

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Выполнила: Кузьмина М.В.

Группа 305 ЛО

Москва

2018 год

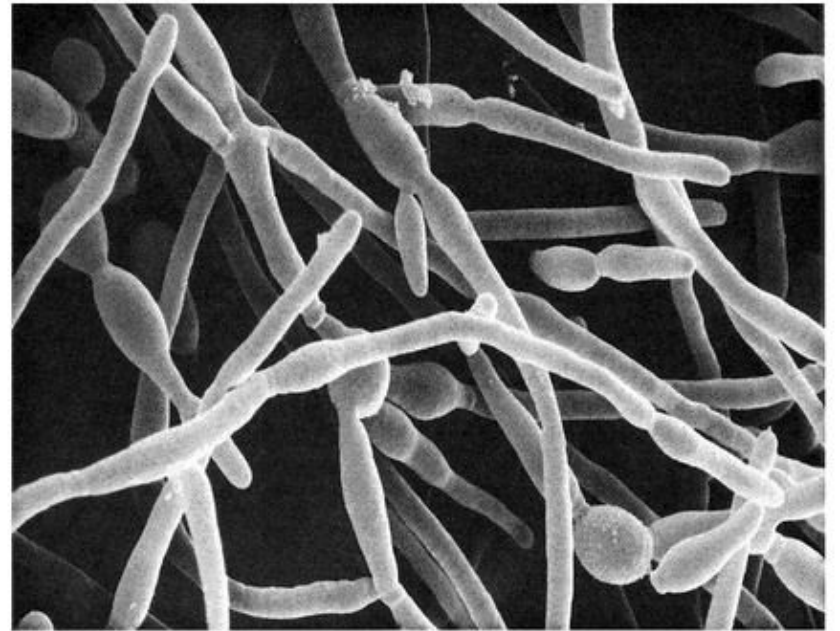
Химиотерапевтические противогрибковые средства

- Противогрибковые препараты – это обширный класс соединений, как природного происхождения, так и полученных путем химического синтеза, которые обладают специфической активностью в отношении патогенных грибов
- Необходимость в использовании противогрибковых препаратов в последнее время существенно возросла в связи с увеличением распространенности системных микозов, включая тяжелые угрожающие жизни формы

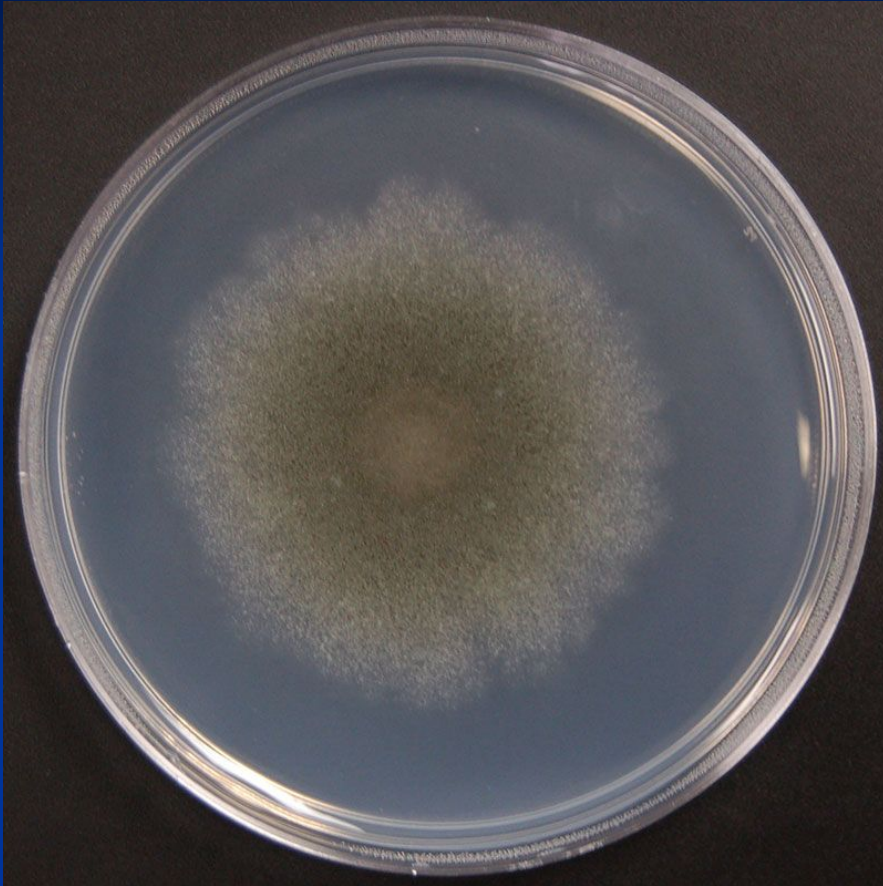
МИКОЗЫ

- **Микозами** называют заболевания, вызываемые патогенными и условно-патогенными грибами
- **Системные (глубокие) микозы:** аспергиллез, криптококкоз, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз — поражения внутренних органов (чаще всего легких), ЦНС; возможен грибковый сепсис
- **Дерматомикозы:** трихофития, микроспория, эпидермофития -поражения кожи и ее придатков — волос, ногтей
- **Кандидамикоз:** вызывается условно-патогенными дрожжеподобными грибами, может быть как поверхностным (поражения слизистых оболочек, кожи), так и системным (поражения легких, желудочно-кишечного тракта, ЦНС; возможен кандидамикозный сепсис)

Candida albicans



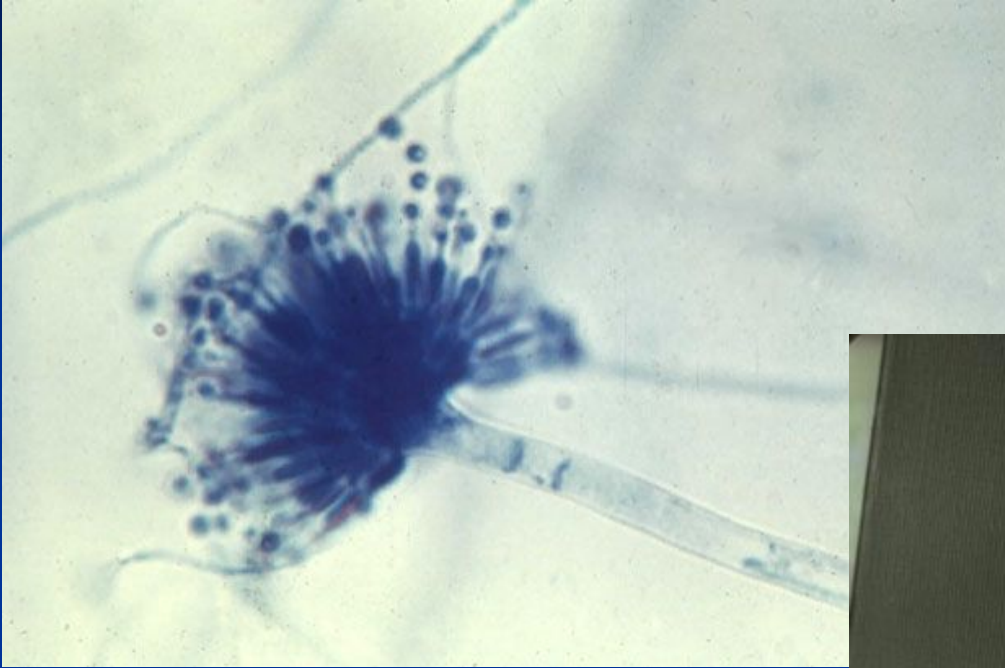
Aspergillus spp.



Aspergillus fumigatus



Aspergillus spp.



Aspergillus niger



Синтез эргостерола



Классификация противогрибковых препаратов

1. Полиены: нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В

2. Азолы

Для системного применения:

I поколение: кетоконазол, флуконазол, итраконазол

II поколение: вориконазол, равуконазол, позаконазол, альбаконазол

Для местного применения: клотримазол, миконазол, бифоназол, изоконазол, оксиконазол

3. Аллиламины:

Для системного и местного использования: тербинафин

Для местного использования: нафтифин

4. Эхинокандины: каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин

5. Флюоропирамидины: флуцитозин

6. Препараты разных групп

Для системного использования: гризеофульвин, калия йодид

Для местного использования: аморолфин, циклопирокс

Направленность действия противогрибковых средств



Полиеновые противогрибковые средства

Биосинтетические противогрибковые антибиотики широкого спектра действия

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: связываются с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению её целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки

ТИП ДЕЙСТВИЯ: в зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ:

При системном использовании: кандиды, аспергиллы, возбудители мукомикоза и эндемичных микозов

При местном использовании: кандиды, трихомонады, лейшмании, амёбы

Нистатин, леворин и натамицин практически не всасываются в ЖКТ и при местном применении

Амфотерицин В при внутривенном введении распределяется во многие органы, ткани и физиологические жидкости. Плохо проходит через ГЭБ

Полиеновые противогрибковые средства

ПОКАЗАНИЯ:

- **Нистатин, леворин и натамицин** применяют местно и внутрь при кандидамикозах кожи, полости рта, глотки, кишечника; при кандидозном и трихомонадном вульвовагините и баланопостите
- **Амфотерицин В** применяют парентерально при тяжелых системных жизнеугрожающих микозах, инвазивных кандидозах, аспергиллезе, криптококкозе, споротрихозе, мукормикозе, трихоспорозе, фузариозе, феогифомикозе, эндемичных микозах (бластомикоз, кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, гистоплазмоз, пенициллез). При потенциально фатальных грибковых инфекциях: лейшманиозе, первичном амебном менингоэнцефалите, вызванном *N. fowleri*. Местно применяют при кандидозе кожи, слизистых оболочек
- **Амфотерицин В липосомальный** применяют при тяжелых системных жизнеугрожающих микозах у пациентов с почечной недостаточностью; при неэффективности, нефротоксичности и при выраженных реакциях на введение стандартного препарата

Полиеновые противогрибковые средства

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Для всех полиенов: аллергические реакции на препараты группы полиенов

Для АМФОТЕРИЦИНА В: нарушение функции печени, почек, сахарный диабет. Все противопоказания относительны, т.к. он практически всегда используется по жизненным показаниям

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

При системном использовании: ЖКТ – тошнота, рвота, боли, диарея; аллергические реакции – сыпь, зуд, с. Стивенса - Джонсона

При местном использовании: раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся жжением

Полиеновые противогрибковые средства

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ при приеме АМФОТЕРИЦИНА В:

- При в/в введении острая инфузионная реакция: лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, падение АД, флебиты
- При быстром в/в введении: ↓АД, гипокалиемия, аритмии, бронхоспазм, шок. Местно - боль в месте инфузии, флебит, тромбофлебит
- Почки - ↓ диуреза или полиурия, нефрокальциноз, почечный канальцевый ацидоз, ОПН
- Печень – гепатотоксическое действие
- Нарушения электролитного баланса - ↓ K^+ и Mg^{2+} в крови
- Гематологические реакции – анемия (↓ эритропоэтина), лейкопения, тромбоцитопения
- ЖКТ - тошнота, рвота, боли, диарея, анорексия
- Нервная система – головная боль, головокружение, парезы, тремор, судороги, нарушение чувствительности
- Аллергические реакции – сыпь, зуд, бронхоспазм

АЗОЛЫ

Синтетические противогрибковые препараты широкого спектра действия

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: ингибируют цитохром Р-450-зависимую 14 α -деметилазу, катализирующую превращение ланостерола в эргостерол – основной структурный компонент грибковой мембраны

ТИП ДЕЙСТВИЯ: преимущественно фунгистатическое действие, но местные препараты при создании высоких локальных концентраций в отношении ряда грибов могут действовать фунгицидно

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ:

При системном использовании: кандиды, дерматомицеты, аспергиллы, криптококки, кокцидиоид, паракокцидиоид, фузариумы, бластомицеты, гистоплазмы, споротрикс

При местном использовании: кандиды, дерматомицеты, возбудители поверхностных микозов, Gr⁺ кокки, коринебактерии, анаэробы (бактероиды, *G. vaginalis*), трихомонады

АЗОЛЫ

- Азолы для системного применения хорошо всасываются в ЖКТ, способны накапливаться в тканях, которые особо предрасположены к грибковому поражению, преимущественно распределяется в органы с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник, метаболизируются в печени, выводятся ЖКТ, почками

ПОКАЗАНИЯ ОБЩИЕ ДЛЯ АЗОЛОВ ПРИ ИХ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ:

- Кандидоз кожи, полости рта, глотки, кандидозный вульвовагинит
- Дерматомикозы (трихофития, эпидермофития гладкой кожи, кистей и стоп при ограниченных поражениях)
- Отрубевидный лишай
- Эритразма

АЗОЛЫ

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ АЗОЛОВ ПРИ ИХ СИСТЕМНОМ ПРИМЕНЕНИИ:

- Микозы кожи, ногтей, волосистой части головы (эпидермофития, трихофития, микроспория), эндемичные микозы, хромомикоз. Прочие инвазивные микозы при неэффективности или плохой переносимости других антимикотиков
- Профилактика микозов при СПИДе, цитостатической терапии, трансплантации КСК
- Кандидоз пищевода, кожи, слизистых оболочек, ногтей, кандидозная паронихия, вульвовагинит, инвазивный кандидоз
- Аспергиллез (при резистентности или плохой переносимости амфотерицина В)
- Отрубевидный лишай
- Криптококкоз, псевдоаллергический трихофитоз, споротрихоз, сседоспориоз, трихоспориоз, фузариоз
- Эмпирическая а/фунгальная терапия
- Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих больных высокого риска

АЗОЛЫ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Аллергические реакции
- Беременность
- Кормление грудью
- Тяжелые нарушения функции сердца, печени и почек
- Возраст до 16 лет

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОБЩИЕ ДЛЯ АЗОЛОВ ПРИ ИХ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ:

- При интравагинальном применении:
 - зуд
 - жжение
 - гиперемия и отек слизистой
 - выделения из влагалища
 - учащение мочеиспускания
 - боль во время полового акта

АЗОЛЫ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЛЯ АЗОЛОВ ПРИ ИХ СИСТЕМНОМ ПРИМЕНЕНИИ:

- ЖКТ - тошнота, рвота, боли, диарея, анорексия
- Печень – повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха; тяжелые токсические реакции, вплоть до развития гепатита; гепатотоксическое действие
- ЦНС – головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения (размытое изображение, фотофобия, хроматопсия), парезы, тремор, судороги, лихорадка, ознобы
- Гематологические реакции – тромбоцитопения, агранулоцитоз
- Аллергические реакции – сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация, с. Стивенва – Джонсона
- Оказывают тератогенное и эмбриотоксическое действие (категория безопасности D по ккц FDA)
- Эндокринная система – нарушение выработки тестостерона, кортикостероидов, сопровождающееся у мужчин гинекомастией, олигоспермией, импотенцией, а у женщин – нарушением менструального цикла. Ингибируют активность цитохрома P-450, в т.ч. включенные в синтез стероидов у человека, что ведет к развитию эндокринных нарушений
- Сердечно-сосудистая система – застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия
- Метаболические нарушения – гипокалиемия, отеки

Аллиламины

Синтетические противогрибковые препараты широкого спектра действия

МЕХАНИЗМ И ТИП ДЕЙСТВИЯ: обладают преимущественно фунгицидным действием, связанным с нарушением синтеза эргостерола. В отличие от азолов аллиламины менее токсичны и блокируют более ранние стадии биосинтеза, ингибируя фермент скваленэпоксидазу

Тербинафин (внутри и местно) хорошо всасывается в ЖКТ и распределяется во многие ткани, создает высокие концентрации в роговом слое эпидермиса, ногтевых пластинках, волосяных фолликулах

Клиническое значение имеет активность аллиламинов в отношении возбудителей дерматомикозов

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ: дерматомицеты, кандиды, аспергиллы, гистоплазмы, бластомицеты, криптококки, споротрикс, возбудители хромомикоза. ТЕРБИНАФИН активен в отношении простейших: лейшмании, трипаносомы

Аллиламины

ПОКАЗАНИЯ:

- Дерматомикозы (местно, при распространенном процессе – внутрь): эпидермофития, трихофития, микроспория
- Микоз волосистой части головы (внутри)
- Онихомикоз (внутри)
- Хромомикоз (внутри)
- Кандидоз кожи (местно)
- Отрубевидный лишай (местно)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Аллергические реакции
- Беременность
- Грудное вскармливание
- Возраст до 2 лет

Аллиламины

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

ТЕРБИНАФИН (внутри):

- ЖКТ – боли, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, изменение и потеря вкуса
- Аллергические реакции – сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит, с.Стивенса - Джонсона
- Гематологические реакции – нейтропения, панцитопения
- Печень – повышение АЛТ, АСТ, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность
- Другие – артралгии, миалгии

НАФТИФИН, ТЕРБИНАФИН (местно):

- Кожа – зуд, жжение, гиперемия, сухость

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ: индукторы и ингибиторы цхР-450 □ Нарушение метаболизма тербинафина □ Коррекция режимов дозирования тербинафина

Эхинокандины

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: блокируют синтез 1,3- β -D-глюкана (отсутствует в организме человека) – важного структурного и функционального компонента клеточной стенки грибов

ТИП ДЕЙСТВИЯ: преимущественно фунгистатическое действие, но местные препараты при создании высоких локальных концентраций в отношении ряда грибов могут действовать фунгицидно

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ: аспергиллы, кандиды (в т.ч. резистентные к азолам), редкие мицелиальные грибы

Нет перекрестной устойчивости с другими классами антимикотиков

ФАРМАКОКИНЕТИКА: вводится в/в; высокие концентрации: в почках, печени, селезенке и легких, низкие: в в головном мозге; метаболизируется в печени

Эхинокандины

ПОКАЗАНИЯ:

- Инвазивный кандидоз, кандидоз пищевода
- Инвазивный аспергиллез при неэффективности других антимикотиков или их плохой переносимости
- Эмпирическая терапия у больных с фебрильной нейтропенией

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: аллергические реакции

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- Наиболее часто: лихорадка, флебит, головные боли
- ЖКТ: тошнота, диарея
- Кожа: сыпь, зуд
- Печень: ↑↑ АЛТ, АСТ, ЩФ
- Кровь: ↓↓ гемоглобина, гематокрита

Флюоропирамидины

Единственный представитель этой группы — флуцитозин.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: нарушение синтеза ДНК и РНК.

Характеризуется быстрым развитием вторичной резистентности

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ: чувствительны *Candida spp.*, *S. neoformans*, *S. cerevisiae*. некоторые возбудители феогифомикозов. Целесообразно использование в сочетании с другими антимикотиками из-за высокого риска возникновения резистентности

ФАРМАКОКИНЕТИКА: при приёме внутрь биодоступность достигает 90%. Препарат хорошо проникает в различные ткани организма, в том числе в СМЖ, брюшину, суставы. Выводится преимущественно почками (в моче создаётся высокая концентрация), метаболизм в печени минимальный

Флюоропирамидины

ПОКАЗАНИЯ:

- Криптококковый менингит
- Инвазивный кандидоз, рефрактерный к антимикотической терапии
- Применяют только в комбинации с амфотерицином В или флуконазолом

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: аллергические реакции

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: высокая дозозависимая миело- и гепатотоксичность, нарушения сердечного ритма, парестезии, нейропатии и др.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ: цитозин арабинозид снижает противогрибковую активность флуцитозина. Препараты, снижающие фильтрационную функцию почек, могут увеличивать период полувыведения флуцитозина

Гризеофульфин

Один из ранних биосинтетических противогрибковых средств (продуцируется грибом рода *Penicillium*), обладает узким спектром активности

МЕХАНИЗМ И ТИП ДЕЙСТВИЯ: обладает фунгистатическим эффектом, который обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК. Избирательно накапливаясь в «прокератиновых» клетках кожи, волос, ногтей, гризеофульвин придает вновь образуемому кератину устойчивость к грибковому поражению. Излечение наступает после полной замены инфицированного кератина, поэтому клинический эффект развивается медленно

ФАРМАКОКИНЕТИКА: применяют внутрь хорошо всасывается в ЖКТ. Высокие концентрации создаются в кератиновых слоях кожи, волос, ногтей. Только незначительная часть гризеофульвина распределяется в другие ткани. Клиническое значение имеет активность в отношении возбудителей дерматомикозов, вызванных грибами - дерматомицетами

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ: дерматомицеты: эпидермофиты, трихофиты, микроспории

Гризеофульфин

ПОКАЗАНИЯ:

- Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория
- Микоз волосистой части головы
- Онихомикоз

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Аллергические реакции
- Беременность (оказывает тератогенное и эмбриотоксическое действие)
- Грудное вскармливание
- Нарушения функции печени
- Порфирия
- Пожилой возраст (повышен риск гепатотоксичности)

Гризеофульфин

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- ЖКТ – тошнота, рвота, диарея, боли
- Нервная система – головная боль, головокружение, бессонница, периферические невриты
- Кожа – сыпь, зуд, фотодерматит
- Гематологические реакции – гранулоцитопения, лейкопения
- Печень – повышение АЛТ, АСТ, желтуха, гепатит
- Другие – кандидоз полости рта, волчаночноподобный синдром

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ:

- Индуцирует цхР-450 □ Изменяет метаболизм других ЛП
- Индукторы цхР-450 □ Ускорение метаболизма гризеофульвина □ Снижение эффективности

Калия йодид

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ: S. schenckii

ФАРМАКОКИНЕТИКА: применяют внутрь, быстро всасывается в ЖКТ; накапливается в: щитовидной железе, слюнных железах, слизистой оболочке желудка, молочных железах; выводится почками. Концентрация в слюне, желудочном соке, грудном молоке в 30 раз выше, чем в плазме крови

ПОКАЗАНИЯ: споротрихоз: кожный, кожно-лимфатический

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- гиперчувствительность к препаратам йода
- гиперфункция щитовидной железы
- опухоли щитовидной железы
- беременность и грудное вскармливание

Калия йодид

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- ЖКТ – тошнота, рвота, диарея, боли
- Эндокринная система – изменение функции щитовидной железы
- Реакции йодизма – сыпь, ринит, конъюнктивит, стоматит, ларингит, бронхит
- Другие – лимфаденопатия, набухание подчелюстных и слюнных желез

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ:

препараты калия и K^+ -сберегающие диуретики □
Развитие гиперкалиемии

Аморолфин

Синтетический антимикотик для местного применения (в виде лака для ногтей), производное морфолина

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: нарушает структуру клеточной мембраны грибов

ТИП ДЕЙСТВИЯ: фунгистатический, фунгицидный

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ШИРОКИЙ: дерматомицеты, криптококки, *Candida* spp. и др.

ФАРМАКОКИНЕТИКА: хорошо проникает в ногтевую пластинку и ногтевое ложе. Системная абсорбция незначительна и клинического значения не имеет

ПОКАЗАНИЯ: онихомикоз, вызванный: дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами; профилактика онихомикоза

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, возраст до 6 лет

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: местно: жжение, зуд, раздражение кожи около ногтя, дисколорация ногтей (редко)

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ: системные антимикотики повышают эффект аморолфина

Аморолфин

Синтетический антимикотик для местного применения (в виде лака для ногтей), производное морфолина

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: нарушает структуру клеточной мембраны грибов

ТИП ДЕЙСТВИЯ: фунгистатический, фунгицидный

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ШИРОКИЙ: дерматомицеты, криптококки, *Candida* spp. и др.

ФАРМАКОКИНЕТИКА: хорошо проникает в ногтевую пластинку и ногтевое ложе. Системная абсорбция незначительна и клинического значения не имеет

ПОКАЗАНИЯ: дерматомикоз, вызванный: дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами; профилактика онихомикоза

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, возраст до 6 лет

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: местно: жжение, зуд, раздражение кожи около ногтя, дисколорация ногтей (редко)

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ: системные антимикотики повышают эффект аморолфина

Циклопирокс

Синтетический противогрибковый препарат для местного применения

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ШИРОКИЙ: *Candida* spp., дерматомицеты, *M. furfur*, некоторые гр+ и гр- бактерии, микоплазмы, трихомонады

ФАРМАКОКИНЕТИКА: при местном применении быстро проникает в различные слои кожи; выводится почками

ПОКАЗАНИЯ:

дерматомикоз, вызванный: дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами; онихомикоз

грибковый вагинит и вульвовагинит

профилактика грибковых инфекций стоп (пудра в носки и /или в обувь)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, возраст до 6 лет

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: местно: жжение, зуд, раздражение, шелушение и гиперемия кожи, раздражение кожи около ногтя, дисколорация ногтей

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ: системные антимикотики повышают эффект циклопирокса

**Благодарю за
внимание!!!**