называются химические соединения, имеющие в своей структуре макроциклическое кольцо атомов углерода, закрытое лактонизацией [4, 13]. Изначально термин «макролиды» был предложен R. Woodward для обозначения антибиотиков, имеющих макроциклическую лактонную структуру [14], однако в дальнейшем он приобрел более широкую трактовку [15]. Полиеновые макролиды имеют крупное макроциклическое лактонное кольцо (от 20 до 44 атомов углерода); их характерной особенностью является наличие серии конъюгированных двойных связей (от трех до восьми), расположенных напротив некоторого количества гидроксильных групп. Помимо этого в их структуре часто присутствует полисахаридная группа (микозамин), придающая молекуле амфотерные свойства [3—5, 16—21] (рис. 1). В силу этого свойства и механизм действия полиеновых макролидов значительно отличаются от антибактериальных макролидов (табл. 1).

Для классификации полиенов традиционно используется принцип их разделения исходя из количества двойных связей, а также наличия или отсутствия полисахарида, связанного гликозидной связью. С хи-

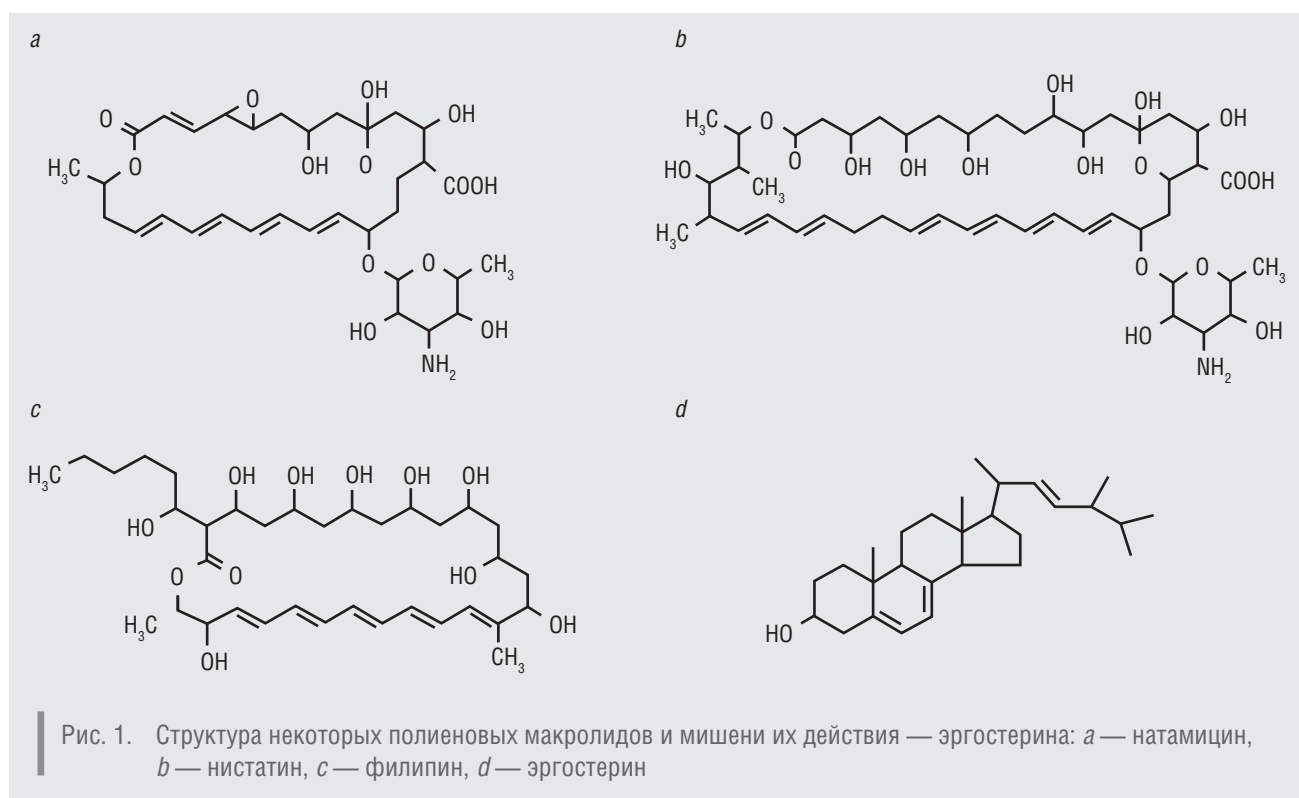
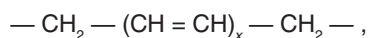


Таблица 1 Различия антибактериальных макролидов и полиеновых макролидов [4]

Свойство	Соединения группы эритромицина	Полиеновые макролиды
Спектр действия	Широкий спектр грамположительных и отдельные грамотрицательные бактерии. Грибы нечувствительны	Дрожжевые, плесневые и мицелиальные грибы, а также некоторые простейшие. Бактерии нечувствительны
Область действия	50S-субъединица бактериальных рибосом	Стеролы клеточной мембраны
Механизм действия	Ингибирование пептидилсинтазы и транслокации; бактериостатический эффект	Нарушение свойств клеточной мембраны; фунгицидный эффект

мической точки зрения такой подход к классификации может быть выражен формулой



где  $x = 3$  соответствует триенам,  $x = 4$  — тетраенам,  $x = 5$  — пентаенам,  $x = 6$  — гексаенам и  $x = 7$  — гептаенам [3—5].

С формальной точки зрения использование приставки поли- в отношении группы с максимальным числом 7 выглядит не вполне корректным, и данную группу соединений следовало бы называть олигоенами, однако в силу неблагозвучности данный термин не прижился и в литературе используется только название «полиены» [4].

Несмотря на открытие значительного количества представителей, триены (например, микотриенин, протидин и резистафилин [22—25]) и гексаены (например, дермостатин, криптоцидин и флавацид [26—32]) де-факто не нашли сегодня практического применения. Большее распространение в медицине, лабора-

торной практике, пищевой промышленности и сельском хозяйстве получили тетраеновые, гептаеновые и в меньшей степени пентаеновые соединения.

К классу тетраеновых макролидов относятся, в частности, натамицин, этрускомицин (люценсомицин), нистатин и амфотерицин А, причем два последних имеют структуру, подобную значительно более крупным гептаеновым соединениям, но с разрывом в цепочке конъюгированных двойных связей (например, нистатин содержит две разобщенные системы двойных связей — тетраен и диен); это позволяет отнести их к продуктам деградации гептаеновых макролидов [3, 4, 32—36]. Примеры пентаенов — комплекс филипина (I—IV), чейнин, пентамицин (молдцидин В) [3, 4, 37—42]. К гептаенам относятся амфотерицин В, перимицин, хамицин, трихомицин А, а также открытый в СССР и использовавшийся в советской медицине наравне с нистатином леворин А и В [3, 4, 34, 43—49]. Информация по некоторым типичным представителям классов тетраенов, пентаенов и гептаенов приведена в табл. 2.

Таблица 2 Информация по химическому строению некоторых типичных полиеновых макролидов

Соединение	Общая формула	Молекулярная масса	Примечание
<b>Тетраены</b>			
Натамицин	$C_{33}H_{47}NO_{13}$	666	Содержит микозамин
Этрускомицин (люценсомицин)	$C_{36}H_{53}NO_{13}$	708	Содержит микозамин
Нистатин	$C_{47}H_{75}NO_{17}$	926	Содержит две разобщенные системы двойных связей — тетраен и диен; микозамин
<b>Пентаены</b>			
Комплекс филипина (I—IV)	$C_{35}H_{53}O_{11}$	655 (для филипина III)	Метилпентаен, без микозамина
Чейнин	$C_{33}H_{54}O_{10}$	610	Метилпентаен, без микозамина
Пентамицин (молдцидин В)	$C_{35}H_{60}O_{13}$	688	Метилпентаен, без микозамина
<b>Гептаены</b>			
Амфотерицин В	$C_{47}H_{73}NO_{17}$	924	Неароматический; содержит микозамин
Перимицин	$C_{47}H_{75}N_2O_{14}$	892	Содержит <i>N</i> -метил- <i>p</i> -аминоацетофенон и перозамин
Леворин А и В	$C_{59}H_{93}N_2O_{22}$ и $C_{62}H_{114}N_2O_{22}$	1181 и 1238	Содержит <i>p</i> -аминоацетофенон и микозамин

## 2. Натамицин — базовая информация

### 2.1. Историческая справка

В 1955 г. группой голландских исследователей из культуры микроорганизма рода *Streptomyces* был изолирован новый высокоактивный антибиотик [35]. Штамм данного стрептомицета был получен из образца почвы, взятого в окрестностях города Питермарицбург, провинция Натал, ЮАР. Вследствие этого данный штамм получил название *Streptomyces natalensis*, а продуцируемый им антибиотик — пимарицин (от названия Питермарицбург). Однако согласно директиве Всемирной организации здравоохранения антибиотики, продуцируемые *Streptomyces spp.*, должны иметь окончание -мицин, в силу чего название пимарицин было отклонено ВОЗ и изменено на натамицин [12].

В 1959 г. группой американских исследователей из образца почвы, взятого в штате Теннесси, был выделен стрептомицет, продуцировавший активный противогрибковый антибиотик, получивший название теннецитин. Однако детальное изучение его структуры привело к удивившему исследователей выводу, что его химическое строение идентично натамицину, в силу чего название теннецитин перестало существовать [50—52].

В дальнейшем натамицин получил широкое распространение в медицине и в пищевой промышленности. В последней он используется в качестве консерванта, предотвращающего заплесневение продуктов. В Евросоюзе натамицину при его использовании в качестве пищевой добавки присвоен код E235, также в литературе, посвященной консервантам, он нередко обозначается как антибиотик A-5283 [53, 54].

### 2.2. Физико-химические свойства натамицина

Натамицин является тетраеновым макролидом, имеющим крупное лактонное кольцо (25 атомов углерода), связанное эфирной связью с микоаминовой группой [55—58] (см. рис. 1). Определение абсолютной конфигурации в C25 (атом углерода, замыкающий лактонное кольцо) показало, что натамицин существует в D-форме [56, 59]. Его эмпирическая формула  $C_{33}H_{47}NO_{13}$ , (стереоизомер 22-[3-амино-3,6-дидезокси-бета-D-маннопиранозил)окси]-1,3,26-тригидрокси-12-метил-10-оксо-6,11,28-триоксатрицикло [22.3.1.0/5,7] октакоза-8,14,16,18,20-пентаен-25-карбоновой кислоты), молекулярная масса — 666 Дальтон. В водных растворах натамицин проявляет амфотерные свойства; его изоэлектрическая точка находится в районе pH 6,5 [4, 12, 53].

В твердом состоянии натамицин имеет кристаллическую структуру; с точки зрения его органолептических свойств он представляет собой белый порошок без вкуса и запаха. Нарушение кристаллической структуры натамицина происходит при температуре выше 200 °С, при этом температура ниже 120 °С

не оказывает влияния на его антимикотическую активность, если длительность ее воздействия не превышает одного часа. Последнее важно при необходимости стерилизации или автоклавирования сред, содержащих натамицин [12, 60].

Исходя из его структурной формулы натамицин плохо растворим в воде и хорошо — в полярных органических растворителях. В частности, хорошими растворителями для натамицина являются ледяная уксусная кислота, метилпирролидон, диметилсульфоксид, глицерин и пропиленгликоль [12, 35, 53]. При этом натамицин нерастворим в высших спиртах, эфирах, ароматических и алифатических углеводородах, кетонах и различных маслах [12, 35].

В сухом состоянии и в виде водной суспензии натамицин является достаточно стабильным соединением — при хранении в темном месте в течение 2 лет потеря антимикотической активности не отмечалась [12, 35, 53]. В растворах натамицин стабилен при значениях pH 5,0—9,0, но быстро инактивируется при экстремально низких и высоких значениях [12, 35, 61]. Также быстрая инактивация натамицина происходит при воздействии ультрафиолета с длиной волны 300—350 нм, а также различных окислителей [12, 61, 62]. Наличие антиоксидантов (например, хлорофилла, аскорбиновой кислоты и т.п.) в определенной степени предохраняет натамицин от инактивации [62]. Указанные аспекты диктуют необходимость хранения препаратов натамицина в темном месте; таблетки для перорального приема должны быть покрыты оболочкой, чтобы предотвратить инактивацию в кислой среде желудка. При разработке комбинированных препаратов натамицина следует принимать во внимание физико-химические свойства каждого из компонентов — так, например, окислители несовместимы с натамицином в одной лекарственной форме.

### 2.3. Фармакологические свойства и безопасность натамицина

Ряд экспериментов, проведенных на животных и на людях, продемонстрировал, что натамицин не подвергается какой-либо абсорбции с поверхности кожи и слизистых оболочек (в т.ч. из желудочно-кишечного тракта) [12, 63, 64]. По этой же причине пероральный прием натамицина оказался неэффективным при лечении системных микозов [64].

В то же время натамицин оказывает выраженный эффект при использовании для лечения грибковых поражений кожи и слизистых оболочек, что также было продемонстрировано в экспериментах на животных и клинических исследованиях. Так, скормливание натамицина лабораторным животным не приводило к какому-либо системному действию, но вызывало гибель грибов в кишечнике [35, 65]. Был проведен эксперимент на крысах, в рамках которого животным перорально давали тетрациклин в дозе 200 мг/кг пи-

щи, что приводило к нарастанию содержания в фекалиях до 140 000 дрожжевых клеток/г (при норме 0—500 клеток/г). Последующее пероральное скармливание натамицина в дозе 50 мг/кг пищи приводило к снижению данного показателя до нуля и у животных, получавших тетрациклин, и у животных контрольной группы; аналогичные результаты были получены на мышах [65, 66].

Противогрибковая активность натамицина в отношении грибковых поражений покровных тканей также была продемонстрирована в экспериментах на животных. Так, скармливание морским свинкам хлортетрациклина в сверхвысоких токсических дозах приводило к развитию у этих животных кандидоза ротовой полости и гениталий, тогда как наружные аппликации натамицина привели к полному устранению данных проявлений [67]. Схожие данные были получены на кроликах, у которых был экспериментально индуцирован кандидоз кожных покровов — однократная аппликация 2% крема натамицина привела к устранению 13 из 20 очагов поражения, а 3% крема нистатина — 12 из 18 [12].

С клинической точки зрения очень важен исключительно благоприятный профиль безопасности натамицина. Раздражающие свойства, токсичность, аллергенность и тератогенность данного соединения были изучены в ряде исследований, данные некоторых из них представлены ниже.

Стандартной моделью для изучения раздражающих свойств препарата является инокуляция исследуемого агента в конъюнктивальный мешок глаза кролика. Инокуляция подобным образом порошка натамицина не вызвала какого-либо раздражения [11, 68].

Ряд экспериментов для определения острой токсичности натамицина позволил установить следующие значения  $LD_{50}$  при пероральном приеме: 2,73 г/кг массы тела для самцов крыс, 4,67 г/кг для самок крыс, 1,5 г/кг для мышей, 0,45 г/кг для морских свинок и 1,42 г/кг для кроликов [11, 35, 69]; при этом в организмах погибших животных не удалось выявить каких-либо патологических изменений. При парентеральном введении натамицина крысам значения  $LD_{50}$  составили 0,25 г/кг массы тела для интраперитонеального, 2,0 г/кг для внутримышечного и 5,0 г/кг для подкожного пути введения соответственно [35]. При этом при парентеральном введении в нелетальных дозах натамицин вызывал тяжелую диарею, отеки и задержку роста животных (последняя была связана исследователями с диареей). Кроме того, парентеральное введение приводило к выраженному кардиотоническому эффекту у крыс и морских свинок [35, 70].

Для установления хронической токсичности натамицин в течение длительного времени скармливался собакам и крысам. Насильственное скармливание натамицина крысам в суточной дозе 8000 мг/кг пищи в течение трех месяцев не привело к заметным нару-

шениям. При скармливании крысам в суточной дозе 1000 мг/кг пищи в течение двух лет натамицин также хорошо переносился. Собакам натамицин скармливали в дозе 250 мг/кг пищи в течение более двух лет, что не привело к каким-либо изменениям или нарушениям; у собак, которые в течение двух лет получали натамицин в дозе 500 мг/кг пищи, отмечалось незначительное снижение веса, но переносимость также была хорошей. При скармливании собакам натамицина в течение 7 недель в дозе 1250 мг/кг пищи у животных в начале эксперимента отмечались рвота и диарея, которые затем регрессировали; каких-либо иных нарушений отмечено не было. Авторы исследования пришли к заключению, что натамицин не обладает кумулятивным эффектом и хорошо переносится даже при очень длительном (годами) приеме [11].

С учетом наблюдаемой общемировой тенденции к росту числа случаев аллергических реакций, в том числе лекарственной аллергии, значительную ценность представляет отсутствие у натамицина аллергенного потенциала. Неспособность натамицина вызывать сенсибилизацию может быть в какой-то мере объяснена его практически нулевой аффинностью к белкам. Антибиотик может вызвать контактную сенсибилизацию, только проявив свойства гаптена, т. е. образовав комплекс с белком, что придает ему иммуногенные свойства [71, 72]. Натамицин имеет высокое сродство к липидам, но не способен связываться с белками, в силу чего не может быть гаптенем и не обладает антигенными свойствами [12, 73]. За весь период наблюдения не было зарегистрировано ни одной аллергической реакции на натамицин, в т. ч. у медицинских работников и у рабочих производств, занимающихся изготовлением препаратов натамицина [12, 73, 74] (табл. 3).

Более того, не удалось индуцировать сенсибилизацию к натамицину в максимизационном тесте, проведенном по методике А. Kligman [75]. Натамицин (в виде 25% раствора в глицерине) наносился 5 раз подряд под окклюзионную повязку на кожу 10 здоровых добровольцев, предварительно поврежденную лаурилсульфатом натрия. Через 10 дней натамицин (в концентрации 10% в белом вазелине) снова наносился на 48 часов под окклюзионную повязку на другой участок поврежденной кожи. В таких условиях вероятность сенсибилизации близка к максимальной, однако ни у одного из 10 добровольцев ее индуцировать не удалось [12].

Еще одно важное свойство натамицина — отсутствие влияния на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие, что дает возможность применять его препараты в период беременности и лактации.

Какого-либо негативного влияния на репродуктивную функцию и беременность не было выявлено в серии экспериментов на животных. Так, при скармливании в течение двух лет крысам первого и двух

Таблица 3 Среднепопуляционная частота сенсибилизации к некоторым классам лекарственных средств [12], %

Препарат/группа	Путь введения		
	инъекционно	перорально	наружно
Пенициллины	1—3	0,1—0,7	5—12 (накожно) До 15 (на слизистые)
Стрептомицин	2	—	4—9
Сульфаниламиды	1—4	0,3—2	12
Натамицин	—	0	0

последующих поколений натамицина в суточной дозе 1000 мг/кг пищи негативного влияния на показатели беременности, состояния плодов и детенышей и лактацию выявлено не было; в целом репродуктивная и лактационная функция у 241 животного, получавшего натамицин, не отличалась или была лучше, чем у 130 контрольных крыс [11]. В другом исследовании было сформировано 6 групп крыс (по 10 самцов и 20 самок каждая — поколение  $F_0$ ), которые в течение 11 недель получали натамицин перорально в дозе 0 (2 группы), 5, 15, 50 или 100 мг/кг массы тела. От этих животных было получено по 2 помета щенков (поколение  $F_1$ ), от которых было также получено по 2 помета (поколение  $F_2$ ). Все поколения получали натамицин в той же дозе, что и их родители. У животных, получавших дозу 100 мг/кг дважды в день, снизилось число живорождений и число щенков, выживших к 21-му дню; однако индексы фертильности, вынашивания, жизнеспособности и лактации были в пределах нормы во всех трех поколениях. Меньшие дозы натамицина вообще не оказали какого-либо эффекта на оцениваемые параметры. Далее в этом же эксперименте 20 крыс поколения  $F_1$  во время беременности с 6-го по 15-й день получали натамицин через зонд в вышеуказанных дозах, после чего на 20-й день были забиты и изучены. Между этими и контрольными животными не было выявлено никаких различий по критериям числа детенышей в помете, локализации зон имплантации и резорбции, живых и мертвых плодов, а также пороков развития скелета и мягких тканей [74, 76]. Этой же группой исследователей проведен эксперимент на кроликах, в рамках которого 4 группы по 10—12 беременных животных на 6—18-й день беременности получали натамицин через зонд в дозе 0, 5, 15 или 50 мг/кг массы тела, после чего были изучены на 29-й день. Какого-либо влияния на имплантацию плодного яйца и выживаемость матерей и потомства выявлено не было. Количество пороков развития не отличалось от спонтанно наблюдаемых в контрольной группе [74, 77].

В дальнейшем А.Е. Czeizel и соавт. [10] было проведено исследование тератогенности вагинальной

формы натамицина у женщин в период беременности. Был осуществлен попарный сравнительный анализ случаев врожденных аномалий и соответствующей контрольной группы женщин, родивших здоровых детей. В период с 1980 по 1996 г. в Венгрии получены данные о 38 150 женщинах, рожденные которыми дети не имели каких-либо дефектов (контрольная группа) и о 22 843 женщинах, у плодов или новорожденных детей которых были обнаружены врожденные аномалии. В опытной и контрольной группах лечение натамицином проводилось у 62 (0,27%) и 98 (0,26%) беременных женщин соответственно (приблизительное отношение шансов 1,1; 95% доверительный интервал 0,8—1,5). В данном попарном анализе «случай — контроль» тератогенного потенциала вагинальной формы натамицина на 2-м и 3-м месяцах беременности (т.е. в критический период для большинства наиболее значимых врожденных аномалий) выявлено не было (скорректированное отношение шансов 0,9; 95% доверительный интервал 0,4—1,8). Новорожденные, рожденные женщинами из группы, получавшей лечение натамицином, имели несколько больший средний вес тела при рождении (на 72 г), чем новорожденные, матери которых лечения не получали (скорректированное значение  $p = 0,01$ ), несмотря на меньший гестационный возраст. Авторы пришли к заключению, что лечение вагинальной формой натамицина в период беременности не сопровождается каким-либо доступным для обнаружения риском тератогенности.

### 3. Механизм действия и спектр активности натамицина

#### 3.1. Механизм действия

Парадоксально, но вплоть до недавнего времени механизм действия натамицина не был точно известен науке — при описании данного соединения авторы экстраполировали механизм действия более изученных представителей класса полиеновых макролидов, в частности нистатина.

Мишенью всех полиеновых макролидов является эргостерин — главный стерол клеточных мембран

представителей царства *Fungi* [4, 5, 78]. Эргостерин играет исключительно важную роль в биологии грибковой клетки — в частности, данный стерол участвует в процессах эндоцитоза, слияния вакуолей, поляризации и морфогенеза [79—82].

Крупные полиеновые соединения, такие как нистатин и амфотерицин В, связываются с эргостерином с образованием полупоры; соединение двух полупор приводит к образованию пронизывающей клеточную мембрану поры, что нарушает селективную проницаемость липидного бислоя и изменяет ионный градиент, приводя к гибели гриба. Меньшее по размеру и не несущее заряда полиеновое соединение филиппин, используемое в лабораторной практике для флуоресцентного окрашивания стеролов, также разрушает мембрану гриба, но механизм отличается от вышеописанного. В силу малой длины и отсутствия заряженных групп филиппин не может сформировать пору, однако, взаимодействуя с эргостерином, он образует планарный комплекс. Два таких комплекса, соединяясь своими гидрофобными участками, формируют двойную сэндвичеподобную структуру, которая погружается в липидный бислой мембраны, что приводит к фрагментации последней и утечке компонентов цитоплазмы [5, 16, 78, 83].

До последнего времени точный механизм действия натамицина не был изучен; описывающие данное соединение авторы обычно экстраполировали механизм действия других полиеновых макролидов, описанный выше. Лишь в 2008 г. было опубликовано первое фундаментальное исследование Y. te Welscher и соавт. [84], пролившее свет на некоторые аспекты механизма действия натамицина и послужившее импульсом к дальнейшим изысканиям. В частности, было продемонстрировано, что натамицин нарушает свойства клеточной мембраны гриба и вызывает его гибель без увеличения ее проницаемости (т. е. не образует пор).

В рамках данного исследования в серии из нескольких экспериментов изучались особенности взаимодействия натамицина и референсных полиеновых макролидов (нистатина и филиппина) с мембранами клеток дрожжевых грибов (штаммы дикого типа и несущие различные мутации гена эргостерина, а также лабораторно полученный штамм с заменой эргостерина на холестерин) и со специально созданными фосфолипидными униламеллярными везикулами, содержащими в мембране эргостерин, холестерин либо не содержащими стеролов.

Для определения специфичности натамицина в отношении стеролов клеточных мембран использовались упомянутые везикулы, связывание с содержащимися в их мембранах стеролами оценивалось посредством изотермической титрационной калориметрии и сепарирования связавшегося натамицина центрифугированием. В результате эксперимента было установлено, что натамицин вообще не взаимодействовал

с мембранами, не содержащими стеролов, и крайне слабо связывался с мембранами, содержащими холестерин; в то же время он продемонстрировал выраженную способность к связыванию с эргостерином — константа связывания составила  $5,7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ , что немного больше, чем у нистатина ( $2,72\text{--}5,7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ). Таким образом, натамицин обладает высокой специфичностью в отношении эргостерина клеточных мембран. Обращает на себя внимание, что филиппин обладает гораздо большей связывающей способностью — его константа связывания с эргостерином  $41,3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ , но его действие менее специфично. Он активно связывает холестерин ( $20,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ), что лишает возможности применять его в медицинских целях, т. к. он будет разрушать мембраны клеток человека (содержащие холестерин) почти так же активно, как клеток грибов (содержащие эргостерин).

Следующим этапом данного исследования [84] стало изучение влияния натамицина и референсных полиеновых макролидов на проницаемость мембран *in vitro* (с использованием вышеуказанных искусственных везикул) и *in vivo*. Сначала была предпринята попытка оценить влияние натамицина на проницаемость мембран везикул после взаимодействия с ним на основании утечки из них красителя карбоксифлуоресцеина. Натамицин не вызывал подобной утечки, однако ее не вызвал и нистатин, который, как известно, образует поры в мембране. Исследователи сочли, что размер образуемых пор может быть слишком мал, чтобы через них могла происходить утечка подобных крупных молекул, и приняли решение оценить изменение проницаемости на основании утечки протонов, с целью чего использовали рН-зависимую флуоресцентную пробу. Использувавшийся в качестве положительного контроля нигерицин, а также нистатин и филиппин вызвали утечку протонов из везикул, содержащих в своих мембранах эргостерин, в то время как связавшийся с ними натамицин не привел к сколько-нибудь заметной утечке. С целью установления корреляции полученных *in vitro* результатов с эффектом *in vivo* был поставлен эксперимент, в котором использовались дрожжевые клетки (штамм дикого типа), нагруженные рН-чувствительной пробой (сукцинимидиловый эфир 5-(-6)-карбоксифлуоресцеин диацетата). Утечка протонов оценивалась на основании уменьшения флуоресценции, определяемой методом спектрофлуориметрии. В отсутствие антимикотика флуоресценция дрожжевых клеток была стабильной, с незначительной тенденцией к снижению с течением времени; при внесении в среду натамицина картина не менялась. Добавление нистатина приводило к немедленному резко выраженному падению интенсивности флуоресценции, что, вероятно, было связано с образованием пор в мембранах грибов. В дальнейшем отмечалась тенденция к ее повторному нарастанию, что отражает попытку дрожжевых клеток восстано-

вить ионный градиент на поверхности своей мембраны. При этом рост грибов ингибировался и натамицином, и нистатином. На основании полученных данных авторы заключили, что натамицин вызывает гибель грибов каким-то иным, нежели другие полиеновые макролиды, образом, без образования пор в мембране, хотя мишенью действия также является эргостерин. Было высказано предположение, что это может быть связано с нарушением экзо- и эндоцитоза, а также слияния вакуолей.

Для отработки последней гипотезы этой же рабочей группой было проведено следующее исследование [85], направленное на изучение влияния натамицина на слияние вакуолей. Известно, что стеролы играют важную роль в процессах слияния и разделения клеточных мембран [86—88]. При этом экзо- и эндоцитоз зависят от этих процессов, что подчеркивает их биологическую значимость [89, 90]. Чтобы оценить воздействие полиеновых макролидов на процесс слияния вакуолей, в эксперименте использовались вакуоли, выделенные от двух мутантных штаммов дрожжей: у одного из них в вакуолях имелись ферменты-протеазы с нормальной активностью, но был выключен ген *PHO8*, кодирующий щелочную фосфатазу (ЩФ); у второго же, напротив, были выключены протеазы и, как следствие, в вакуолях содержался только неактивный предшественник ЩФ (про-ЩФ). При слиянии вакуолей протеазы и про-ЩФ взаимодействовали, что приводило к образованию активной формы ЩФ, которая определялась методом ферментной колориметрии. Натамицин, нистатин и филипин вносились в разных концентрациях; в качестве положительного контроля использовалась реакция без добавления антимикотика (100% слияние), в качестве отрицательного — инкубация на льду (0% слияния). Было установлено, что все три агента способны ингибировать слияние вакуолей. Наиболее активен был филипин — его концентрация, при которой наблюдалось 1/2 ингибирования от максимально наблюдавшегося ( $IC_{50}$ ), составила 14 мкМ; для нистатина и натамицина были получены значения  $IC_{50}$ , равные 36 и 56 мкМ соответственно. Значения для филипина и нистатина соответствовали ранее наблюдавшимся M. Kato и W. Wickner [91]. Максимально достигнутое ингибирование для натамицина ( $71\% \pm 2\%$ ) было менее выраженным, чем для нистатина ( $96\% \pm 0,5\%$ ) и филипина ( $90\% \pm 7,5\%$ ); авторы связывают это с тем, что в отличие от двух последних натамицин не образует пор в мембранах, тогда как повышение их проницаемости тоже может тормозить слияние вакуолей. Это было подтверждено экспериментально — в присутствии нистатина и филипина вакуоли теряли способность накапливать краситель хинакрин, что свидетельствовало об их перфорации, тогда как натамицин не вызывал подобных изменений. В то же время при повышении концентрации натамицина и нистатина до 100 мкМ ингибирующее дей-



ствие натамицина на слияние вакуолей становилось более выраженным (рис. 2).

В этом же исследовании была получена интересная информация о том, на каких стадиях слияния вакуолей происходит их ингибирование. Известно, что гомотипическое слияние вакуолей у дрожжевых грибов происходит в три стадии: инициирование, соединение и слияние [92]. Поскольку существуют методы, позволяющие ингибировать каждую из этих стадий по отдельности, существует возможность установить, на какой именно стадии работает исследуемый агент. Было установлено, что филипин ингибирует слияние вакуолей между стадиями соединения и слияния, тогда как нистатин и натамицин — на стадии инициирования.

Помимо этого оценивалось влияние натамицина на морфологию вакуолей в дрожжевых клетках. Выяснилось, что в интактных дрожжевых клетках число вакуолей не превышает двух, тогда как внесение натамицина в концентрации всего 0,5 мкМ (~30% от МИК) приводит к их фрагментации и нарастанию их количества. При концентрации натамицина 1,5 мкМ 65% дрожжевых клеток имели число вакуолей больше нормы (3—6).

Параллельно с экспериментами с дрожжевыми грибами эта же научная группа изучала влияние полиеновых макролидов на развитие конидий плесневых грибов (*Penicillium discolor*) [93]. При определении МИК в отношении конидий данного вида гриба были получены результаты, приведенные в табл. 4.

На основании приведенных данных видно, что активность натамицина соответствует другим пред-



Таблица 4 МИК натамицина, нистатина и филипина в отношении конидий *P. discolor* [93], мкМ/л

Состояние конидий	Натамицин	Нистатин	Филипин
Покоящиеся конидии	2,0 ± 0,8	3,6 ± 0,8	1,4 ± 0,7
Конидии после 6 часов развития	2,7 ± 0,6	4,1 ± 0,9	0,7 ± 0,1

ставителям класса (при этом МИК ниже, чем у нистатина). Однако при этом при помощи электронной парамагнитной резонансной спектроскопии было установлено, что воздействие нистатина и филипина приводит к разрушению мембран конидий, тогда как натамицин не вызывает подобных изменений. В ходе следующего эксперимента при помощи конфокальной лазерной сканирующей микроскопии было выявлено, что действие натамицина на находящиеся в активной фазе развития конидии приводит к резкому снижению в них количества эндосом, вплоть до полного отсутствия. Наблюдавшийся эффект был время- и дозозависимым.

В дальнейшем эксперименты с плесневыми грибами были продолжены — было изучено влияние натамицина на развитие конидий *Aspergillus niger* [94]. Конидии подвергались 8-часовой инкубации с натамицином в концентрации 3 и 10 мкМ; в первые 2 часа заметного эффекта не было, что объясняется отсутствием эргостерина в плазматической мембране конидий на ранних стадиях развития. В последующие часы было отмечено ингибирование поляризации, образования зародышевых трубок и митоза. Натамицин не влиял на снижение содержания маннитола и трегалозы, однако предотвращал нарастание внутриклеточного уровня глицерина и глюкозы. На фоне действия натамицина происходило усиление экспрессии генов защитных белков, а также генов, участвующих в процессах эндоцитоза и метаболизма растворенных веществ; при этом отмечалось снижение экспрессии генов, ответственных за синтез эргостерина. Авторы работы пришли к заключению, что натамицин не вызывает гибели конидий, но заставляет их перейти в режим выживания, в котором они лишены возможности размножаться.

Наконец, в 2012 г. были опубликованы результаты исследования, в рамках которого изучалось влияние натамицина на функцию транспортных белков грибковых клеток [95]. Было продемонстрировано, что воздействие натамицина приводит к ингибированию белков — переносчиков аргинина, пролина и глюкозы и прекращению транспорта указанных субстратов в клетки *Saccharomyces cerevisiae* и конидии *Aspergillus niger*, причем эффект развивается очень быстро, за считанные минуты. После удаления ната-

мицина из среды восстановление транспортной функции, напротив, происходило очень медленно. С учетом того, что указанные транспортные белки сильно различаются биохимически, очевидно, что данный эффект связан не со специфическим ингибированием натамицином каждого из этих белков по отдельности, а опосредован одним общим механизмом. Поскольку данные белки и их функция являются эргостеринзависимыми, очевидно, что их ингибирование связано с взаимодействием натамицина с эргостерином мембраны.

Обобщая вышеизложенную информацию, можно констатировать, что натамицин является единственным представителем класса полиеновых макролидов, механизм действия которого связан не с образованием пор в мембране гриба, а с ингибированием экзо- и эндоцитоза, слияния вакуолей и функционирования белков-переносчиков, что лишает гриб энергетических субстратов и способности к размножению. Более того, высказано предположение, что именно этот механизм является базовым для всех полиеновых макролидов [95]. Эта гипотеза подтверждается экспериментом, в рамках которого было получено производное амфотерицина В (полиенового макролида с известной способностью образовывать поры), у которого была удалена одна гидроксильная группа в позиции С35. Это производное не вызывало образования пор в грибковых мембранах, однако сохраняло способность взаимодействовать с эргостерином; при этом его противогрибковая активность была в значительной мере сохранена [96].

При этом наряду с метаболическими нарушениями взаимодействие натамицина с эргостерином приводит и к отчетливым морфологическим изменениям грибковой клетки. Так, группа финских исследователей [97] при помощи электронной микроскопии установила, что в результате воздействия натамицина на клетки гриба *Candida albicans* наблюдалось неравномерное изменение толщины их клеточной мембраны и практически полное разрушение внутреннего содержимого — в цитоплазме присутствовали участки лизиса, наблюдались крупные липидные образования, цитоплазматические структуры формировали густки вместо гомогенного распределения, отмечался полный распад митохондриальных структур. При этом были видны многочисленные разрывы клеточной стенки,

через которые происходила утечка протоплазмы; последние, вероятно, связаны не с прямым действием натамицина, а с неудачными попытками почкования.

### 3.2. Спектр активности

Как и другие представители класса полиеновых макролидов, натамицин активен в отношении подавляющего большинства представителей царства *Fungi*, включая дрожжевые, дрожжеподобные и плесневые грибы, в т. ч. дерматофиты [12, 98]. В табл. 5 приводятся некоторые общие сведения по МИК натамицина для основных групп грибов.

Как видно из приведенных данных, в отношении большинства грибов натамицин активен даже в очень низкой концентрации. Дрожжевые и дрожжеподобные

грибы, включая *Candida spp.*, особенно чувствительны — в ряде случаев МИК составляла менее 1 мкг/мл [12, 67, 99—101]. К натамицину чувствительны также практически все плесневые грибы; примечательно, что задержка роста некоторых из них (в частности, *Aspergillus flavus 3734*) наблюдается при концентрации натамицина всего в 1/30 от МИК [12]. Для некоторых представителей дерматофитов МИК натамицина выше, чем для других плесеней и дрожжей; так, МИК для *Trichophyton mentagrophytes* в отдельных случаях достигала 100 мкг/мл. Большинство других дерматофитов ингибировалось натамицином в концентрации >10 мкг/мл. Сведения по диапазону МИК натамицина в отношении ряда значимых для клинической дерматологии грибов приводятся в табл. 6.

Таблица 5 Общие данные по МИК натамицина для основных групп грибов [12]

Группа	Диапазон МИК натамицина, мкг/мл
Дрожжевые грибы	0,9—2,5
Дрожжеподобные грибы	1,5—12,5
Дерматофиты	3,0—100,5
Прочие грибы	1,2—10,0

Таблица 6 Диапазон МИК\* натамицина для ряда грибов, значимых для клинической дерматологии [12]

Микроорганизм	Диапазон МИК натамицина, мкг/мл
<i>Trichophyton rubrum</i>	0,2—12,5 (25)
<i>Trichophyton granulosum</i>	0,2—25 (50)
<i>Microsporum canis</i>	0,2—6,25
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0,2—3,1
<i>Rhodotulora mucilaginoso</i>	0,2—1,6 (3,1)
<i>Candida albicans</i>	0,2—1,6
<i>Candida catenulata</i>	0,2—1,6
<i>Candida parapsilosis</i>	0,2—1,6 (3,1)
<i>Trichosporum cutaneum</i>	0,2 (0,4)
<i>Geotrichum candidum</i>	0,2—3,1
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	0,2—3,1
<i>Cephalosporium spp.</i>	0,2—3,1
<i>Cladosporium herbarum</i>	0,2—3,1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,2—3,1 (6,25)
<i>Mucor spp.</i>	0,2—6,25 (12,5)
<i>Alternaria tenuis</i>	0,2—3,1
<i>Penicillium spp.</i>	0,2—6,25

\* Указан обычно наблюдаемый диапазон МИК. В скобках приведены значения при получении промежуточного результата.

Помимо грибов к натамицину чувствительны некоторые простейшие, в частности *Trichomonas vaginalis*; МИК натамицина в отношении данного микроорганизма составляет 15—30 мкг/мл, при этом очень важна длительность экспозиции — трихомонадоцидный эффект при указанных значениях МИК достигается при длительности воздействия от трех дней [12, 35, 102]. Интересно, что среди других полиеновых макролидов активность в отношении трихомонад имеют только трихомицин и хамицин, прочие представители данного класса подобной активности лишены. Помимо *Trichomonas vaginalis* к натамицину также чувствительны *Trichomonas intestinalis*, *Giardia lamblia* и *Chilomastix mesnili*; в то же время *Entamoeba histolytica* к нему нечувствительна [12, 103].

Водоросли, которые, как и грибы, содержат стеролы в своей клеточной стенке, также чувствительны к действию полиеновых макролидов, в т. ч. натамицина — была продемонстрирована его способность ингибировать рост водорослей [104]. Практическая значимость этого факта на сегодня не очевидна, хотя теоретически допускает применение полиеновых макролидов для лечения редких заболеваний, вызываемых водорослями, например протозооза [105, 106].

Все без исключения бактерии устойчивы к действию полиеновых макролидов, в т. ч. натамицина, вследствие отсутствия в их клеточной стенке стеролов, являющихся мишенью действия для соединений этого класса [2, 3, 12, 107].

### 3.3. Вопрос резистентности

На сегодня основным классом препаратов, используемых для лечения грибковых инфекций, являются азоловые соединения. Однако проблемной зоной для азолов является наблюдаемая тенденция к росту резистентности возбудителей [8, 108—110]. Например, по данным С.С. Vulik и соавт., количество вагинальных изолятов *C. albicans* с повышенной МИК к флуконазолу выросло в 2005—2007 гг. по сравнению с 1986—1989 гг. в 3 раза — с 3 до 9% [111]. Е. Т. Мальбахова и соавт. приводят еще более удручающие данные — по результатам указанного исследования, по сравнению с 1998—1999 гг., в 2006—2007 гг. чувствительность вагинальных изолятов *Candida spp.* к флуконазолу снизилась в 2,2 раза, к клотримазолу — в 1,9 раза, к кетоконазолу — в 2,7 раза, к итраконазолу — в 1,7 раза [110]. На фоне этого чувствительность к полиеновым макролидам, напротив, возросла — к леворину в 2 раза, к натамицину в 3,4 раза. Кроме того, у некоторых видов *Candida* отмечается конститутивно сниженная чувствительность или резистентность к азолам. Так, сниженная чувствительность к флуконазолу нередко наблюдается у *C. tropicalis*, *C. glabrata*, а *C. krusei* считается природно-устойчивой к данному препарату [112—114].

Причиной этого является наличие сразу нескольких путей формирования резистентности *Candida spp.* к азоловым препаратам. Механизм действия данной группы препаратов заключается в ингибировании одного из ключевых ферментов клетки гриба, необходимых для биосинтеза эргостерина — 14 $\alpha$ -деметилазы ланостерина [1, 7, 8, 108, 109, 114, 115]. При этом идентифицированы следующие пути формирования резистентности к азолам: а) усиление экспрессии гена *ERG11*, кодирующего указанный фермент, что приводит к повышению его внутриклеточного содержания и, таким образом, МИК азола; б) изменение участка связывания мишени вследствие различных мутаций указанного гена, в частности *ERG11p*, что снижает аффинность азолов; в) усиление экспрессии генов *MDR1*, *CDR1*, *CDR2* и других, кодирующих белки эффлюксной помпы, что приводит к более активному выведению азолов из грибковой клетки; г) изменению биосинтетических путей стеролов в грибковой клетке — мутации гена *ERG3* приводят к замене эргостерина в мембране на 14 $\alpha$ -метилфестерол [7, 8, 108, 109, 115].

Резистентность к полиеновым макролидам же, как уже было сказано выше, — явление крайне редкое [6—9]. В ряде исследований был выявлен только один механизм — качественное и количественное изменение содержания стеролов вследствие редких мутаций, в частности алоцирования генов семейства *pol*, а также упомянутые выше мутации гена *ERG3* (в последнем случае возможна мультирезистентность и к азолам, и к полиенам) [6—9, 109, 115, 116]. В частности, J.D. Dick и соавт. наблюдали, что у 24 резистентных к полиеновым макролидам штаммов *C. albicans*, выделенных от пациентов с нейтропенией, содержание эргостерина было снижено на 74—85% [117]. L.M. Safe и соавт. из 824 клинических изолятов *Candida* были получены 3 устойчивых к полиенам штамма, у которых наблюдалось выраженное уменьшение содержания эргостерина в клеточной мембране. Причем, как видно из приведенных в табл. 7 данных, выявленная резистентность не носит перекрестный характер — мутанты были резистентны к амфотерицину В, но сохраняли чувствительность к натамицину (табл. 7) [119].

Е.Т. Subden и соавт. изучили профиль стеролов у 4 мутантных штаммов *C. albicans*, устойчивых ко всем трем упомянутым агентам, и установили выраженное снижение (или полное отсутствие) С28-стеролов, включая эргостерин, на фоне роста содержания других стеролов и тритерпенов (табл. 8) [119].

Наблюдавшиеся результаты были в дальнейшем подтверждены и в других исследованиях. Так, в вышеописанном исследовании Y. te Welscher и соавт. изучалась чувствительность к полиеновым макролидам различных мутантных штаммов *Candida* с изменениями в разных участках структуры эргостерина.

Таблица 7 МИК полиенов для диких и мутантных (R) штаммов *C. krusei*, *C. parakrusei* и *C. tropicalis* [118], мкг/мл

Штамм	Амфотерицин В	Нистатин	Натамицин
<i>C. krusei</i> (дикий)	0,6	4,0	3,5
<i>C. krusei</i> -R (изолят ТСН-Т2672)	70,0	15,0	5,0
<i>C. parakrusei</i> (дикий)	1,5	4,0	3,0
<i>C. parakrusei</i> -R (изолят ТСН-Т1121)	20,0	5,0	5,0
<i>C. tropicalis</i> (дикий)	2,0	8,0	5,0
<i>C. tropicalis</i> -R (изолят ТСН-Т1121)	25,0	10,0	5,0

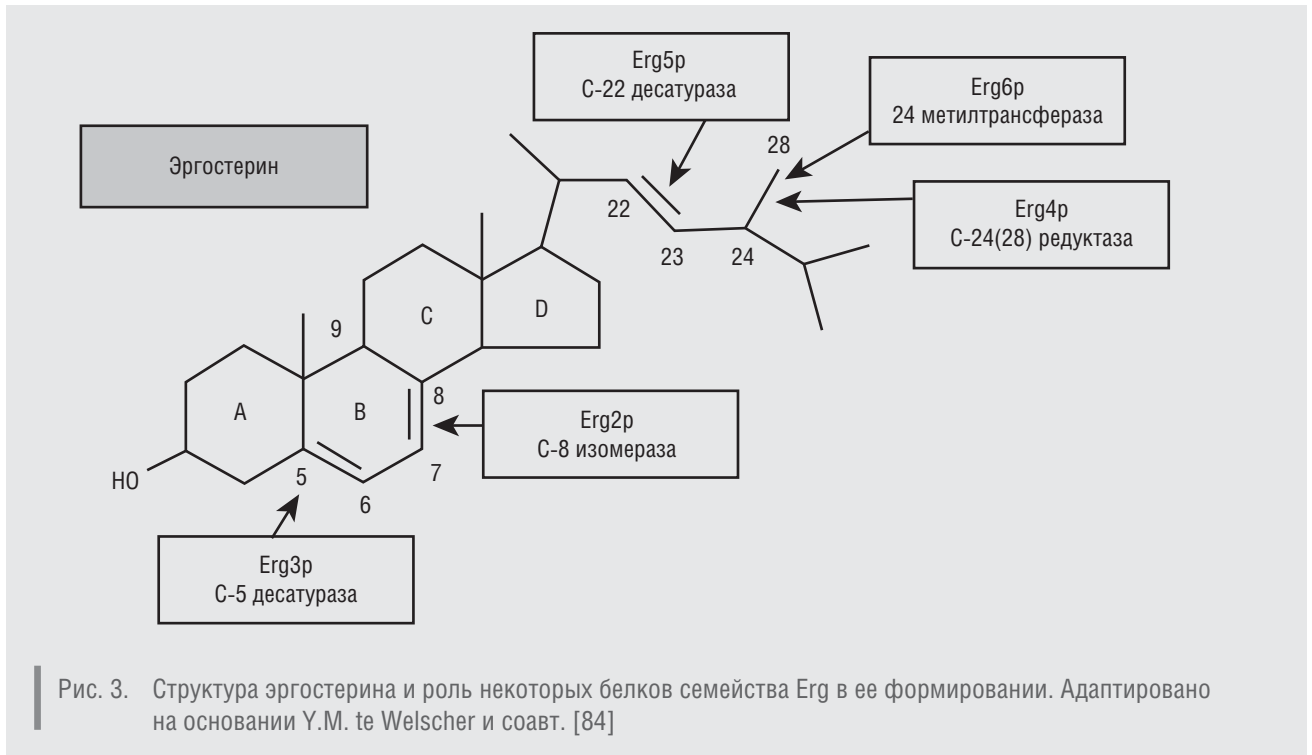
Таблица 8 Содержание стеролов и тритерпенов у диких и мутантных (устойчивых к полиенам) штаммов *C. albicans* [119], мг/г сухого веса

Соединение	Штамм <i>C. albicans</i>				
	дикий	RES-P4	RES-P5	RES-A4	RES-P2
Стеро́лы					
Лихестерин	Нет	400,0	425,0	Нет	Следы
Эргостерин	1240,8	Нет	Нет	150,0	Следы
Фекостерин	161,6	200,0	310,0	4,0	Следы
Эпистерин	13,7	Нет	115,0	3,0	Следы
Неизвестные	Нет	20,0	Нет	15,0	Нет
Терпены					
Ланостерин	20,4	Следы	Следы	5,0	500,0
Эбурикол	19,1	Следы	Следы	1115,0	60,0
Обтусифолио́л	Нет	Следы	Следы	25,0	680,0
Суммарно	1455,6	620,0	850,0	1318,0	1240,0

Известно, что гены семейства *ERG* кодируют ряд важных для синтеза и химической структуры эргостерина ферментов, в связи с чем искусственно индуцированные мутации генов позволяют получать лабораторные штаммы грибов с измененным профилем стеролов их мембраны (рис. 3). Было установлено, что наиболее значимы с точки зрения связывания натамицином двойные связи в кольце В структуры эргостерина — например, если у мутантов *erg3Δ*, у которых была потеряна одна двойная связь С7—С8, МИК натамицина была лишь втрое выше, чем у дикого штамма, то *erg2Δerg6Δ*, у которых отсутствовали обе двойных связи (С5—С6 и С7—С8), МИК натамицина была выше в 37 раз по сравнению с диким штаммом. При этом изменения в боковой цепи С17 серьезного влияния на чувствительность к натамицину не оказывали. Для

нистатина картина была аналогичной, тогда как чувствительность к филипину мало зависела от структуры стеролов в силу неизбирательности его действия.

Значимым с клинической точки зрения представляется тот факт, что мутанты *Candida* с измененным количественным и качественным профилем стеролов нередко имеют сниженную жизнеспособность и вирулентность, что связано с нарушением процессов эндоцитоза и слияния плазматических мембран [80, 85, 120, 121]. Этим объясняется феномен реверсии резистентности, наблюдавшийся в описанном выше исследовании Е. Т. Мальбаховой и соавт., в котором был продемонстрирован рост чувствительности *Candida spp.* в 2006—2007 гг. по сравнению с 1998—1999 гг. к леворину в 2 раза и к натамицину в 3,4 раза на фоне значительного ее снижения к азоловым антимикоти-



кам. По сравнению с 1990 гг. в гинекологии стал реже применяться нистатин, при этом уменьшение контакта грибов с полиенами повлекло возвращение профиля стеролов к оптимальному с точки зрения физиологии дрожжевой клетки.

#### 4. Натамицин в клинической практике

В силу исключительно местного действия препараты натамицина применяются для лечения широкого спектра грибковых заболеваний кожи и слизистых оболочек. В РФ подобные препараты широко применяются в гинекологии (в форме вагинальных суппозиториях) [122], в дерматологии в форме кремов и мазей для наружного применения (как в виде монокомпонентных препаратов, так и в комбинации с неомицином и гидрокортизоном), в гастроэнтерологии в виде таблеток для санации кишечника от грибов [123—125]. Во многих странах для лечения микозов роговицы широко применяются глазные капли, содержащие 2,5 или 5% натамицина (не зарегистрированы в РФ) [126]. Также исторически натамицин выпускался в формах вагинальных таблеток с дозировкой 25 мг, пастилок для рассасывания для лечения кандидоза ротовой полости и комбинированного препарата в форме лосьона, содержащего натамицин, неомицин и гидрокортизон (данные формы в настоящее время не выпускаются). Ниже представлены данные некоторых клинических исследований и наблюдений, касающиеся применения препаратов

натамицина в лекарственных формах, зарегистрированных на территории РФ.

##### 4.1. Применение препаратов натамицина в гинекологии

Вагинальные суппозитории Пимафуцин («Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды), содержащие 100 мг натамицина, являются самым популярным в РФ препаратом для местной терапии вульвовагинального кандидоза (ВВК) (данные «Розничного Аудита ГЛС в России», IMS Health, 2013 г.) [122]. Помимо Пимафуцина в РФ зарегистрировано 2 генерических препарата натамицина в форме суппозиториях — Примафунгин (ООО «Фармаприм», Молдова) и Экофуцин (ОАО «АВВА РУС», РФ) [127, 128].

По клиническому опыту применения суппозиториях Пимафуцин накоплен большой массив клинических данных.

K.D. Wiedey и соавт. было проведено рандомизированное контролируемое исследование, в которое были включены 423 пациентки, страдающие ВВК [129]. В дальнейшем исследование проводилось в 3 этапа: на первом 168 женщин были рандомизированы в 3 группы, которые получили 3-, 6- или 10-дневный курс лечения суппозиториями, содержащими 100 мг натамицина. На втором этапе 138 женщин были рандомизированы в 3 группы, которые получили либо 1 суппозиторий, содержащий 100 мг натамицина, однократно, либо в первый день лечения — суппозито-

рий 100 мг натамицина, а в два последующих — суппозитории, не содержащие активного вещества, либо по одному суппозиторию 100 мг натамицина в течение 3 дней. Наконец, на третьем этапе 117 женщин были рандомизированы в 3 группы, которые получили либо 300 мг натамицина (по 1 суппозиторию 100 мг натамицина в течение 3 дней), либо суппозитории, содержащие 500 мг клотримазола однократно, либо 600 мг изоконазола однократно. Критерии оценки — клиническое и микробиологическое излечение. Эффективность лечения натамицином была высокой (85—96%) во всех группах, при этом статистически значимых различий по эффективности с препаратами сравнения обнаружено не было. Кроме того, было отмечено положительное влияние лечения натамицином на микробиоценоз влагалища.

Е. Vartiainen и О. Widholm провели простое слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в рамках которого 52 женщины детородного возраста, страдавшие ВВК, методом рандомизации были поровну распределены в 2 группы, одна из которых получала суппозитории Пимафуцин, содержащие 100 мг натамицина, по 1 в день в течение 3 дней, а другая — вагинальные капсулы Гино-Дактарин, содержащие 400 мг миконазола нитрата, также в течение 3 дней [130]. Критериями были купирование субъективной симптоматики, оцениваемое по 5-балльной шкале, а также результаты микроскопического и микробиологического исследования. Полученные результаты позволяют говорить о высокой эффективности обоих препаратов при отсутствии значимых различий. Так, элиминация грибов *Candida spp.* была достигнута у 81% пациенток, получавших Пимафуцин, и у 85% пациенток, получавших Гино-Дактарин ( $p > 0,7$ ). Полное купирование симптомов отмечалось у 42% пациенток, получавших Пимафуцин, и у 35% пациенток, получавших Гино-Дактарин ( $p > 0,5$ ). Нежелательных лекарственных реакций при использовании Пимафуцина отмечено не было, при использовании Гино-Дактарина у одной женщины развился аллергический контактный дерматит. Заключение: лечение суппозиториями Пимафуцин является эффективным и безопасным, при этом по эффективности равноценным миконазола нитрату.

Ж. Kosh описаны результаты открытого многоцентрового исследования, включавшего 2248 пациенток, страдающих ВВК, из 490 медицинских центров [131]. Все пациентки получали суппозитории Пимафуцин (натамицин 100 мг) по одному в день в течение 3 дней. Критерии — клиническая эффективность и переносимость препарата. Примерно у 60% пациенток проводилось микробиологическое исследование. Эффективность лечения была оценена врачами как очень хорошая или хорошая в 90% случаев. Переносимость была оценена пациентками как очень хорошая или хорошая в 97% случаев. Примерно в 3% случаев боль-

ные жаловались на чувство жжения. Таким образом, лечение было эффективным и хорошо переносилось пациентками.

Имеются некоторые клинические данные, касающиеся длительности лечения суппозиториями натамицина. Так, J. Kretowicz и M. Troszynski в рамках двухцентрового исследования с участием 248 пациенток было продемонстрировано, что 6-дневный курс лечения (по одному суппозиторию на ночь) обеспечивает лучшую эффективность (86%), чем 3-дневный (67%); при этом 10-дневный курс устаревшей формой вагинальных таблеток в дозировке 25 мг натамицина показал эффективность 79% [132]. Схожие данные по преимуществу 6-дневной схемы перед 3-дневной были получены в вышеупомянутом исследовании K.D. Wiedey и соавт. [129]. Во второй части их исследования 168 пациенток с вульвовагинитом, вызванным *Candida albicans* или *Trichomonas vaginalis*, были случайным образом распределены по 3 группам, получавшим лечение в течение 3, 6 или 10 дней. После исследования посева хорошие результаты получены для 85, 95 и 98% пациенток соответственно.

В последнем случае обращает на себя внимание, что натамицин был эффективен также и при вагините трихомонадной этиологии, что подтверждает данные о некоторой чувствительности к нему данного микроорганизма [102]. Более того, в исследовании В. Toth и Н. Palos был продемонстрирован синергизм действия при вагинальном применении натамицина и пероральном приеме метронидазола [133].

Важным аспектом является применение натамицина у беременных женщин, т. к. это один из немногих противогрибковых агентов, разрешенных к применению на всех трех триместрах беременности. По применению данного препарата у этой уязвимой категории пациенток также накоплен значительный клинический опыт.

Важные сведения по безопасности, позволившие исключить наличие тератогенного потенциала у натамицина, были получены А.Е. Czeizel и соавт. (описание данного исследования см. в разделе 2.3 данного обзора) [10].

В исследовании В.Н. Прилепской и соавт. приняли участие 132 пациентки, страдающие вульвовагинальным кандидозом (ВВК), в т. ч. 58 беременных [134]. Все они получали лечение Пимафуцином в виде вагинальных суппозиториями один раз в день в течение 3—6 дней и одновременно таблетки по одной 4 раза в день в течение 5 дней. Критериями оценки были клиническое и микробиологическое излечение. Итоговая эффективность лечения натамицином (на основании отрицательных результатов микробиологического исследования) составила у небеременных женщин 89,2%, у беременных — 84,5%, при этом в ходе последующего 6-месячного наблюдения рецидивы кандидоза были выявлены только в 7,7% слу-

чаев. Клинически значимых нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, зарегистрировано не было.

V.R. Patel было проведено исследование, в котором приняли участие 50 женщин с различными сроками беременности, страдавших ВВК [135]. Все они получали вагинальные таблетки, содержащие 25 мг натамицина, по одной на ночь в течение 3 недель. Полное излечение (клиническое и микробиологическое) констатировано у 94% пациенток (47 из 50), улучшение — у 6% (3 из 50). Побочных эффектов не наблюдалось.

F. Basile наблюдал 56 пациенток с ВВК в виде моноинфекции или в сочетании с трихомонозом. Пациентки были разделены на 4 группы: беременные женщины ( $n = 30$ , из них 12 с сочетанием *Candida* и *Trichomonas*); женщины с сахарным диабетом ( $n = 5$ , из них 1 с микст-инфекцией); женщины, получавшие системные антибиотики и ГКС ( $n = 15$ ); женщины, получавшие оральные контрацептивы ( $n = 6$ , из них 2 с микст-инфекцией) [136]. Все они получали вагинальные таблетки, содержащие 25 мг натамицина, по одной на ночь в течение 20 дней в сочетании с 2% мазью натамицина. В случае если полное излечение не достигалось, проводился повторный курс. Итоговая эффективность (клиническое и микробиологическое излечение) была отмечена у 87,5% пациенток, из них у 57,15% после первого курса и еще у 30,35% — после второго; у 12,5% полного излечения достичь не удалось. В большинстве случаев, потребовавших повторного курса или в которых лечение не увенчалось успехом, имела место смешанная кандидо-трихомонадная инфекция.

Н.М. Герасимовой и соавт. изучалось влияние терапии натамицином на риск инфицирования дрожжевыми грибами новорожденных [137]. В исследовании приняла участие 131 беременная женщина, страдающая ВВК. Пимафуцин в зависимости от формы заболевания назначался либо в виде монотерапии суппозиториями 100 мг, либо проводилась комбинированная терапия суппозиториями и таблетками. Микробиологическая эффективность натамицина при комбинированной терапии беременных женщин составила 87%. В данном исследовании также анализировались отдаленные результаты лечения — частота развития инфекций, ассоциированных с *Candida spp.*, у детей, матери которых получали натамицин (проанализированы данные по 89 детям). Как известно, беременная женщина может быть источником ante-, intra- и перинатального инфицирования плода или новорожденного, передача *Candida spp.* происходит в 75—80% случаев. В то же время у матерей, получивших лечение Пимафуцином, в 89% случаев родились здоровые дети, у которых не выявлялись грибы рода *Candida*; при этом не было ни одного случая диссеминированного и генерализованного кандидоза, и только у одного ребенка выявлено кандидозное интертриго. Это указы-

вает на эффективность натамицина как средства первичной профилактики кандидоза у новорожденных.

Интересные данные получены Е.Т. Мальбаховой и соавт. [138]. В 2012 г. указанными авторами проведено исследование, в рамках которого оценивалась не только эффективность терапии, но и совокупная противогрибковая активность вагинального отделяемого (суммарная активность антимикробных пептидов (АМП) — дефензинов, лактоферрина, кальпротектина, лизоцима, секреторного ингибитора лейкопротеазы и кателицидинов). Была включена 51 небеременная женщина с ВВК, обследованная за период 2008—2010 гг., группы сравнения составили 48 женщин с ВВК, обследованных в 1999—2000 гг., и 114 больных атопическим дерматитом, из которых 50 были обследованы в 1999—2000 гг. и 64 — в 2006—2008 гг. Установлено, что тяжесть течения ВВК, выраженная в баллах, при хроническом рецидивирующем течении заболевания в 1,6 раза выше, нежели при первичном остром. Чувствительность изолятов, полученных от женщин, страдающих ВВК, за 10 лет значительно изменилась: к азолам снизилась в 1,4—1,5 раза, а к натамицину возросла в 1,2 раза. Та же тенденция верна и в отношении штаммов дрожжей, выделенных от пациентов с атопическим дерматитом. Лечение ВВК натамицином показало высокую эффективность (табл. 9), при этом был сделан вывод, что при остром течении ВВК достаточно монотерапии натамицином в форме суппозитория 100 мг циклом не короче 6 дней. При хроническом рецидивирующем течении ВВК предпочтителен пролонгированный курс терапии в течение 9 дней в комбинации с терапией натамицином в форме таблеток 5—10 дней и в форме крема с целью элиминации возбудителя из близлежащих резервуаров кожи и кишечника для предупреждения рецидива. При этом по завершении терапии отмечалось значительное возрастание совокупной противогрибковой активности вагинального отделяемого (см. табл. 9). Это может быть объяснено устранением этиологического агента, оказывающего супрессивное влияние на данный показатель. В то же время N.M. Darisipudi и соавт. в 2011 г. было продемонстрировано, что полиеновые макролиды (амфотерицин В, нистатин и натамицин) обладают стимулирующим влиянием на продукцию провоспалительного цитокина ИЛ-1, который, в свою очередь, является индуктором синтеза антимикробных пептидов (при этом азолы подобного влияния лишены) [139]. В свете этих данных нельзя исключить, что наблюдающееся повышение антимикробной активности может быть результатом и прямого стимулирующего влияния натамицина на продукцию ИЛ-1.

#### 4.2. Применение препаратов натамицина в гастроэнтерологии

В ряде описанных выше клинических исследований обращает на себя внимание использование ком-

Таблица 9

Изменение клинических, микробиологических и иммунологических параметров до и после лечения ВВК натамицином ( $n = 51$ ) [137]

Параметр	Острый ВВК ( $n = 11$ )		Хронический ВВК, подгруппа 1 ( $n = 15$ )		Хронический ВВК, подгруппа 2 ( $n = 15$ )		Значение $p$
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Тяжесть течения (медиана суммы симптомов ВВК)	6	2	8	2	8	2	n/a
Частота положительных культуральных тестов, %	100	0	100	0	100	0	$p < 0,001$
Совокупная активность АМП, % (медиана)	18,2	52,2	11,3	58,1	12,8	60,7	$p < 0,02$

бинированной терапии — дополнение лечения вагинальными суппозиториями натамицина пероральным приемом таблеток натамицина. Основанием для такого подхода является теория, согласно которой роль в рецидивировании ВВК может играть очаг дрожжевых грибов, локализующийся в толстом кишечнике человека [140, 141]. При этом использование триазоловых соединений, в частности флуконазола, с целью санации кишечника от грибов не вполне оправданно — около 80% активных метаболитов флуконазола выводятся с мочой, а в кишечной биопленке они не концентрируются; при этом при использовании данного соединения у 2/3 пациентов полной санации кишечника достичь не удается [142, 143]. В то же время не имеющий системной абсорбции натамицин, который действует только в просвете кишечника, представляется в данной ситуации оптимальным выбором.

В частности, Е. В. Войтовой и соавт. было проведено открытое сравнительное исследование, в которое были включены 127 детей в возрасте от 3 недель до 14 лет с дисбактериозом кишечника, обусловленным избыточным ростом *Candida albicans* в диагностическом титре [144]. Лечение проводилось таблетками Пимафуцин (100 мг натамицина) по 1 таблетке 2 раза в день в течение 7—10 дней. Группу сравнения составили 47 детей, получавших нистатин в стандартных дозах. Показана высокая эффективность (100% санация) и хорошая переносимость натамицина, отмечено его положительное влияние на течение сопутствующего атопического дерматита, при этом нежелательные лекарственные реакции отмечались значительно реже, чем при применении нистатина.

Ж.Е. Норре и соавт. изучали применение полиеновых макролидов у такой клинически сложной популяции пациентов, как дети с онкологическими заболеваниями, получавшие химио- или лучевую терапию, с целью лечения и профилактики кандидоза ротовой полости и кишечника [145]. Дети ( $n = 46$ ) получали лечение пастилками и суспензией натамицина (данные

формы не зарегистрированы в РФ), пастилками и суспензией амфотерицина В или суспензией нистатина. Пастилки натамицина оказались наиболее эффективны для лечения кандидоза ротовой полости, тогда как суспензия амфотерицина и нистатина — для лечения кандидоза кишечника. При этом с точки зрения восприятия пациентами и комплаентности препараты натамицина оказались предпочтительными.

В. Б. Гриневич и соавт. продемонстрировали целесообразность включения таблеток натамицина в эрадикационные схемы терапии язвенной болезни (ЯБ) [146]. Одновременное применение нескольких антибиотиков бывает нередко ассоциировано с прогрессированием кандидоза кишечника. При этом дополнение эрадикационной схемы таблетками Пимафуцин обеспечивает противокандидозный эффект, который, по мнению авторов, сопровождается более быстрой регрессией клинических проявлений диспепсии, формированием стойкой ремиссии ЯБ и положительным метаболическим действием.

Особняком среди вышеприведенных данных стоит исследование W. Gehring и соавт., которым не удалось достичь значимых показателей санации кишечника пациентов от дрожжевых грибов в долгосрочной (3 месяца) перспективе ни при монотерапии таблетками натамицина, ни при комбинированной терапии натамицином и бутилскополомином, хотя выделяемые грибы были к натамицину чувствительны и МИК натамицина не менялась в ходе исследования [147].

В целом же проф. М. А. Шевяков и А. Р. Златкина сходятся во мнении, что таблетки натамицина на сегодня являются оптимальным выбором для лечения и профилактики кандидоза кишечника [143, 148].

#### 4.3. Применение препаратов натамицина в дерматовенерологии

Для наружного применения с целью лечения микозов кожи и слизистых оболочек широко применяется натамицин в форме 2% крема пимафуцин, а также комбинированного препарата, содержащего 1% ната-



мицина, 1% гидрокортизона и 0,35% неомицина сульфата (крем и мазь Пимафуорт) [123, 124].

Одним из первых клинических исследований, посвященных применению мазевых форм натамицина, стало двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное S. Takahashi [149]. В нем приняли участие 56 пациентов с кандидозом гладкой кожи, получавших терапию мазью натамицина (не зарегистрирована в РФ) либо плацебо; было установлено отчетливое статистически достоверное различие с группой плацебо — 70,4% случаев успешного лечения в группе, получавшей натамицин, и 27,6% в контрольной. Каких-либо нежелательных реакций при использовании натамицина не наблюдалось, тогда как в группе плацебо у 2 пациентов были отмечены раздражение и зуд. Относительно низкий (70,4%) процент эффективности лечения объясняется включением в исследование пациентов, страдавших кандидной паронихией, крайне трудно поддающейся терапии.

G. Masterton и соавт. описан клинический опыт лечения кремом натамицина 66 пациентов с кандидозным баланопоститом и кандидозом аногенитальной области [150]. Эффективность у пациентов с лабораторно подтвержденным кандидозом составила 98%. Нежелательных лекарственных реакций не отмечено ни у одного пациента.

C. Ene-Popescu описаны 138 случаев кандидной инфекции различной локализации (интертриго, кандидоз гладкой кожи, наружного слухового прохода, гениталий), для лечения которых применялись различные лекарственные формы Пимафуцина или пимафурорта [151]. Полное излечение достигнуто в 82,6% случаев, улучшение — в 14,5%, неэффективной терапия была в 2,9% случаев.

J. Kejda и соавт. также использовали Пимафуцин и Пимафурорт в форме мази или лосьона (последний не зарегистрирован в РФ) для лечения различных дерматомикозов, при этом определялась чувствительность возбудителей [152]. Полное излечение зафиксировано в 75% случаев, улучшение — в 14%, в 7% динамики не было и в 4% наблюдалось ухудшение. Обращает на себя внимание высокая чувствительность почти всех исследованных грибов к натамицину — полное ингибирование роста представителей рода *Trichophyton*, *Candida* (кроме *parapsilosis*, чувствительность которой была несколько снижена) и *Aspergillus fumigatus* наблюдалось уже при концентрации натамицина 1:500 000. Исключение составил вид *Scopulariopsis brevicaulis*, который был к натамицину малочувствителен.

Ценный клинический опыт представляет исследование Z. Laskownicka и соавт. по наружному применению различных препаратов натамицина в педиатрической практике, в т. ч. у детей самого раннего возраста [153]. Были включены 69 детей в возрасте от 2 дней до 18 лет с кандидозом различной локализации. В за-

висимости от локализации процесса пациенты получали крем, суспензию, вагинальные суппозитории Пимафуцин или комбинированный препарат Пимафурорт. Критерии оценки — клиническое и микробиологическое излечение. Полное излечение достигнуто у 76,8%, улучшение — у 17,3%, и у 5,7% (4 пациента), страдавших серьезными сопутствующими соматическими заболеваниями (лейкемия, сахарный диабет), лечение успехом не увенчалось. Нежелательных реакций в ходе лечения отмечено не было.

Наряду с монокомпонентными препаратами натамицина в трех последних описанных исследованиях применялся трехкомпонентный препарат Пимафурорт. Его неоспоримое преимущество — использование в составе немодифицированного гидрокортизона, глюкокортикостероида (ГКС) I (слабого) класса активности. Большинство комбинированных трехкомпонентных препаратов, представленных на российском рынке, имеют в составе бетаметазона дипропионат, сверхсильный фторированный глюкокортикостероид, который нежелательно применять у детей, а также на чувствительных участках кожи (лицо, складки, гениталии) в силу высокого риска стероидных побочных эффектов, тогда как Пимафурорт является оптимальным выбором в данных ситуациях [154]. За счет наличия в составе антибиотика-аминогликозида мицина сульфата Пимафурорт имеет широкий спектр антимикробной активности, охватывающий, наряду с грибами, грамотрицательные и ряд грамположительных (в т. ч. *Staphylococcus aureus*) бактерий. При этом важно, что и натамицин, и аминогликозиды сохраняют активность при взаимодействии с ГКС, тогда как, к примеру, активность фузидовой кислоты и антимикотиков группы имидазолов может значительно снизиться при их комбинировании в одной лекарственной форме со стероидами [155, 156].

По применению Пимафурорта также накоплен обширный клинический опыт.

Так, H. Jaeschke и соавт. было проведено контролируемое клиническое исследование Пимафурорта в форме мази и лосьона (последний не зарегистрирован в РФ) на 208 пациентах (в т. ч. 28 стационарных), страдавших различными дерматозами, осложненными грибковой, бактериальной или микстинфекцией [157]. В качестве препарата сравнения использовались классические дерматологические препараты, такие как настойка Арнинга. В рамках данного исследования были подтверждены высокая эффективность Пимафурорта и его превосходство над препаратами сравнения, при этом эффект был особенно выражен у 71 пациента с микробиологически подтвержденным дерматомикозом и кандидозом. Терапевтический эффект наблюдался уже на 4—5-й день применения препарата, средняя продолжительность лечения составила 3—4 недели. В итоге полное выздоровление или выраженное

улучшение было зафиксировано у 166 (80%) пациентов, резистентность к терапии наблюдалась только в 6% случаев. Нежелательных лекарственных реакций отмечено не было.

Интересный дизайн имело исследование С.С. Кравчени и соавт. [158]. 80 пациентов от 22 до 45 лет, страдающих атопическим дерматитом, осложненным вторичным инфицированием, были распределены в 2 группы ( $n = 40$  в каждой): 1-я группа получала мазь Травокорт (дифлукортолон + изоконазол) и гентамициновую мазь 2 раза в день в течение 14 дней, 2-я группа — мазь Пимафукорт (натамицин + неомицин + гидрокортизон) 2 раза в день в течение 14 дней. Диагноз стафилодермия был подтвержден бактериологически у всех пациентов, а наличие кандидозной инфекции — бактериоскопически в 1-й группе у 23 (57,5%) и во 2-й группе у 25 (62,5%) пациентов. В 1-й группе (Травокорт + гентамициновая мазь) величина SCORAD до лечения составила  $36 \pm 0,5$ ; на 14-й день терапии —  $17 \pm 0,5$  ( $p < 0,01$ ). Во 2-й группе (Пимафукорт) индекс SCORAD до лечения составил  $38 \pm 0,5$ ; на 14-й день терапии —  $6 \pm 0,5$  ( $p < 0,01$ ). Таким образом, в группе больных, получавших монотерапию Пимафукортом, достигнутые результаты на 14-й день терапии были более выраженными в сравнении с 1-й группой ( $p < 0,05$ ). Переносимость была хорошей в обеих группах — 5 (12,5%) больных, получавших Травокорт и гентамициновую мазь, в процессе

лечения отмечали жжение; в группе лиц, лечившихся мазью Пимафукорт, неблагоприятных побочных реакций зафиксировано не было. Микробиологические результаты лечения также продемонстрировали преимущество Пимафукорта — при повторном микробиологическом исследовании через 14 дней *S. aureus* был повторно выделен у 12 (30%) пациентов, получавших Травокорт в комбинации с гентамициновой мазью, и у 4 (10%), получавших Пимафукорт; *Candida spp.* повторно обнаружены у 8 (34,7%) пациентов первой группы и у 1 (4%) — второй (рис. 4).

В другом исследовании, проведенном Т.Э. Соколовой и соавт., Пимафукорт продемонстрировал преимущество перед препаратом Кандид Б (клотримазол 1% + беклометазона дипропионат 0,025%) при лечении пациентов с микробной экземой [159]. При использовании Пимафукорта общий показатель клинической эффективности (случаи полного разрешения процесса и случаи значительного улучшения) составил 86,9%, а при использовании Кандид Б — 67,7%.

В нескольких работах А.Н. Хлебниковой описан успешный опыт применения Пимафукорта для лечения инфицированных дерматозов у лиц пожилого возраста, пациентов с сахарным диабетом и у соматически ослабленных больных (по использованию Пимафукорта у соматически ослабленных пациентов также опубликованы клинические данные И.М. Корсунской и соавт., а у пациентов пожилого и старческого воз-

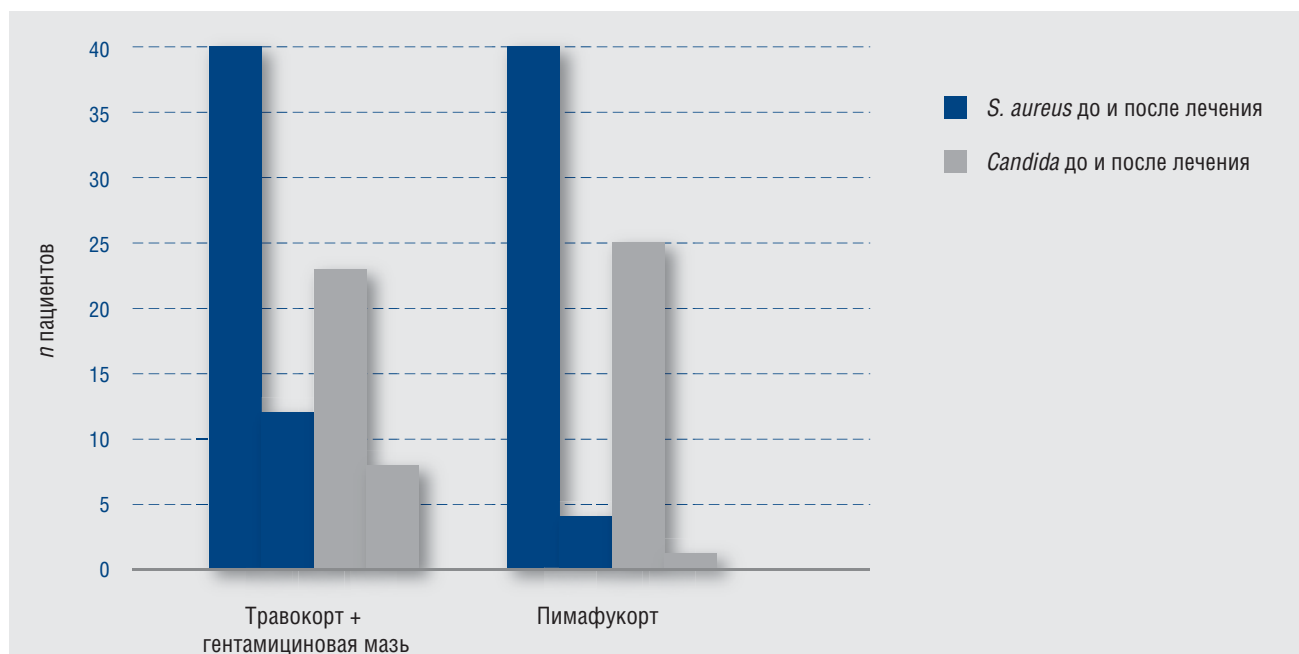


Рис. 4. Микробиологическая эффективность лечения инфицированного атопического дерматита. Адаптировано на основании С.С. Кравчени и соавт. [158]

раста — А.Л. Бакулева [160, 161]). В этих ситуациях наличие слабого ГКС в составе препарата особенно значимо, т. к. у указанных категорий пациентов имеет место выраженная дисфункция эпидермального барьера и риск нежелательных реакций при использовании ГКС высокого класса активности (в т. ч. атрофии кожи) существенно выше.

Помимо изложенного в литературе имеются сведения об успешном применении Пимафукорта у пациентов с себорейным дерматитом, интертригинозным дерматитом и хроническим кандидозом крупных складок, пеленочном дерматитом, баланопоститом [165—170].

#### 4.4. Применение препаратов натамицина в оториноларингологии

Отдельный вопрос — наружное применение препаратов натамицина в лор-практике, где они снискали популярность при лечении диффузного наружного отита грибковой (отомикоз) и смешанной этиологии. В силу высокой безопасности, активности натамицина в отношении ключевых возбудителей (*Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.*, *Candida spp.*) при практически не встречающейся резистентности, а в случае использования Пимафукорта — дополнительно противовоспалительного действия и эффективности в отношении бактериально-грибковых ассоциаций, данные средства являются оправданным выбором для лечения этой патологии. Единственное противопоказание к применению Пимафукорта — перфорация барабанной перепонки, т. к. в этом случае возможен ототоксический эффект неомицина, входящего в его состав.

Так, I. Sojosa и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором приняли участие 70 пациентов с отомикозами различной этиологии. Критерии оценки — клиническое и микробиологическое излечение [171]. Препараты сравнения — фенилборат ртути, нистатин, салифунгин и натамицин (мазь Пимафуцин либо Пимафукорт) в различных лекарственных формах для наружного применения. При использовании натамицина излечение отмечалось у 67% пациентов, значительное улучшение — у 24%, что не уступает или превышает результаты, достигнутые при использовании препаратов сравнения.

В.Т. Пальчун и соавт. провели клиническое исследование по применению крема Пимафукорт у пациентов с диффузным наружным отитом [172]. Препарат применялся дважды в день в течение 14 дней. Исследование завершили 38 пациентов, из которых у 36 (95%) достигнуто полное излечение, у 2 (5%) отмечено улучшение, но в силу высокой бактериальной обсемененности *P. aeruginosa* и *S. aureus* потребовалась системная антибактериальная терапия. Микробиологическое излечение достигнуто у 27 (71%) пациентов; у 11 (29%) пациентов обнаружен рост патогенной флоры с меньшим, чем при первичном

исследовании, коэффициентом бактериальной обсемененности, что в большинстве случаев (9 пациентов — 24%) можно расценивать как носительство инфекции. Лишь у 2 из 11 пациентов (5%), которым потребовалась системная терапия, лечение не было эффективным. Авторы пришли к заключению, что крем Пимафукорт является эффективным средством лечения диффузных наружных отитов грибковой и смешанной этиологии.

К схожим выводам пришли Е.Ю. Радциг и соавт. [173], которые использовали крем Пимафукорт для лечения наружного отита у 42 детей в возрасте 7—15 лет. Клиническая эффективность препарата Пимафукорт как средства стартовой монотерапии после 7 дней применения составила 88% в целом в группе и 100% в группе пациентов с острым диффузным наружным отитом. Полная эрадикация возбудителя достигнута у 81% пациентов: у 64% после 7-дневной монотерапии Пимафукортом, у 17% после 14 дней применения Пимафукорта в сочетании с системной терапией. Побочных эффектов отмечено не было.

#### Заключение

Изложенные сведения позволяют констатировать, что натамицин, являющийся соединением класса полиеновых макролидов, стоит особняком среди прочих представителей данного класса и имеет отличающийся от других механизм действия. В отличие от других популярных полиенов, нистатина и амфотерицина В он не вызывает образования пор в грибковых мембранах, однако приводит к ингибированию экзо- и эндоцитоза, слияния вакуолей и функционирования белков-переносчиков, что лишает грибок энергетических субстратов и способности к размножению. Некоторыми авторами высказано предположение, что именно этот механизм является базовым для всех полиеновых макролидов, тогда как образование пор для других представителей этого класса — лишь вспомогательный и имеющий меньшее значение [95].

Безусловным преимуществом натамицина является его высокий профиль безопасности — он хорошо переносится при контакте с кожей и слизистыми оболочками, не подвергается системной абсорбции, не вызывает сенсibilизации (за все время наблюдения не зарегистрировано ни одной аллергической реакции на натамицин), не обладает эмбриотоксичностью или тератогенностью; при этом натамицин имеет широкий спектр противогрибковой активности и к нему практически не формируется резистентность возбудителей.

Многообразные лекарственные формы натамицина, зарегистрированные в РФ (вагинальные суппозитории, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, крем для наружного применения, а также комбинированный препарат Пимафукорт (крем

и мазь), содержащий дополнительно гидрокортизон и неомицин), дает возможность оптимизации терапевтической тактики при широком спектре грибковых заболеваний кожи и слизистых оболочек. В связи с этими обстоятельствами препараты натамицина широко применяются в гинекологии, дерматовенерологии, педиатрии, гастроэнтерологии, оториноларингологии и урологии; кроме того, высокий профиль безопасности обуславливает использование ната-

мицина в качестве противогрибкового консерванта в пищевой промышленности.

В будущем вероятно продолжение исследований по изучению механизмов действия полиеновых макролидов в целом и натамицина в частности, создание инновационных лекарственных форм, а также поиск путей модификации молекул исходных соединений с целью получения агентов с иными фармакологическими характеристиками. ■

## Литература

- Kauffman C.A., Pappas P.G., Sobel J.D., Dimukes W.E. (eds). *Essentials of Clinical Mycology*. Second Edition. New York: Springer Science + Business Media, LLC, 2011.
- Reiss E., Shadomy H.J., Lyon J.M. (eds). *Fundamental Medical Mycology*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2012.
- Kotler-Brajtburg J., Medoff G., Kobayashi G.S. et al. Classification of polyene antibiotics according to chemical structure and biological effects. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15 (5): 716—22.
- Hamilton-Miller J.M. Chemistry and biology of the polyene macrolide antibiotics. *Bacteriol Rev* 1973; 37 (3): 166—96.
- Bolard J. How do the polyene macrolide antibiotics affect the cellular membrane properties? *Biochim Biophys Acta* 1986; 864: 257—304.
- Monk B.C., Goffeau A. Outwitting multidrug resistance to antifungals. *Science* 2008; 321: 367—369.
- Kanafani Z.A., Perfect J.R. Antimicrobial resistance: Resistance to antifungal agents: Mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 120—128.
- Ghannoum M.A., Rice L.B. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 501—517.
- Hamilton-Miller J.M.T. Non-emergence of polyene-resistant yeasts: an hypothesis. *Microbios* 1974; 10A: 91—95.
- Czeizel A.E., Kazy Z., Vargha P. A case-control teratological study of vaginal natamycin treatment during pregnancy. *Reproductive Toxicology* 2003; 17: 387—391.
- Levinskas G.J., Ribelin W.E., Shaffer C.B. Acute and chronic toxicity of pimarinic. *Toxicol and Appl Pharmacol* 1966; 8: 97—109.
- Raab P.W. *Natamycin (Pimaricin)*. Its properties and possibilities in medicine. Stuttgart: Georg Thieme Publishers, 1973; 134 p.
- Omura S. (ed.). *Macrolide antibiotics*. Chemistry, biology and practice. 2<sup>nd</sup> edition. San Diego: Elsevier Science, 2002.
- Woodward R.B. Struktur und Biogenese der Makrolide. Eine neue Klasse von Naturstoffen. *Angew Chem* 1957; 69: 50—58.
- Masamune S., Bates G.S., Corcoran J.W. Macrolides. Recent progress in chemistry and biochemistry. *Angew Chem Int Edit Engl* 1977; 16: 585—607.
- Dutcher J.D. 1968. Polyene antibiotics, p.133—143. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, vol. 16.
- Lampen J.O. Amphoterisin B and other polyenic antifungal antibiotics. *Amer J Clin Pathol* 1969; 52: 138—146.
- Neelameghan A. Physico-chemical data on antibiotics. II (1). *Hindustan Antibiot Bull* 1960; 2: 131—155.
- Oroshnik W., Mebane A.D. The polyene antifungal antibiotics. *Prog Chem Org Nat Prod* 1963; 21: 17—79.
- Vining L.C. The polyene antifungal antibiotics. *Hindustan Antibiot Bull* 1960; 3: 37—54.
- Waksman S.A. The actinomycetes and their antibiotics. *Advan Appl Microbiol* 1963; 5: 235—315.
- Aizawa S., Shibuya M., Shirato S. Resistaphylin, a new antibiotic. I. Production, isolation and properties. *J Antibiot* 1971; 24: 393—396.
- Coronelli C., Pasqualucci R.C., Thiemann J.E., Tamoni G. Mycotrienin, a new polyene antibiotic isolated from *Streptomyces*. *J Antibiot* 1967; 20A: 329—333.
- Neseman G., Prave P., Sukatsch D., Vertesy L. Ein Polyen-Antibiotikum aus Bakterien. *Naturwissenschaften* 1972; 59: 81—82.
- Vertesy L. Proticin, a new phosphorus-containing antibiotic. II. Characterization and chemical studies. *J Antibiot* 1972; 25: 4—10.
- Arishima M., Sakamoto J. Cryptocidin, an antibiotic substance. Japanese Patent 1960; 13897 (60).
- Kuroya M. Antibiotic substance, flavacid. Japanese Patent 1954; 8547 (54).
- Narasimhachari N., Swami M.B. Dermostatin: a revised hexaene structure. *J Antibiot* 1970; 23: 566.
- Sakamoto J.M.J. Etude sur antibiotique antifongique. II. La cryptocidine, un nouvel antibiotique produit par les *Streptomyces*. *J Antibiot* 1959; 12A: 21—23.
- Takahashi I. A new antifungal substance, flavacid. *J Antibiot* 1953; 6A: 1177121.
- Thirumalachar M.J., Menon S.K. Dermostatin. a new antifungal agent. I. Microbiological studies. *Hindustan Antibiot Bull* 1962; 4: 106—108.
- Arcamone F., Bertazzoli C., Canevazzi G. et al. La etruscomicina, nuova antibiotico prodotto dallo *Streptomyces lucensis* sp. nov. *Giorn Microbiol* 1957; 4: 119—128.
- Chong C.N., Rickards R.W. Macrolide antibiotic studies. XVI. The structure of nystatin. *Tetrahedron Lett* 1970; № 59: 5145—5148.
- Gold W., Stout H.A., Pagano J.F., Donovick R. Amphoterisins A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycete. I. In vitro studies, p. 579—586. *Antibiot Ann* 1955—1956: 579—586.
- Struyk A.P., Hoette I., Drost G. et al. Pimarinic, a new antifungal antibiotic. *Antibiot Ann* 1957—1958: 878—884.
- Vandeputte J., Wachtel J.L., Stiller E.T. Amphoterisins A and B. antifungal antibiotics produced by a streptomycete. II. The isolation and properties of the crystalline amphotericins. *Antibiot Ann* 1955—1956: 587—591.
- Gopalkrishnan K.S., Narasimhachari N., Joshi V.B., Thirumalachar M.J. Chainin: a new methylpentaene antibiotic from a species of *Chainia*. *Nature (London)* 1968; 218: 597—598.
- Ogawa H., Ito T., Inoue S., Nishio M. Chemical study of moldcidin B and its identification with pentamycin. *J Antibiot* 1960; 13A: 353—355.
- Pandey R.C., Rinehart K.L. Polyene antibiotics. V. Characterization of components of the Filipin complex. *J Antibiot* 1970; 23: 414—417.
- Pandey R.C., Narasimhachari N., Rinehart K.L., Millington D.S. Polyene antibiotics. IV. The structure of chainin. *J Amer Chem Soc* 1972; 94: 4306—4310.
- Umezawa S., Tanaka Y., Ooka M., Shiotsu S. A new antifungal antibiotic, pentamycin. *J Antibiot* 1958; 11A: 26—29.
- Whitfield G.B., Brock T.D., Amman A. et al. Filipin. An antifungal antibiotic: isolation and properties. *J Amer Chem Soc* 1955; 77: 4799—4801.
- Borowski E., Malyshkina M., Soloviev S., Ziminski T. Isolation and characterization of levorin A and B, the heptaenic macrolide antifungal antibiotics of aromatic subgroup. *Chemotherapia* 1965/66; 10: 176—194.
- Deshpande G.R., Kerur D.R., Narasimhachari N. Chemical studies on hamycin. I. Purification, counter-current distribution and chemical degradation. *Hindustan Antibiot Bull* 1966; 8: 185—193.

45. Hattori K. Studies on trichomycin. VIII. Chemical structure of trichomycin. *J Antibiot* 1962; 15B: 39—43.
46. Hosoya S., Komatsu N., Soeda M. et al. Trichomycin, a new antibiotic with trichomonadicidal and antifungal activities. *J Antibiot* 1952; 5: 566.
47. Lee C.H., Schaffner C.P. Perimycin. The structure of some degradation products. *Tetrahedron* 1969; 25: 2229—2232.
48. Mechlini W., Schaffner C.P., Ganis P., Avitabile G. Structure and absolute configuration of the polyene macrolide antibiotic amphotericin B. *Tetrahedron Lett* 1970; No.44: 3873—3876.
49. Thirumalachar M.J., Menon S.K., Bhatt V.V. Hamycin. I. Discovery and biological studies. *Hindustan Antibiot Bull* 1961; 3: 136—138.
50. Burns J., Holtman D.F. Tենнецетин: a new antifungal antibiotic; general characteristics. *Antib Chemother* 1959; 9: 398.
51. Divekar P.V., Bloomer J.L., Eastham J.F. et al. The isolation of crystalline tենнецетин and the comparison of this antibiotic with pimaricin. *Antib Chemother* 1961; 11: 377.
52. Welsh A.L. Tենнецетин. *Ann NY Acad Sci* 1960; 89: 267.
53. Clark W.L., Shirk R.J., Kline E.F. Pimaricin, a new food fungistat. In "microbial inhibitors in food". (ed. Molin N) 167—184, Alqvist & Wiksell, Uppsala, 1964.
54. European Directive 95/2/EC on food additives other than colours and sweeteners.
55. Patrick J.B., Williams R.P., Wolf C.F., Webb J.S. Pimaricin II. The structure of pimaricin. *J Amer Chem Soc* 1958; 80: 6689.
56. Ceder O. Pimaricin IV. Complete structure of the antibiotic. *Acta Chem Scand* 1964; 18: 126.
57. Ceder O., Hansson B. Pimaricin VII. The absolute configuration at C-25. *Tetrahydron* 1967; 23: 3753.
58. Golding B.T., Rickards R.W., Meyer W.E. et al. The structure of the macrolide antibiotic pimaricin. *Tetrahydron Lett* 1956; 30: 3551—3557.
59. Gaudiano G., Bravo P., Mauri G. Lucensomicina e pimaricina: determinazione della configurazione assoluta dell'atomo di carbonio su cui si chiude l'anello lattonico. *Chim Ind* 1966; 48: 1327.
60. Porter J.N., Wilhelm J.J., Tresner H.D. Method for the preferential isolation of actinomycetes from soil. *Appl Microbiol* 1960; 8: 174.
61. Dekker J., Ark P.A. Protection of the antibiotic pimaricin from oxidation and ultraviolet light by chlorophyllin and other compounds. *Antib Chemother* 1959; 9: 327.
62. Posthuma J., Berends W. Energy transfer in aqueous solutions. *Biochim Biophys Acta* 1965; 51: 392.
63. Lynch H.J., Furcolow M.L., Yates J.L. et al. Toxicity and absorption studies in humans of newer antifungal agents. *Antimicrob Agents Annual* 1960: 51.
64. Newcomer V.D., Sternberg T.H., Wright E.T. et al. The treatment of systemic mycoses with orally administered pimaricin: preliminary report. *Ann NY Acad Sci* 1960; 89: 240—6.
65. Manten A., Hoogerheide J.C. The influence of a new antifungal antibiotic, pimaricin, on the yeast flora of the gastrointestinal tract of rats and mice during tetracycline administration. *Antibiot Chemother (Northfield III)* 1958; 8 (8): 381—6.
66. Lindh H.F. A method for evaluation of antifungal drugs against enteric *Candida albicans* in mice. *Antibiot Chemother (Northfield III)* 1959; 9 (4): 226—31.
67. Drouhet E. Experimental study of a new antifungal antibiotic, pimaricin. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1965; 72 (3): 249—53. French.
68. Draize J.H., Kelley E.A. Surface active agents and the eye. *Drug Cosmetic Ind* 1952; 71: 36—37, 118—120.
69. Korteweg G.C., Szabo K.L., Rutten A.M., Hoogerheide J.C. Some pharmacological properties of Pimaricin and possible clinical application of this antifungal antibiotic. *Antibiot Chemother* 1963; 11: 261—72.
70. Arora H.R. A study on the effects of pentamycin and pimaricin, two polyene antifungal antibiotics on the guinea pig heart. *Med Pharmacol Exp Int J Exp Med* 1965; 12: 239—44.
71. Johansen J.D., Frosch P.J., Lepoittevin J.P. (eds.) *Contact Dermatitis*. 5th ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011; 1262 p.
72. Nosbaum A., Vocanson M., Rozieres A. et al. Allergic and irritant contact dermatitis. Pathophysiology and immunological diagnosis. *Eur J Dermatol* 2009; 19 (4): 325—32.
73. Malten K.E. (1968) Report on investigation into possible sensitising side effects of pimaricin in human beings. Unpublished report from the Instituut voor Geneeskunde en Maatschappij, Nijmegen. Submitted to WHO by Gist-Brocades NV, Delft.
74. Mattia A., Cerniglia C., Baines J. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Natamycin (pimaricin). *WHO Food Additives Series*, No. 48, 2001.
75. Kligman A.M., Epstein W. Updating the maximization test for identifying contact allergens. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 231—239.
76. Cox G.E., Bailey D.E., Morgareidge K. (1973) Unpublished report No. 1-1052 submitted to WHO by Food and Drug Research Laboratories Inc.
77. Bailey D.E., Morgareidge K. (1974) Teratogenicity test with pimaricin. Unpublished report No. 1-1052 submitted to WHO by Food and Drug Research Laboratories Inc.
78. De Kruijff B., Demel R.A. Polyene antibiotic-sterol interactions in membranes of *Acholeplasma laidlawii* cells and lecithin liposomes. III. Molecular structure of the polyene antibiotic-cholesterol complexes. *Biochim Biophys Acta* 1974; 339: 57—70.
79. Mysyagina I.S., Funtikova N.S. The role of sterols in morphogenetic processes and dimorphism in fungi. *Microbiology* 2007; 76: 1—13.
80. Heese-Peck A., Pichler H., Zanolari B. et al. Multiple functions of sterols in yeast endocytosis. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 2664—2680.
81. Kato M., Wickner W. Ergosterol is required for the Sec18 / ATP-dependent priming step of homotypic vacuole fusion. *EMBO J* 2001; 20: 4035—4040.
82. Takeshita N., Higashitsuji Y., Konzack S., Fischer R. Apical sterol-rich membranes are essential for localizing cell end markers that determine growth directionality in the filamentous fungus *Aspergillus nidulans*. *Mol Biol Cell* 2008; 19: 339—351.
83. Baginski M., Resat H., McCammon J.A. Molecular properties of amphotericin B membrane channel: a molecular dynamics simulation. *Mol Pharmacol* 1997; 52: 560—570.
84. te Welscher Y.M., ten Napel H.H., Masia Balague M. et al. Natamycin blocks fungal growth by binding specifically to ergosterol without permeabilizing the membrane. *J Biol Chem* 2008; 283: 6393—6401.
85. te Welscher Y.M., Jones L., van Leeuwen M.R. et al. Natamycin inhibits vacuole fusion at the priming phase via a specific interaction with ergosterol. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (6): 2618—25.
86. Brown D.A., London E. Functions of lipid rafts in biological membranes. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1998; 14: 111—136.
87. Rodriguez R.J., Low C., Bottema C.D., Parks L.W. Multiple functions for sterols in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim Biophys Acta* 1985; 837: 336—343.
88. Simons K., Ikonen E. Functional rafts in cell membranes. *Nature* 1997; 387: 569—572.
89. D'Hondt K., Heese-Peck A., Riezman H. Protein and lipid requirements for endocytosis. *Annu Rev Genet* 2000; 34: 255—295.
90. Salaun C., James D.J., Chamberlain L.H. Lipid rafts and the regulation of exocytosis. *Traffic* 2004; 5: 255—264.
91. Kato M., Wickner W. Ergosterol is required for the Sec18/ATP-dependent priming step of homotypic vacuole fusion. *EMBO J* 2001; 20: 4035—4040.
92. Wickner W. Yeast vacuoles and membrane fusion pathways. *EMBO J* 2002; 21: 1241—1247.
93. van Leeuwen M.R., Golovina E.A., Dijksterhuis J. The polyene antimycotics nystatin and filipin disrupt the plasma membrane, whereas natamycin inhibits endocytosis in germinating conidia of *Penicillium discolor*. *J Appl Microbiol*. 2009; 106 (6): 1908—18.
94. van Leeuwen M.R., Krijgheld P., Wyatt T.T. et al. The effect of natamycin on the transcriptome of conidia of *Aspergillus niger*. *Stud Mycol*. 2013; 74 (1): 71—85.
95. te Welscher Y.M., van Leeuwen M.R., de Kruijff B. et al. Polyene antibiotic that inhibits membrane transport proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109 (28): 11156—9.
96. Gray K.C., Palacios D.S., Dailey I. et al. Amphotericin primarily kills yeast by simply binding ergosterol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 2234—2239.

97. Hopsu-Havu V.K., Nevalainen T.J. Electron microscopic observations on natamycin effect in *Candida albicans* cell wall. *Mykosen*. 1979 Oct; 22 (10): 364—70.
98. Raab P.W. Pharmacology and clinical pharmacology of natamycin (pimaricin). *Castellania* 1973; 1 (6): 179—181.
99. Holt R.J., Newman R.L. *Candida* in the faeces of children receiving oral tetracycline and phenoxymethyl penicillin. *J Clin Pathol*. 1967; 20 (1): 80—3.
100. Marselou-Kinti U. Sensitivity of blastomycetes of the *Candida* genus to pimaricin. *Bull Greek Soc Microbiol Hygiene* 1968; 2: 85.
101. Porebska A., Laskownicka Z., Zemburowa K. Fungostatic activity *in vitro* of the new antibiotic—pimaricin (natamycin). *Med Dosw Mikrobiol* 1971; 23 (1): 71—6. Polish.
102. Asami K., Shintaku A., Kawamjra N. Effect of an anti-fungal agent, Pimaricin, on *Trichomonas vaginalis in vitro*. *J Antibiot B* 1967; 20 (5): 344—6. Japanese.
103. Naranjo P. Treatment of some intestinal protozooses with trichomycin and pimaricin. *Chemotherapy (Basel)*. 1961; 3: 532—43. German.
104. Perlman D. Antibiotic inhibition of algal growth. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1964; 10: 114—9.
105. Seok J.Y., Lee Y., Lee H. et al. Human cutaneous protothecosis: report of a case and literature review. *Korean J Pathol*. 2013; 47 (6): 575—8.
106. Lass-Flörl C, Mayr A. Human protothecosis. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20 (2): 230—42.
107. Tsao P.H., Thieleke D.W. Stimulation of bacteria and actinomycetes by the polyene antibiotic pimaricin in soil dilution plates. *Can J Microbiol*. 1966; 12 (6): 1091—4.
108. Morschhauser J. The genetic basis of fluconazole resistance development in *Candida albicans*. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1587: 240—248.
109. Cernicka J., Subik J. Resistance mechanisms in fluconazole-resistant *Candida albicans* isolates from vaginal candidiasis. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 403—408.
110. Malbahova E.T., Arzumanjan V.G., Komisarova L.M., Karapetjan T.Je. Vulvovaginal candidiasis: species diversity and sensitivity to antimycotic agents. *Akusherstvo i Ginekologija* 2009; 4: 44—46. [Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М., Карапетян Т.Э. Вульвовагинальный кандидоз: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам. *Акушерство и гинекология* 2009; (4): 44—46.]
111. Bulik C.C., Sobel J.D., Nailor M.D. Susceptibility profile of vaginal isolates of *Candida albicans* prior to and following fluconazole introduction — impact of two decades. *Mycoses*. 2011; 54 (1): 34—8.
112. Asticcioli S., Sacco L., Daturi R. et al. Trends in frequency and *in vitro* antifungal susceptibility patterns of *Candida* isolates from women attending the STD outpatients clinic of a tertiary care hospital in Northern Italy during the years 2002—2007. *New Microbiol* 2009; 32 (2): 199—204.
113. Veselov A.V., Mulyh I.G., Kljasova G.A., Agapova E.D. et al. Epidemiology of candidiasis causative agents and their sensitivity to azoles — results of ARTEMIS Disk trial in Russia. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Himioterapija* 2005; 7 (1): 68—76. [Веселов А.В., Мултых И.Г., Клясова Г.А., Агапова Е.Д. и соавт. Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам: результаты исследования ARTEMIS Disk в России. *Клин микробиол и антимикр химиотер* 2005; 7 (1): 68—76.]
114. Richter S.S., Galask R.P., Messer S.A. et al. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (5): 2155—62.
115. Balkis M.M., Leidich S.D., Mukherjee P.K., Ghannoum M.A. Mechanisms of fungal resistance. An overview. *Drugs* 2002; 62 (7): 125—140.
116. Molzahn S.W., Woods R.A. Polyene resistance and the isolation of sterol mutants in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Gen Microbiol* 1972; 72: 339—348.
117. Dick J.D., Merz W.G., Saral R. Incidence of polyene-resistant yeasts recovered from clinical specimens. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 18: 158—163.
118. Safe L.M., Safe S.H., Subden R.E., Morris D.C. Sterol content and polyene antibiotic resistance in isolates of *Candida krusei*, *Candida parakrusei*, and *Candida tropicalis*. *Can J Microbiol* 1977; 23 (4): 398—401.
119. Subden R.E., Safe L., Morris D.C. et al. Eburicol, lichensterol, ergosterol, and obtusifolol from polyene antibiotic-resistant mutants of *Candida albicans*. *Can J Microbiol* 1977; 23 (6): 751—4.
120. Jin H., McCaffery J.M., Grote E. Ergosterol promotes pheromone signaling and plasma membrane fusion in mating yeast. *J Cell Biol* 2008; 180: 813—826.
121. Munn A.L., Heese-Peck A., Stevenson B.J. et al. Specific sterols required for the internalization step of endocytosis in yeast. *Mol Biol Cell* 1999; 10: 3943—3957.
122. Pimafucin (vaginal suppositories) product labeling P № 013552/01 from 07.06.2011. [Инструкция по медицинскому применению препарата Пимафуцин (суппозитории вагинальные)] П № 013552/01 от 07.06.2011.
123. Pimafucin (cream for topical application) product labeling P № 013552/02 from 09.10.2008. [Инструкция по медицинскому применению препарата Пимафуцин (крем для наружного применения)] П № 013552/02 от 09.10.2008.]
124. Pimafucort (cream and ointment for topical application) product labeling P № 012689/01 and P № 012689/01 from 01.07.2009. [Инструкция по медицинскому применению препарата Пимафукорт (крем и мазь для наружного применения)] П № 012689/01 и П № 012689/01 от 01.07.2009.]
125. Pimafucin (enteric-coated tablets) product labeling P № 013552/03 from 03.03.2009. [Инструкция по медицинскому применению препарата Пимафуцин (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой)] П № 013552/03 от 03.03.2009.]
126. FlorCruz N.V., Peczon I.V., Evans J.R. Medical interventions for fungal keratitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15; 2: CD004241.
127. Primafungin (vaginal suppositories) product labeling LP-000411 from 28.02.2011. [Инструкция по медицинскому применению препарата Примафунгин (суппозитории вагинальные)] ЛП-000411 от 28.02.2011.]
128. Ecofucin (vaginal suppositories) product labeling LP-002341 from 13.01.2014. [Инструкция по медицинскому применению препарата Экофуцин (суппозитории вагинальные)] ЛП-002341 от 13.01.2014.]
129. Wiedey K.D., Kompa H.E., Franz H. Dosiswirkungen mit dem polyenantimykotikum Natamycin in einem galenisch neu entwickelten Ovulum bei vaginalen Hefeinfektionen. *Mycosen* 1984; 27 (8): 415—420.
130. Vartiainen E., Widholm O. A single-blind, group-comparative study to compare the efficacy of Pimafucin 100 mg ovules and Gyno-Daktarin 400 mg vaginal capsules in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Gist-Brocades Documentation* 1987; № 451: 1—16.
131. Koch J. Lokalbehandlung von Vaginalmykosen. *Der Allgemeinarzt* 1987; 7: 460—465. German.
132. Kretowitz J., Troczynski M. Skuteczność nowej formy leku przeciwgrzybiczego Pimafucin (natamycin) globulek dopochwowych oraz porównanie ich z Pimafucin tabletkami dopochwowymi. *Ginekologia Polska* 1990; 61 (8): 417—422. Polish.
133. Tóth B., Pálos H. [Therapeutic results achieved through the advantage of a combination of oral metronidazole and vaginal natamycin tablets in urogenital protozoan, trichobacterial and blastomycetes infections]. *Zentralbl Gynakol*. 1975; 97 (13): 816—22. German.
134. Prilepskaja V.N., Pikuza V.V. Use of Pimafucin in treatment of vaginal candidiasis. *Klinicheskaja farmakologija i terapija* 1994; 3: 85. [Прилепская В.Н., Пикуза В.В. Применение Пимафуцина в лечении вагинального кандидоза. *Клин фармакол терап* 1994; (3): 85.]
135. Patel V.R. Natamycin in the treatment of vaginal candidiasis in pregnancy. *Practitioner* 1973; 210 (259): 701—3.
136. Basile F. [Use of pimaricin in the therapy of mycotic-protozoal vulvovaginitis]. *Minerva Ginecol*. 1970; 22 (11): 584—7. Italian.

137. Gerasimova N.M., Keniksfest Ju.V., Kohan M.M. et al. Medical tactics in urogenital candidiasis in pregnant women and in cutaneous and mucosal candidiasis in neonates (therapeutic and prophylactic issues). V pomoshh' prakticheskomu vrachu 2005; 3: 68—73. [Герасимова Н.М., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М. и соавт. Тактика врача при урогенитальном кандидозе у беременных и кандидозе кожи и слизистых у новорожденных детей (терапевтические и профилактические аспекты). В помощь практическому врачу 2005; (3): 68—73.]
138. Malbahova E.T., Arzumanjan V.G., Komissarova L.M., Baev O.R. Natamycin and azoles: clinical and laboratory efficacy in vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii 2012; 3: 11—17. [Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М., Баев О.Р. Натамицин и препараты азолового ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у небеременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2012; (3): 11—17.]
139. Darisipudi M.N., Allam R., Rupanagudi K.V., Anders H.J. Polyene macrolide antifungal drugs trigger interleukin-1 $\beta$  secretion by activating the NLRP3 inflammasome. PLoS One. 2011; 6 (5): e19588.
140. Jobst D., Kraft K. Candida species in stool, symptoms and complaints in general practice—a cross-sectional study of 308 outpatients. Mycoses. 2006; 49 (5): 415—20.
141. Miles M.R., Olsen L., Rogers A. Recurrent vaginal candidiasis. Importance of an intestinal reservoir. JAMA. 1977; 238 (17): 1836—7.
142. Shevyakov M.A., Mitrofanov V.S., Desjatic E.A., Spiridonova E.A. Is fluconazole effective when used for decontamination of intestine from Candida spp.? Materials of 8<sup>th</sup> International Slavonic-Baltic Scientific Forum "Saint-Petersburg — Gastro 2006". Gastroenterologija Sankt-Peterburga 2006; 1—2: M171. [Шевяков М.А., Митрофанов В.С., Десятник Е.А., Спиридонова Е.А. Эффективен ли флуконазол как средство деконтаминации кишечника от *Candida spp.*? Материалы 8-го Международного Славяно-балтийского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2006», Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2006; 1—2, M171.]
143. Shevyakov M.A., Avalueva E.B., Baryshnikova N.V. Intestinal *Candida spp.*: clinical aspects (review). Problemy medicinskoj mikologii 2007; 9 (4): 4—11. [Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Барышникова Н.В. Грибы рода *Candida* в кишечнике: клинические аспекты (обзор). Пробл мед микол 2007, Т. 9, 4: 4—11.]
144. Vojtova E.V., Klorina T.A., Pobuckaja I.I. Pimafucin in treatment of candidiasis in children. Farmateka 2004; 1: 57—59. [Войтова Е.В., Клиорина Т.А., Побуцкая И.И. Пимафуцин в лечении дисбактериоза у детей. Фарматека 2004; (1): 57—59.]
145. Hoppe J.E., Friess D., Niethammer D. Orointestinal yeast colonization of paediatric oncologic patients during antifungal prophylaxis: results of quantitative culture and Candida serology and comparison of three polyenes. Mycoses. 1995; 38 (1—2): 41—9.
146. Grinevich V.B., Uspenskij Ju.P., Sas E.I. Clinical efficacy of Pimafucin in complex eradication therapy of peptic ulcer. Pharmathesa 2003; 7: 17—19. [Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Сас Е.И. Клиническая эффективность Пимафуцина в составе комплексной эрадикационной терапии язвенной болезни. Фарматека 2003; (7): 17—19.]
147. Gehring W., Spate W., Gehse M. et al. Results of a combination treatment with natamycin and butylscopolamine in cases of intestinal Candida colonization. Mycoses. 1990; 33 (3): 140—5.
148. Zlatkina A.R., Isakov V.A., Ivanikov I.O. Intestinal candidiasis as a new problem of gastroenterology. Rossijskij Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Koloproktologii 2001; 6: 33—39. [Златкина А.Р., Исаков В.А., Иваников И.О. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол, гепатол колoproктол 2001; (6): 33—39.]
149. Takahashi S. Double blind study of Pimafucin ointment in the cutaneous candidiasis. Nishinohon J of Derm 1969; 31; 530.
150. Masterton G., Sengupta S.M., Schofield CBS. Natamycin in genital candidosis in men. Brit J Vener Dis 1975; 51: 210—212.
151. Ene-Popescu C. Natamycin in dermatology. Rev Med Chir Iasi 1972; 76: 159—164.
152. Kejda J., Bielicki T. The treatment of Candida skin diseases with pimafucin. Mykosen. 1970; 13 (1): 19—24. German.
153. Laskownicka Z., Pasyk K., Porebska A., Zemburora K. Pimafucin (natamycin) in the treatment of superficial fungal infections in children. Acta Paediatr Scand. 1971; 60 (4): 456—60.
154. Korotkiy N.G., Kulikova O.D., Petrunin D.D. Differential approach to prescription of combinational topical steroids — minimization of risk of adverse drug reactions. Consilium Medicum Dermatology 2009; 3: 3—6. [Короткий Н.Г., Куликова О.Д., Петрунин Д.Д. Дифференцированный подход к назначению комбинированных топических стероидов — минимизация риска нежелательных лекарственных реакций. Consilium Medicum. Приложение Дерматология, 2009; (3): 3—6.]
155. Raab W.P. The interaction of corticosteroids and antimicrobial agents used in topical therapy. Br J Dermatol. 1971; 84 (6): 582—9.
156. Raab W.P. Glucocorticoids and antimicrobials. Mykosen Suppl. 1978; 1: 304—10.
157. Jaeschke H., Heineke E. Pimafucort — behandlung bei hautkrankheiten. Bakteriologische und klinische beobachtungen. Muenchener Medizinische Wochenschrift 1968; 10: 2592—2595. German.
158. Kravchenja S.S., Igonina I.A., Bakulev A.L. Combinational therapy of atopic dermatitis. Klinicheskaja Dermatologija i Venerologija 2011; 1: 41—44. [Кравченя С.С., Игонина И.А., Бакулев А.Л. Комбинированная наружная терапия атопического дерматита. Клин дерматол венерол 2011; (1): 41—44.]
159. Sokolova T.E., Malyarchuk A.P. Medical judgement — the basis of choice of rational tactics of treatment of patients with infectious eczema. Consilium Medicum Dermatology 2011; 2: 6—13. [Соколова Т.Э., Мальярчук А.П. Клиническое мышление — основа выбора рациональной тактики ведения больных микробной экземой. Consilium Medicum. Приложение Дерматология, 2011; (2): 6—13.]
160. Khlebnikova A.N. Combinational drugs in therapy of dermatoses in elderly patients. Klinicheskaja Dermatologija i Venerologija 2007; 2: 79—83. [Хлебникова А.Н. Комбинированные препараты в терапии дерматозов у лиц пожилого возраста. Клин дерматол венерол 2007; (2): 79—83.]
161. Khlebnikova A.N., Marycheva N.V. Specifics of topical therapy of cutaneous pathology in patients with diabetes mellitus. Klinicheskaja Dermatologija i Venerologija 2011; 6: 52—58. [Хлебникова А.Н., Марычева Н.В. Особенности наружной терапии патологии кожи у больных сахарным диабетом. Клин дерматол венерол 2011; (6): 52—58.]
162. Khlebnikova A.N. Rational therapy of infected dermatoses. Effektivnaja Farmakoterapija. Dermatovenerologija i Kosmetologija 2014; 3: 22—26. [Хлебникова А.Н. Рациональная терапия инфицированных дерматозов. Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и косметология 2014; (3): 22—26.]
163. Korsunskaja I.M., Dvorjankova E.V., Dobrien Z.F. Use of combinational glucocorticosteroids (GCS) in therapy of secondary skin infections in somatically complicated patients. Vestnik dermatologii i venerologii 2006; № 1, с. 54—55. [Корсунская И.М., Дворянок Е.В., Добрян З.Ф. Применение комбинированных глюкокортикостероидов (ГКС) в терапии вторичных инфекций кожи у соматически ослабленных больных. Вестн дерматол венерол 2006; (1): 54—55.]
164. Bakulev A.L. Pimafucort in therapy of chronic dermatoses in elderly and senile patients. Klinicheskaja Gerontologija 1998; 1: 23—24. [Бакулев А.Л. Пимафукурт в терапии хронических дерматозов у лиц пожилого и старческого возраста. Клин геронтол 1998; (1): 23—24.]
165. Khlebnikova A.N. Considering the therapy of seborrheic dermatitis. Klinicheskaja Dermatologija i Venerologija 2009; 3: 50—54. [Хлебникова А.Н. К вопросу о лечении себорейного дерматита. Клин дерматол венерол 2009; (3): 50—54.]

166. Samcov A.V., Suharev A.V., Nazarov R.N. et al. Efficacy of Pimafucort cream in the treatment of intertrigo of fungal aethiology. *Rossijskij Zhurnal Kozhnyh i Venericheskikh Boleznej* 2011; 4: 42—46. [Самцов А.В., Сухарев А.В., Назаров Р.Н. и соавт. Эффективность крема Пимафукорт при лечении интертриго грибковой этиологии. *Рос журн кож вен бол* 2011; (4): 42—46.]
167. Perlamutrov Ju.N., Olkhovskaja K.B. Topical therapy of chronic candidiasis of large folds. *Klinicheskaja Dermatologija i Venerologija* 2007; 4: 25—29. [Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Наружная терапия хронического кандидоза крупных складок. *Клин дерматол венерол* 2007; (4): 25—29.]
168. Korotkiy N.G., Sharova N.M. Modern approaches to the therapy of diaper dermatitis. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii* 2011; 6 (2): 74—77. [Короткий Н.Г., Шарова Н.М. Современные подходы к лечению пеленочного дерматита. *Вопр практ педиатр* 2011; 6 (2): 74—77.]
169. Mahnova N.M., Doroshenko N.N., Shperling N.V. et al. Treatment experience of candidal intertrigo in children of early age. *Klinicheskaja Dermatologija i Venerologija* 2013; 11 (1): 98—102. [Махнова Н.М., Дорошенко Н.Н., Шперлинг Н.В. и соавт. Опыт лечения кандидозного интертриго у детей раннего возраста. *Клин дерматол венерол* 2013; 11 (1): 98—102.]
170. Ryumin D.V. Pimafucort in the treatment of balanitis and balanoposthitis. *Consilium Medicum Dermatology* 2010; 4: 22—24. [Рюмин Д.В. Крем Пимафукорт в лечении баланитов и баланопоститов. *Consilium Medicum. Приложение Дерматология*, 2010; (4): 22—24.]
171. Cojocar I., Alteras I., Dulamita L. Some data on the treatment of otomycoses. *Mycosen* 1970; 13: 243—246.
172. Palchun V.T., Ogorodnikov D.S. Experience of monitoring and treatment of patients with diffuse external otitis. *Vestnik Otorinolaringologii* 2012; 2: 53—56. [Пальчун В.Т., Огородников Д.С. Опыт наблюдения и лечения больных диффузным наружным отитом. *Вестн оториноларингол* 2012; (2): 53—56.]
173. Radcig E.Ju., Kotova E.N., Poljakov A.A. External otitis in children: aethiology and treatment approaches. *Vestnik Otorinolaringologii* 2011; 6: 113—116. [Радциг Е.Ю., Котова Е.Н., Поляков А.А. Наружные отиты у детей: этиология и принципы лечения. *Вестн оториноларингол* 2011; (6): 113—116.]

---

 об авторах:

И.О. Малова — д.м.н., проф., зав.кафедрой дерматовенерологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Д.Д. Петрунин — к.м.н., врач дерматолог-иммунолог, Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Москва

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье