ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Выполнила: Кузьмина М.В.

Группа 305 ЛО

Москва

2018 год

Химиотерапевтические противогрибковые средства

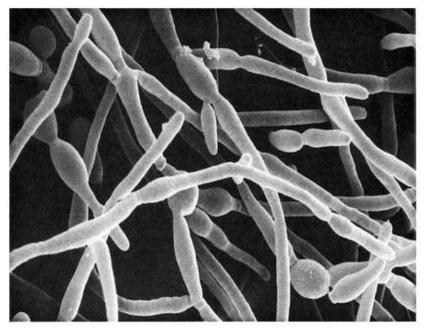
- Противогрибковые препараты это обширный класс соединений, как природного происхождения, так и полученных путем химического синтеза, которые обладают специфической активностью в отношении патогенных грибов
- Необходимость в использовании противогрибковых препаратов в последнее время существенно возросла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

Микозы

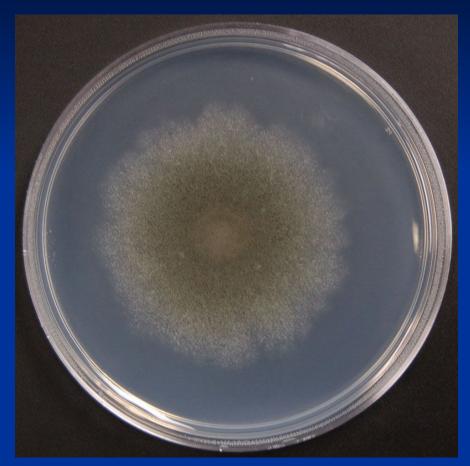
- Микозами называют заболевания, вызываемые патогенными и условно-патогенными грибами
- Системные (глубокие) микозы: аспергиллез, криптококкоз, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз поражения внутренних органов (чаще всего легких), ЦНС; возможен грибковый сепсис
- Дерматомикозы: трихофития, микроспория, 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





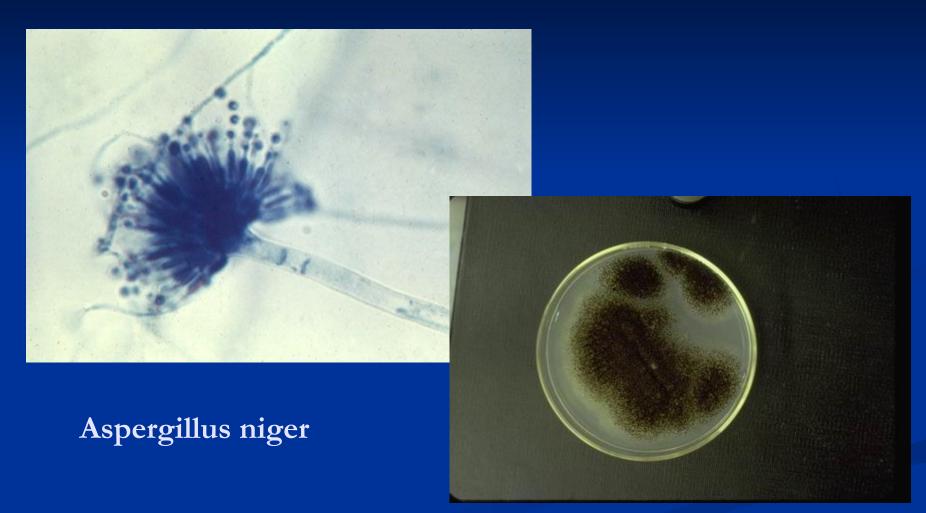
Aspergillus spp.



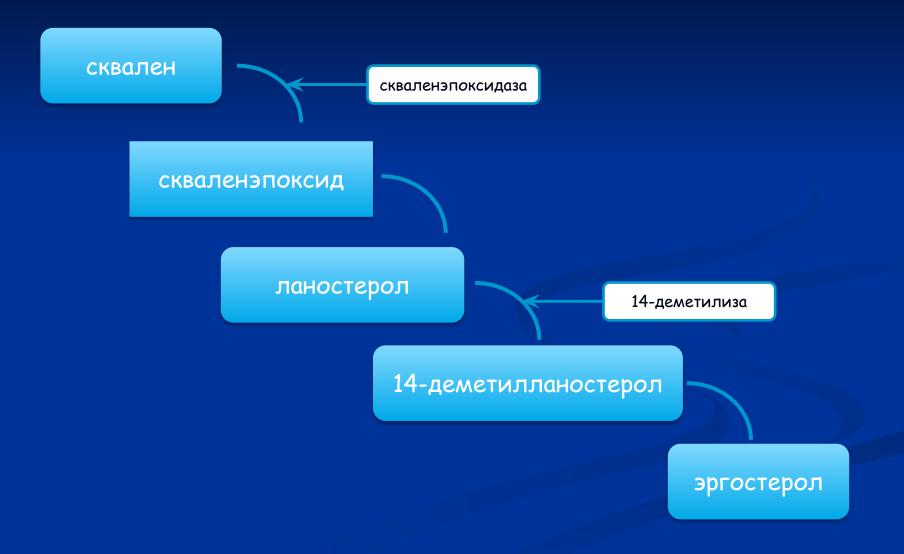


Aspergillus fumigatus

Aspergillus spp.



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 противогибковых средств



Биосинтетические противогрибковые антибиотики широкого спектра действия

<u>МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ</u>: 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 мукормикоза и эндемичных микозов

При местном использовании: кандиды, трихомонады, лейшмании, амебы **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

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, нвазивных кандидозах, аспергиллезе, криптококкозе, споротрихозе, мукормикозе, трихоспорозе, фузариозе, феогифомикозе, эндемичных микозах (бластомикоз, кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, гистоплазмоз, пенициллиоз). При потенциально фатальных грибковых инфекциях: лейшманиозе, первичном амебном менингоэнцефалите, вызванным 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

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

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 Mg2+ 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

Синтетические противогрибковые препараты широкого спектра действия

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: ингибируют цитохром Р-450-зависимую 14α-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, Гр+ кокки, коринебактерии, анаэробы (бактероиды, G. vaginalis), трихомонады

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

<u>ПОКАЗАНИЯ ОБЩИЕ ДЛЯ АЗОЛОВ ПРИ ИХ МЕСТНОМ</u> <u>ПРИМЕНЕНИИ:</u>

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

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, псевдоаллешериоз, споротрихоз, сцедоспориоз, трихоспороз, фузариоз
- Эмпирическая а/фунгальная терапия
- Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих больных высокого риска

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- •Аллергические реакции
- **Б**еременность
- -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

<u>ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЛЯ АЗОЛОВ ПРИ ИХ СИСТЕМНОМ ПРИМЕНЕНИИ</u>:

- ■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 (внутрь 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 (внутрь)
- •Онихомикоз (внутрь)
- -Хромомикоз (внутрь)
- -Кандидоз кожи (местно)
- -Отрубевидный лишай (местно)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

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

Аллиламины

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

ТЕРБИНАФИН (внутрь):

- ■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

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

Эхинокандины

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: блокируют синтез 1,3-b-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 <u>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</u>: аллергические реакции <u>ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ</u>:
- -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.

<u>МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ</u>: нарушение синтеза ДНК и РНК. Характеризуется быстрым развитием вторичной резистентности

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ: чувствительны Candida spp.. С. 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, парастезии, 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 гоовы
- -Онихомикоз

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- -Аллергичекие 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, коньюнктивит, стоматит, ларингит, бронхит
- Другие лимфаденопатия, набухание подчелюстных и слюнных желез

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ:

препараты калия и K+-сберегающие диуретики ПР 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

<u>СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ШИРОКИЙ</u>: 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

<u>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</u>: 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

<u>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</u>: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, возраст до 6 лет

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

<u>ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ</u>: 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)

<u>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</u>: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, возраст до 6 лет

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

<u>ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ</u>: системные антимикотики повышают эффект циклопирокса

Благодарю за внимание!!!