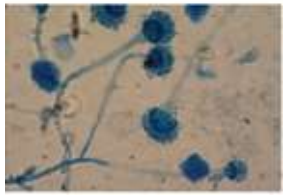
Противогрибковые лекарственные средства

Что такое микозы?

Микозы – заболевания, вызываемые грибами

Возбудители микозов





Плесневые

- ✓Aspergillus spp.
- ✓ Fusarium spp.
- ✓ Dermatophytes *(Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton spp.)*
- ✓ Mucor spp.

Дрожжевые

- Candida spp.
- Cryptococcus spp.













Диморфные

- Histoplasma capsulatum spp.
- Coccidioides immitis
- Blastomyces dermatitidis

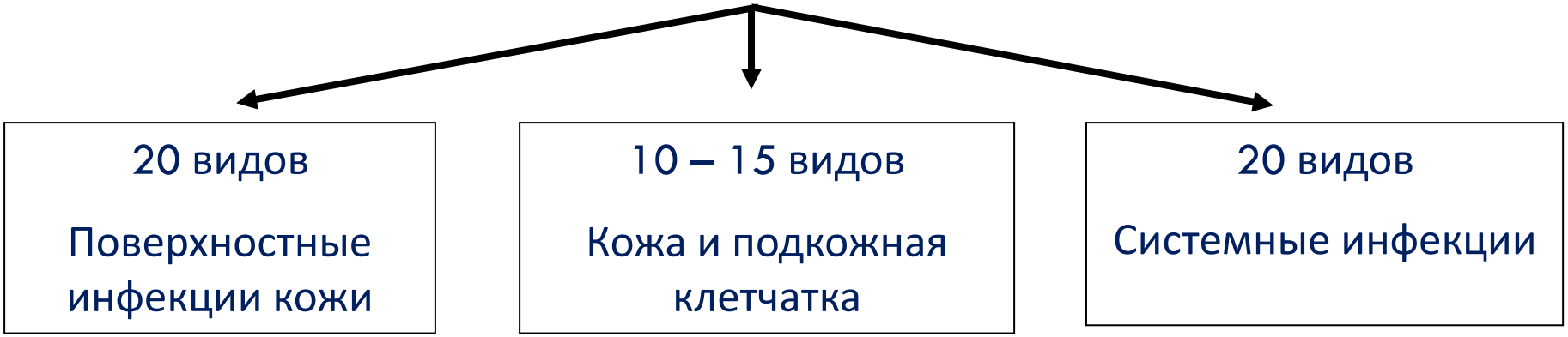
Возбудители микозов

1. Низкая вирулентность.
2. Большинство грибов не способно синтезировать факторы вирулентности.
3. Передача инфекционного агента от человека человеку возможна лишь при поверхностных микозах.
4. Факторы патогенности:

a) протео- и липолитические ферменты;
b) экзо- и эндотоксины (при их наличии);
c) прямое воздействие на клетки пораженного организма.

Медицинское значение грибов

- Патогенными для человека являются ≈ 100 видов грибов
- Около 50 видов грибов способны вызывать инфекционные заболевания у иммунокомпетентных лиц



Системные микозы

Респираторные. Ингаляция спор из воздуха ⇒легкие ⇒диссеминация инфекции (например: Histoplasma spp., Coccidioides, Blastomyces) в организме иммунокомпетентных пациентов.

Оппортунистические. Возбудители − сапрофиты, проникающие из внешней среды (Aspergillus, Mucor) и эндогенно (Candida) в организм иммунокомпроментированных пациентов.

Факторы риска микозов

Факторы человека, повышающие риск развития микозов

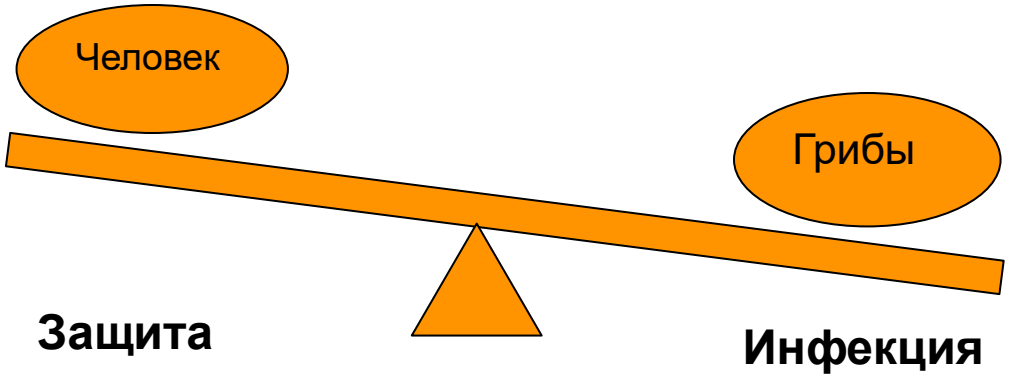
Иммуносупрессия
- СПИД
- Препараты (цитостатики, ГКС, иммунодепрессанты)
- Онкологические заболевания
- Сахарный диабет
- Полиорганная недостаточность

Повреждение целостности кожи
- Венозный и перитонеальный катетер
- Ожоги
- Хирургические вмешательства

Повреждение слизистой оболочки
- Абдоминальная хирургия
- Перфорация ЖКТ

Микотические факторы, нарушающие анатомические барьеры

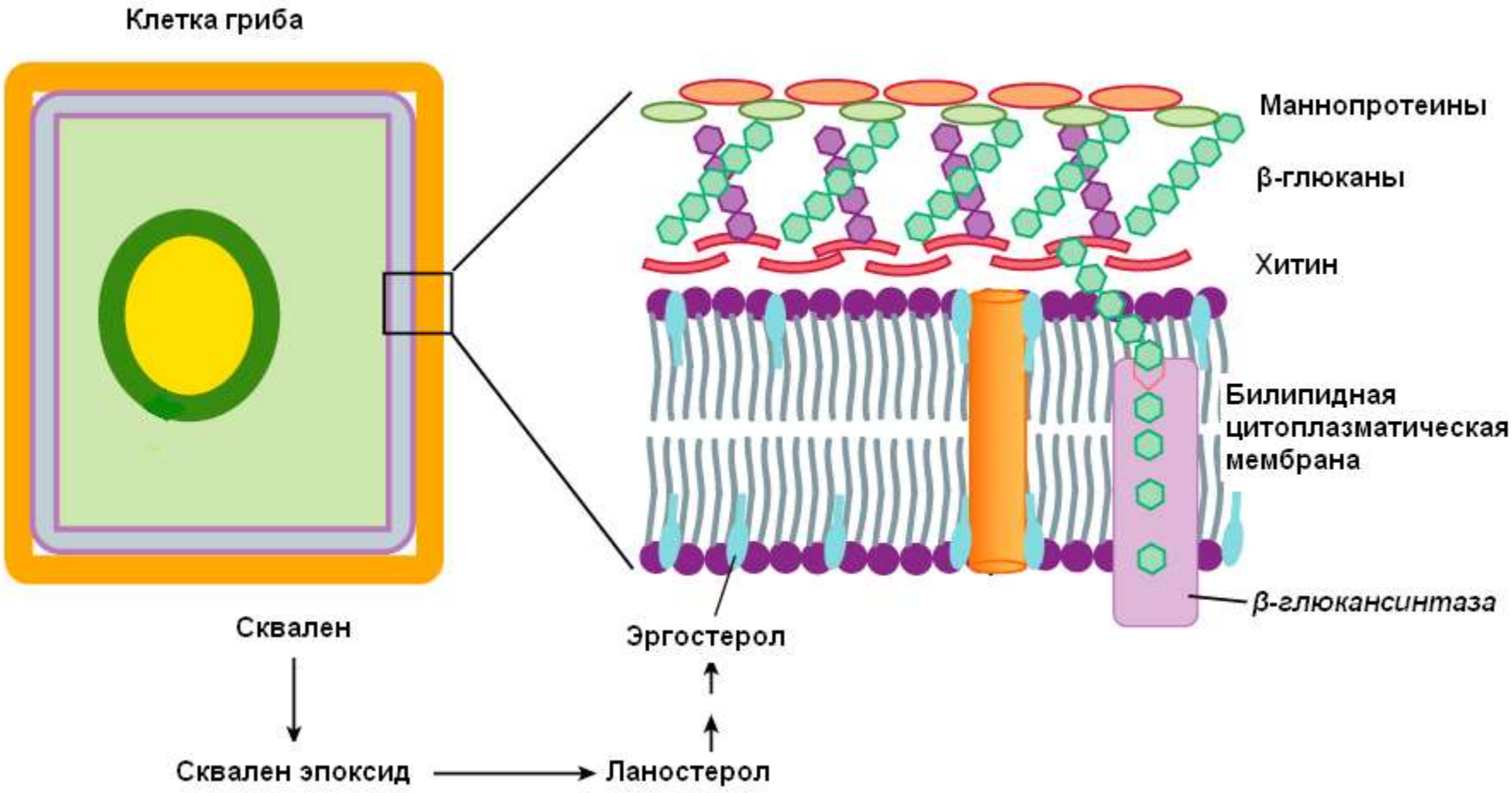
- Протеиназы
- Фосфолипазы
- Липазы



Основные сходства и различия животной и грибковой клетки

	Животные	Грибы
Строение клетки	Эукариотическое	Эукариотическое
Хромосомы	Диплоидный набор	Гаплоидный набор
Рибосомы	80S	80S
Клеточная стенка	–	+
Клеточная мембрана	Преобладает холестерин	Преобладает эргостерол
Цитозиндезаминаза	–	+
Скваленэпоксидаза	–	+
β-глюкансинтаза	–	+

Строение клеточной стенки и цитоплазматической мембраны грибов



Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Basic & Clinical Pharmacology 11th Edition: http//www.accessmedicine.com

Определение

Противогрибковые средства
(син. антимикотические препараты, антимикотики)

– соединения различной природы, обладающие специфической активностью в отношении микроскопических грибов

Классификация по типу действия

Фунгицидные АМП

вызывают гибель грибов

Фунгистатические АМП

задерживают и останавливают рост грибов

Классификация по механизму действия

I. Препараты, повреждающие внешние оболочки клеток грибов:

- клеточную стенку;
- клеточную мембрану.

II. Препараты, действующие на внутриклеточные процессы

Классификация по способу назначения

ЛС системного применения

попадают в системное кровообращение и с кровью доставляются к пораженным органам

ЛС местного применения

непосредственно наносятся на пораженную кожу, волосы, ногти, слизистые оболочки, назначаются внутрь, но не всасываются в кишечнике $\Rightarrow$ не попадают в системный кровоток

Классификация по химической структуре

	Химическая группа		Системные АМП	Местные АМП
Антибиотики			Гризеофульвин	
	Полиены		Амфотерицин В	Нистатин Леворин Натамицин
	Эхинокандины		Каспофунгин Микафунгин Анидулафунгин	
Синтетические средства	Азолы	Производные имидазола	Миконазол Кетоконазол	Клотримазол Кетоконазол
		Производные триазола	Флуконазол Итраконазол Вориконазол	
	Аллиламины		Тербинафин	Тербинафин Нафтифин
	Препараты разных групп			Аморолфин Циклопирокс

Противогрибковые антибиотики

Полиены

Полиены: механизм действия

Селективное связывание с эргостеролом клеточной мембраны грибов

$\rightarrow$ образование пор в мембране

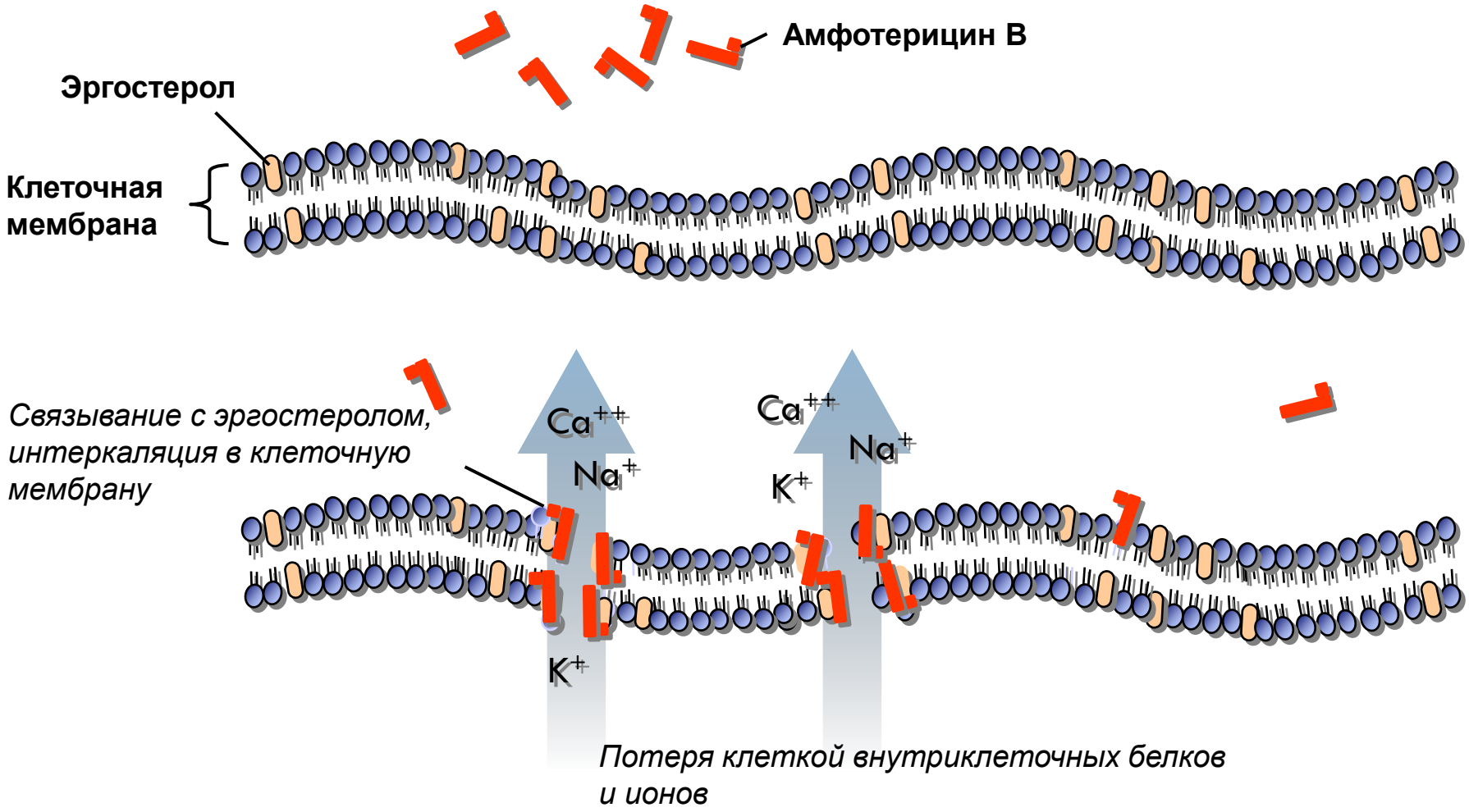
$\rightarrow$ выход ионов и низкомолекулярных веществ

$\Rightarrow$ гибель клетки (фунгицидное действие).

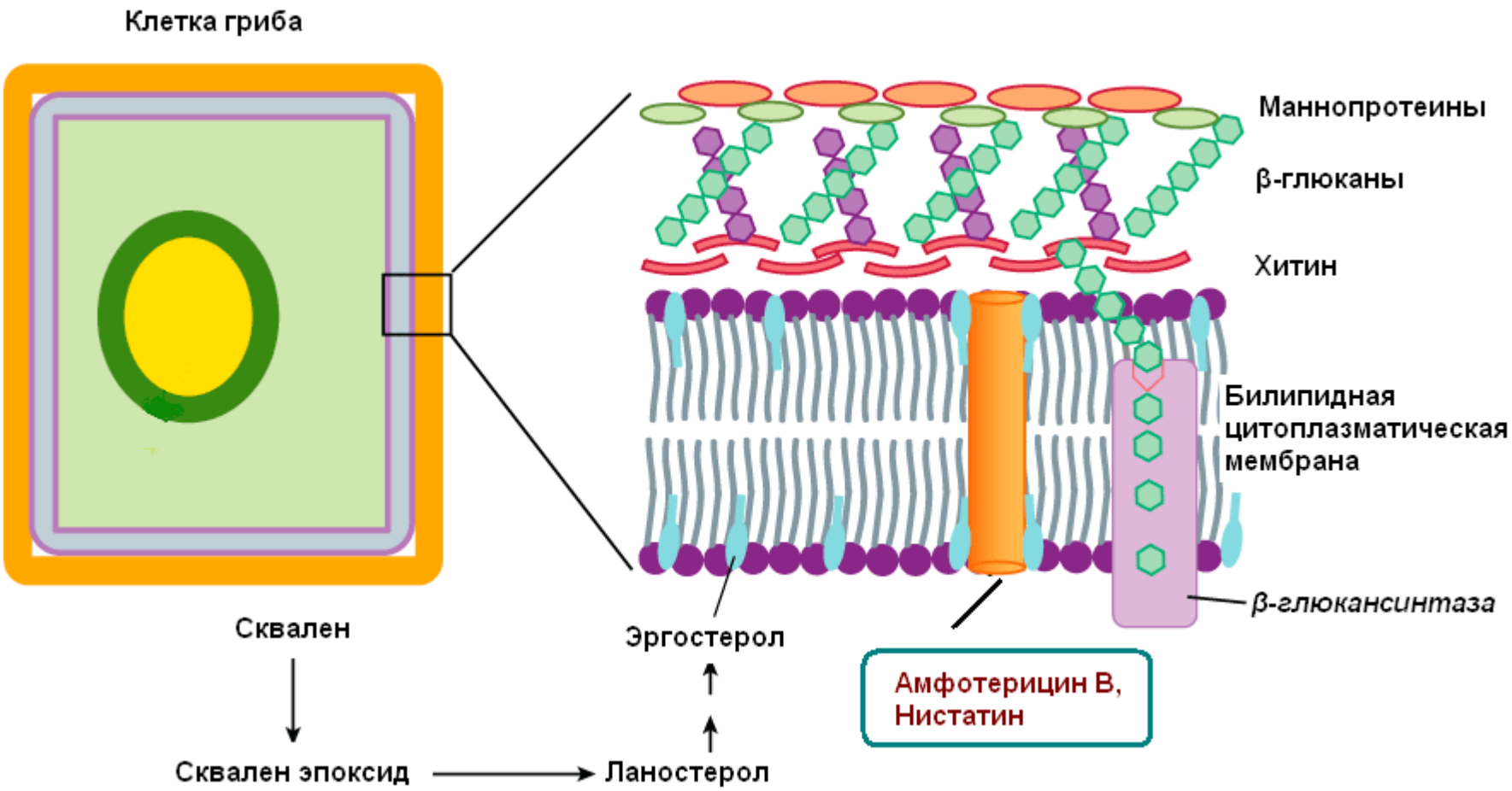
Тропность к липидам клеточных мембран

эргостерол > холестерин

Полиены: механизм действия



Полиены: механизм действия



Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Basic & Clinical Pharmacology 11th Edition: http//www.accessmedicine.com

Амфотерицин В: свойства

❑ **ШСД**

возбудители практически всех инвазивных микозов с поражением внутренних органов

❑ **Фармакокинетика**

- Метаболизм в печени, выведение почками (при ПН → кумуляция).
- Через ГЭБ не проникает ⇒ не используется при поражениях ЦНС.

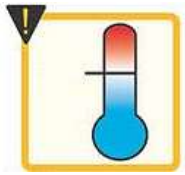
❑ **Показания:**

- аспергиллез
- кандидоз
- криптококкоз
- бластоплазмоз
- гистоплазмоз

Амфотерицин В: побочные эффекты



Озноб



Лихорадка



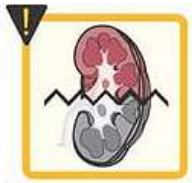
Головная боль



Тошнота, рвота



Анемия



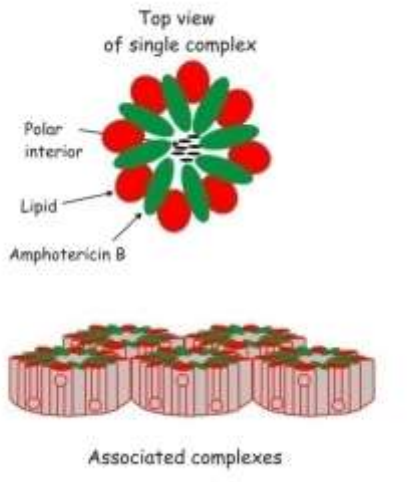
Нефротоксичность



Артериальная гипотензия

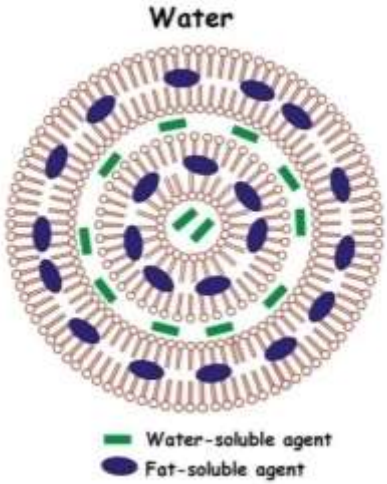
Липидные формы амфотерицина В

Амфотерицин В липидный комплекс (1995)



Размер частиц:
1,6-11 µm

Амфотерицин В липосомальный (1997)



Размер частиц:
1,6-11 µm

Нефротоксичность меньше, но полностью не преодолена

Нистатин: свойства

❑ **Спектр противогрибкового действия**

Candida spp.

❑ **Фармакокинетика**

Плохо всасывается из ЖКТ (3-5%).

❑ **Показания**

- Кандидоз слизистой рта, ротоглотки, кишечника
- Кандидозный вульвовагинит

❑ **Побочные эффекты**

- Диспепсия (тошнота, рвота, диарея, боль в животе)

Натамицин (пимафуцин): свойства

- **Спектр действия и фармакокинетика** подобны нистатину.

- **Показания**

➢Препарат выбора при кандидозном вульвовагините у беременных.

- **Побочные эффекты при пероральном приеме:**

➢тошнота, рвота

Противогрибковые антибиотики

Эхинокандины

Эхинокандины: механизм действия

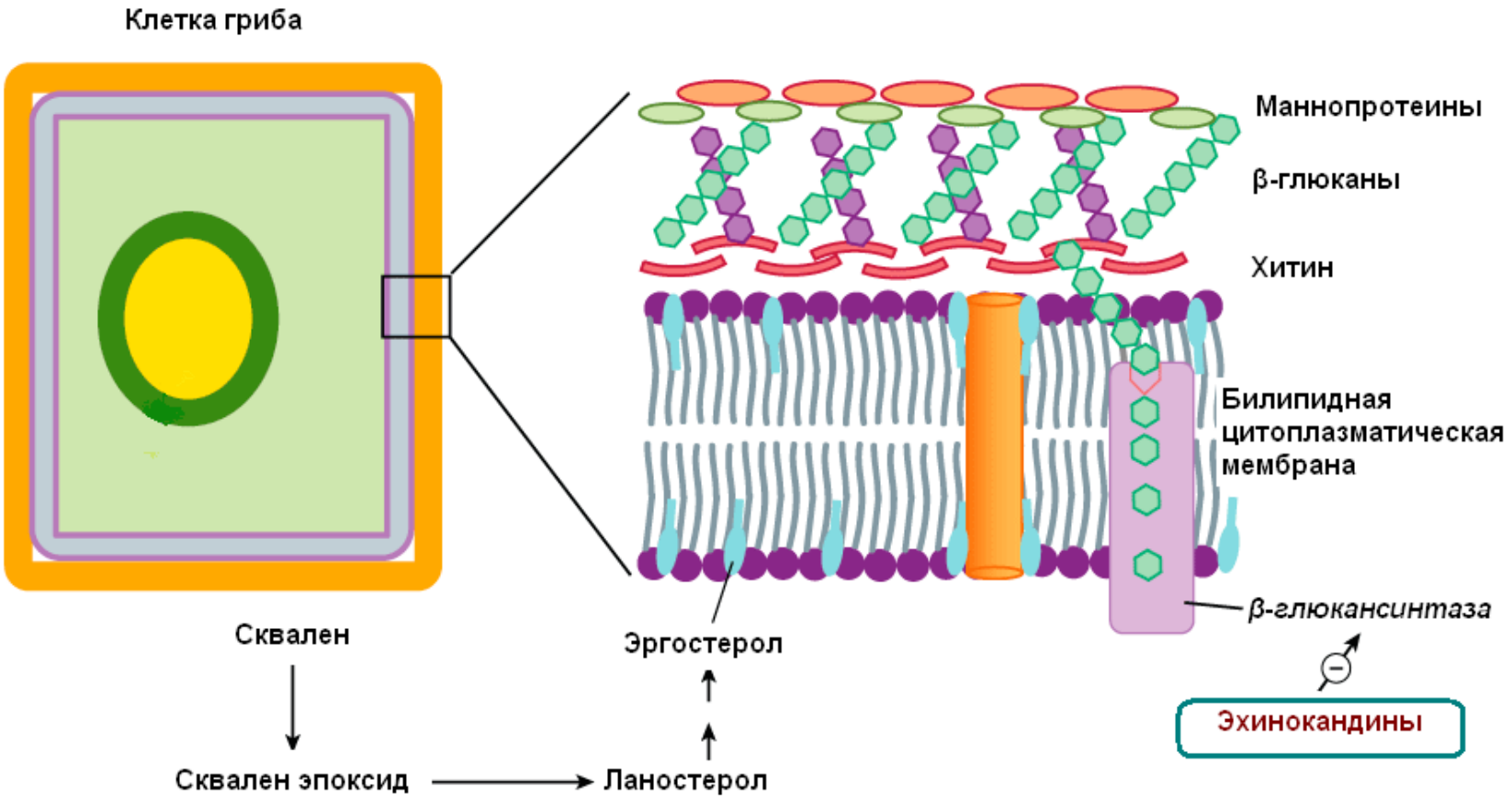
Ингибирование фермента β-(1,3)-D-глюкансинтазы

$\rightarrow$ нарушение образования β-глюкана (одного из основных компонентов клеточной стенки)

$\Rightarrow$ нарушается целостность клеточной стенки

В клетках млекопитающих β-(1,3)-D-глюкан отсутствует $\Rightarrow \uparrow$ переносимости

Эхинокандины:механизм действия



Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Basic & Clinical Pharmacology 11th Edition: http//www.accessmedicine.com

Каспофунгин: свойства

❑ **Спектр противогрибкового действия**

✓ Candida spp., в т.ч. резистентныек амфотерицину B и азолам (фунгицидное действие)

✓ Aspergillus spp. (фунгистатическое действие)

❑ **Фармакокинетика**

• плохо всасывается из ЖКТ (F=1%) ⇒ только в/в

• высокие концентрации в тканях (легкие, печень, селезенка, кишечник)

• биотрансформация в печени без участия цитохрома P450 ⇒ лекарственные взаимодействия минимальны

Каспофунгин: свойства

- **Показания**
  - Инвазивный кандидоз различной локализации
  - Инвазивный аспергиллез, резистентный к стандартной терапии

- **Побочные эффекты**

В связи с отсутствием клеточной стенки у клеток человека нежелательные побочные реакции возникают редко

  - Лихорадка, флебит, головная боль
  - Диспепсия (тошнота, рвота, диарея, боль в животе)

Противогрибковые антибиотики

Гризеофульвин

Гризеофульвин: механизм действия

Связывается с микротрубочками грибов
$\Rightarrow$ нарушение веретена деления и остановка митоза

Гризеофульвин: свойства

- **УСД**

Только грибы-дерматофиты (фунгистатическое действие)

$\Rightarrow$ эффективен только при дерматомикозах

- **Фармакокинетика**

➢ хорошо всасывается из ЖКТ (F=100%), особенно при приеме с жирной пищей

➢ высокие концентрации в кератинсодержащих тканях (кожа, ногти, волосы)

Гризеофульвин: свойства

- **Показания**

  - Дерматофитии

  (микроспория волосистой части головы, резистентная к терапии другими системными антимикотиками)

  - Онихомикоз, вызванный дерматофитами

- **Побочные эффекты**

  - нейротоксичность (головокружение, головная боль)
  - нарушение функции печени
  - фотосенсибилизация

Синтетические препараты

Азолы

Азолы

- Кетоконазол — Имидазолы
- Итраконазол — Триазолы
- Флуконазол — Триазолы
- Вориконазол — «Триазолы II поколения»

- Клотримазол — Имидазол для местного применения

Азолы: механизм действия

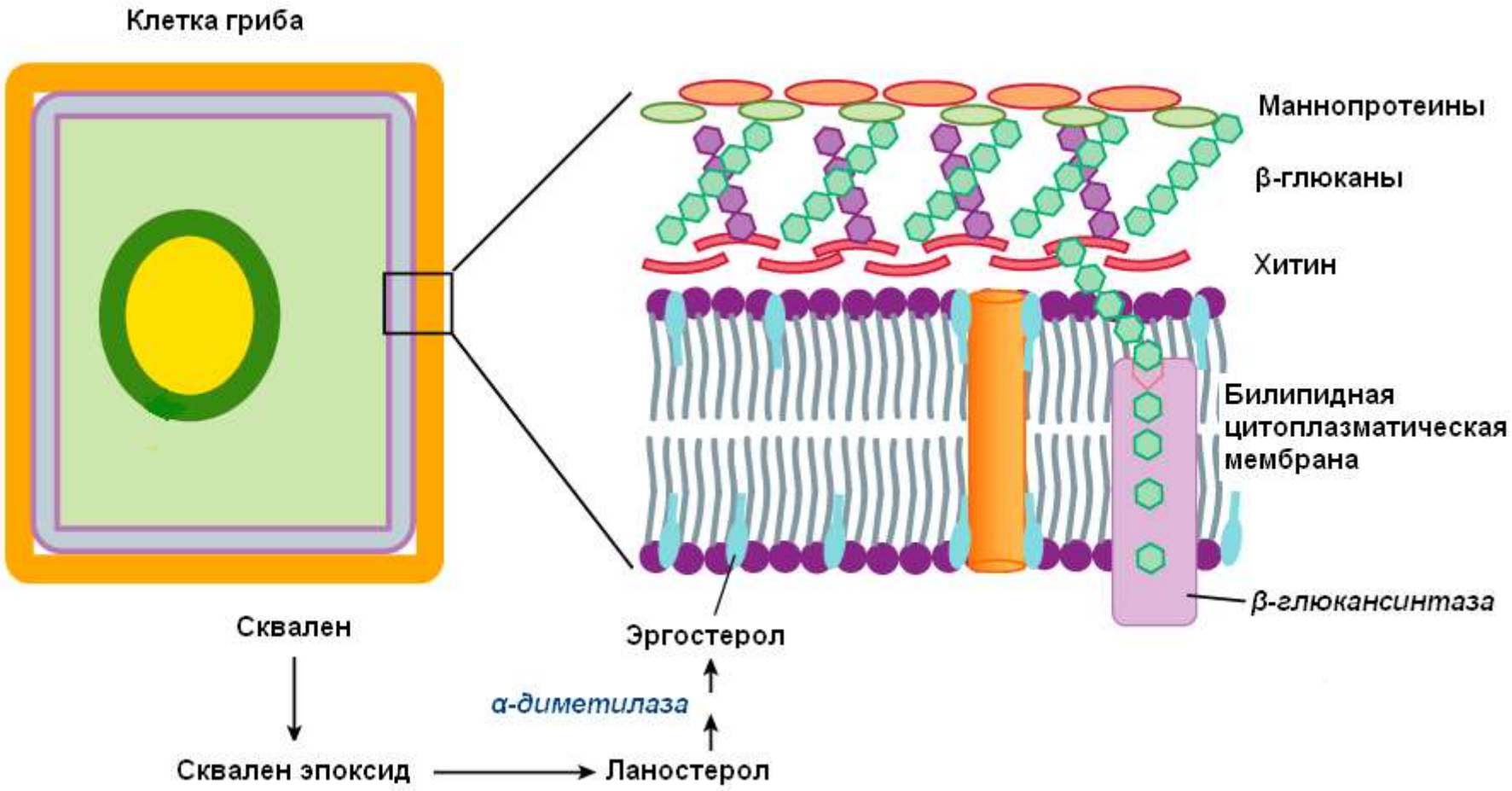
Селективное ингибирование

цитохром Р450-зависимой α-диметилазы

$\rightarrow \downarrow$ превращение ланостерола в эргостерол (основной структурный компонент грибковой мембраны)

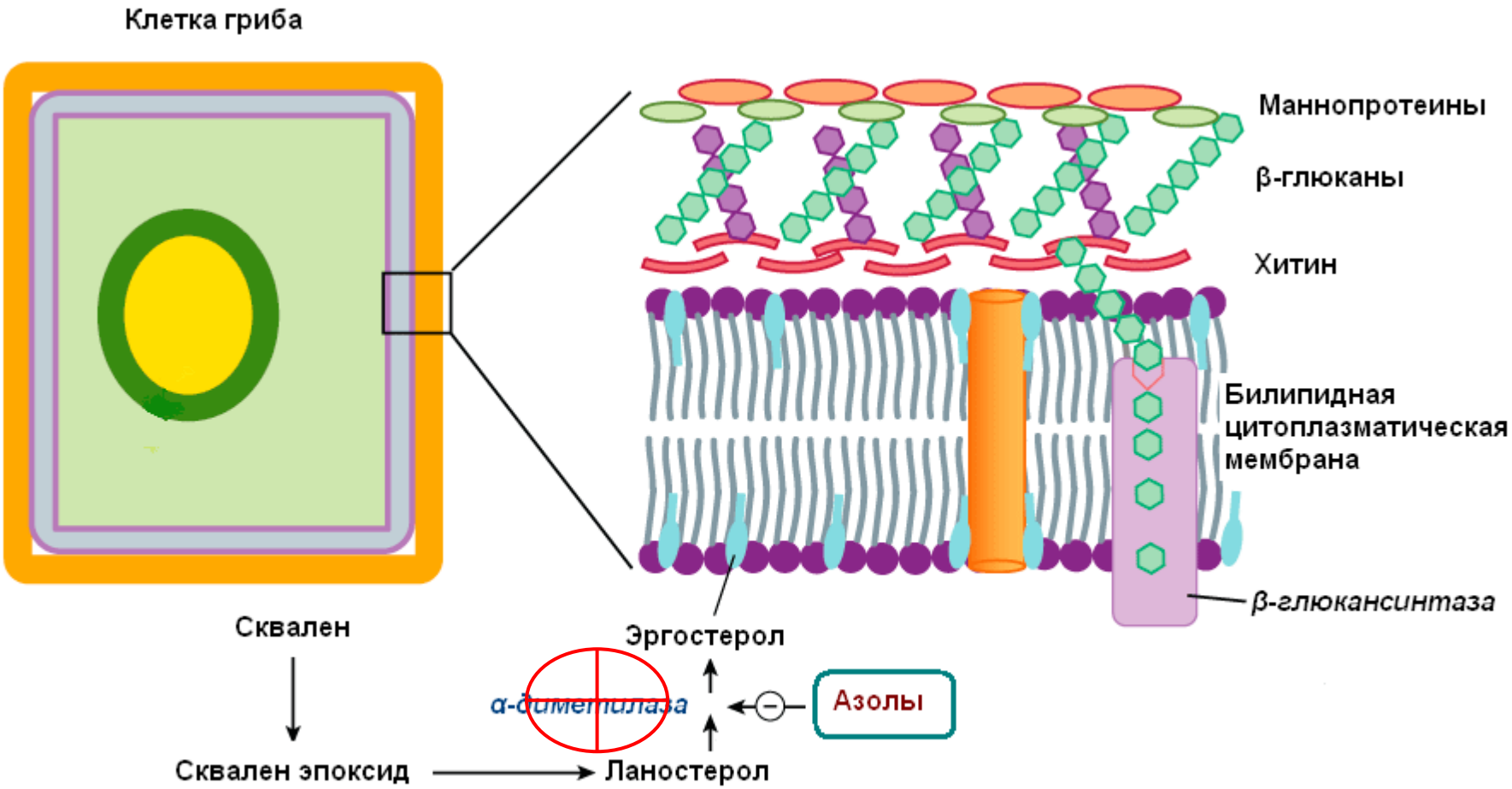
$\Rightarrow$ нарушение роста и гибель клеток гриба

Азолы: механизм действия



Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Basic & Clinical Pharmacology 11th Edition: http//www.accessmedicine.com

Азолы: механизм действия



Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Basic & Clinical Pharmacology 11th Edition: http//www.accessmedicine.com

Клотримазол: свойства

❑ **Спектр действия**

➢ дерматофиты (Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton spp.)

➢ Candida spp.

➢ некоторые бактерии (Гр. «+» кокки)

➢ неоторые простейшие (трихомонада)

❑ **Показания**

Грибковые поражения кожи и слизистых оболочек:

• дерматомикоз,

• трихофития,

• эпидермофития,

• микроспория,

• кандидамикоз

Кетоконазол: свойства

❑ **Спектр действия**

- дерматофиты (Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton spp.)
- Candida spp.
- все классические диморфные грибы

❑ **Фармакокинетика**

- Вариабельная абсорбция
- Биотрансформация в печени с участием цитохрома Р450

  $\Rightarrow$ учитывать взаимодействия
- Плохо проникает через ГЭБ

❑ **Показания:**

- кандидоз
- дерматомикозы, отрубевидный лишай

Кетоконазол: свойства

Высокая токсичность

гепатотоксичность,

↓ кора надпочечников,

↓↓ тестостерон,

гинекомастия,

олигоспермия,

сексуальная дисфункция

⇒ с появлением итраконазола только местно!

Итраконазол: свойства

- **ШСД**
  - дрожжевые и плесневые грибы

- **Фармакокинетика**
  - ↑ абсорбция, биодоступность вариабельна
  - биотрансформация в печени (взаимодействие)
  - высокие концентрации в коже
- **Показания:**
  - онихомикоз (основное применение)
  - кандидоз (вне ОРИТ)
  - апергиллез
  - бластомикоз

Итраконазол: свойства

- Побочные эффекты (гепатотоксичность и др.) менее выражены, чем у кетоконазола.
- В терапевтических дозах не влияет на уровень метаболизма стероидных гормонов.
- Следует учитывать наличие отрицательного инотропного эффекта у больных с ХСН.

Итраконазол: свойства

- **Взаимодействие**

Ингибитор системы ферментов цитохрома Р450

$\Rightarrow\uparrow t_{1/2}$ непрямых антикоагулянтов, ингибиторов протеазы ВИЧ, некоторых противоопухолевых ЛС, ГКС, иммунодепрессантов,

БМКК (дигидропиридины, верапамил)

Флуконазол: свойства

❑ **Спектр действия**

➢Дрожжевые грибы (Candida spp., Cryptococcus spp.).

На плесневые грибы (Aspergillus spp.) не действует!

❑ **Фармакокинетика**

➢ биодоступность не зависит от приема пищи и pH желудочного содержимого

➢ хорошо проникает через ГЭБ

➢ создает высокие [С] в СМЖ, коже и моче

➢ биотрансформация в печени , ингибитор изоферментов цитохрома Р450 (взаимодействие)

➢ высокие концентрации в коже

❑ **Показания:**

➢ поверхностный и инвазивный кандидоз

➢ криптококкоз

Вориконазол: свойства

- **Спектр действия**
  - Дрожжевые грибы (Candida spp., Cryptococcus spp.).
  - Aspergillus spp.
- **Фармакокинетика**
  - хорошая биодоступность при приеме внутрь (F=96%)
  - биотрансформация в печени , ингибитор изоферментов цитохрома Р450 (взаимодействие)
- **Показания:**
  - аспергиллез
  - инвазивный кандидоз и кандидоз пищевода

Синтетические препараты

Аллиламины

Аллиламины: механизм действия

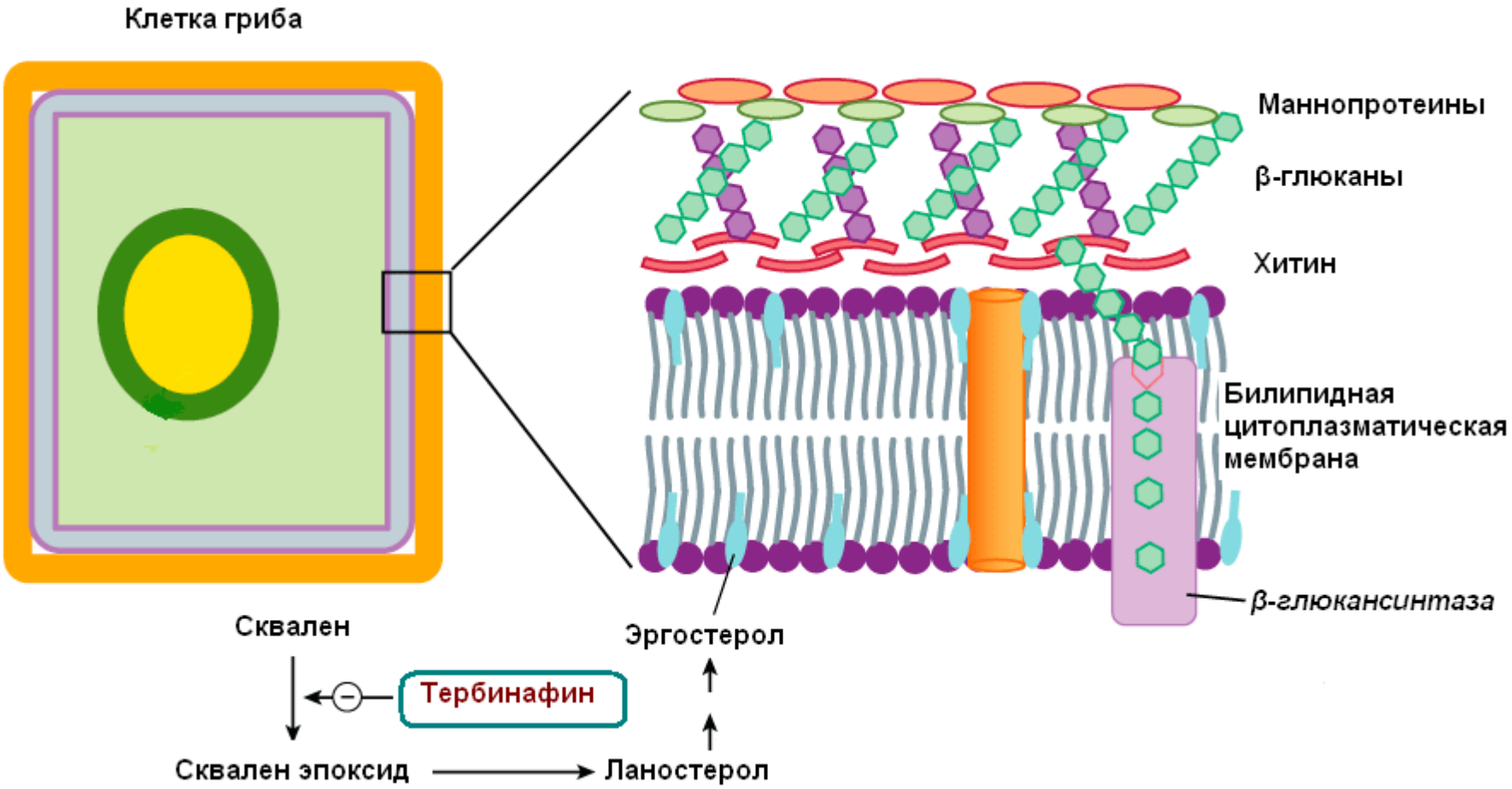
Ингибирование фермента сквален-эпоксидазы:

↓ синтез эргостерола на ранних стадиях и

↑ содержание сквалена

⇒ нарушение целостности цитоплазматической мембраны

Аллиламины: механизм действия



Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Basic & Clinical Pharmacology 11th Edition: http//www.accessmedicine.com

Тербинафин: свойства

❑ **Спектр действия**

Дерматофиты

Candida spp.

❑ **Фармакокинетика**

абсорбция в ЖКТ − 70%

биотрансформация в печени

↑↑↑ [C] в коже, подкожно-жировой клетчатке, ногтевых пластинках

❑ **Показания:**

➢ онихомикоз, вызванный дерматофитами

➢ кандидоз кожи

Спасибо за внимание!