

Противогрибковые средства



Илларионова
Татьяна Семеновна

Актуальность проблемы

- ◆ В течение последних 20 лет во всем мире существенно увеличилась частота заражения инфекцией, вызванной грибками.



Классификация по спектру противомикозной активности

- ◆ Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных патогенными грибами:
 - при системных (глубоких) микозах
 - при дерматомикозах:

- ◆ Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызываемых условно-патогенными грибами (кандидомикозе):

I. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных патогенными грибами:

◆ при системных (глубоких) микозах:

- антибиотики - амфотерицин Б, микогептин;
- производные имидазола - миконазол, кетоконазол (низорал);
- производные тиазола - флуконазол (дифлюкан).

I. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных патогенными грибами (продолжение):

◆ при дерматомикозах:

- производные N-метилнафталина - **тербинафин** (ламизил), **нафтифин**;
- антибиотики - **гризеофульвин**;
- производные тиазола - **итраконазол** (орунгал);
- производные нитрофенола - **нитрофунгин**;
- препараты йода - раствор йода спиртовой, калия йодид;
- производные имидазола - **клотримазол**, **кетоконазол** (низорал), **изоконазол** (травоген);
- препараты других групп - мазь "Цинкудан", мазь "Ундецин", микосептин.

III. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызываемых условно-патогенными грибами (кандидомикоз):

- антибиотики - **нистатин, леворин, амфотерицин Б;**
- производные имидазола - **миконазол, клотримазол;**
- бис-четверичные аммониевые соли - **декамин;**
- производные тиазола - **флуконазол (дифлюкан);**
- производные N-метилнафталина - **тербиафин (ламизил), нафтифин.**

Классификация по спектру противомикозной активности

Классификация противогрибковых средств по химической структуре

- ◆ Полиены
(противогрибковые антибиотики)
- ◆ Азолы
- ◆ Аллиламины
- ◆ Других химических классов



I поколение Полиены

- ◆ Нистатин,
- ◆ Леворин,
- ◆ Натамицин,
- ◆ Амфотерицин В
- ◆ Амфотерицин В
липосомальный



Поверхностная трихофития

II поколение

АЗОЛЫ

◆ Для системного применения

- Кетоконазол (Низорал),
- Флуконазол,
- Итраконазол

III поколение
Триазолы

◆ Для местного применения

- Клотримазол,
- Миконазол,
- Бифоназол,
- Эконазол,
- Изоконазол,
- Оксиконазол

III поколение Аллиламины

- ◆ Для системного применения
- ◆ Тербинафин (Ламизил)

- ◆ Для местного применения
- ◆ Нафтифин



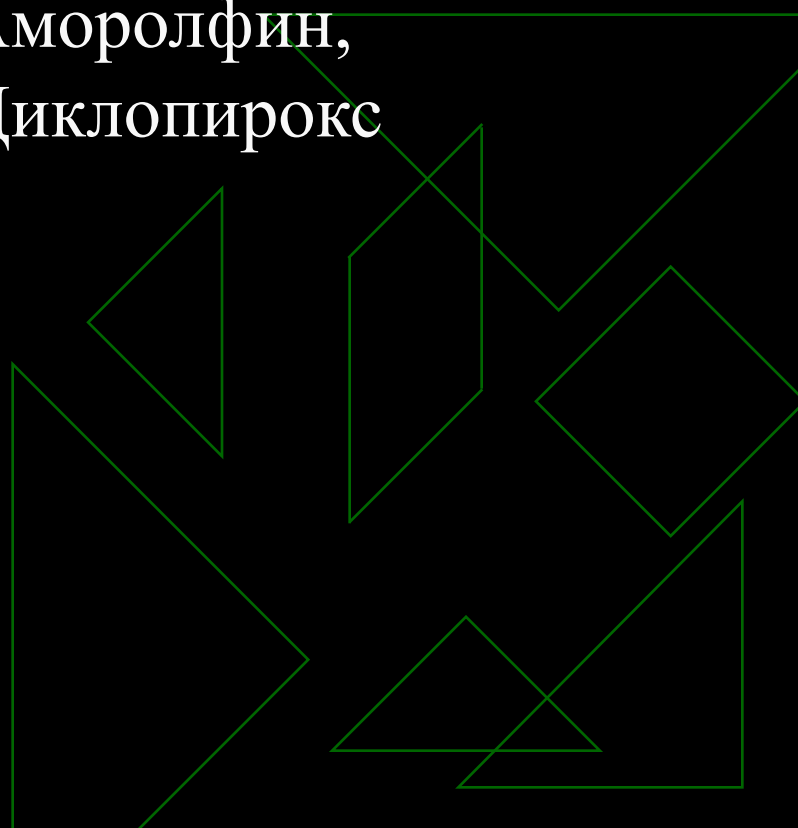
Поверхностная трихофития



Препараты разных групп

- ◆ *Для системного применения*
- ◆ Гризеофульвин,
Калия йодид

- ◆ *Для местного применения*
- ◆ Аморолфин,
Циклопирокс



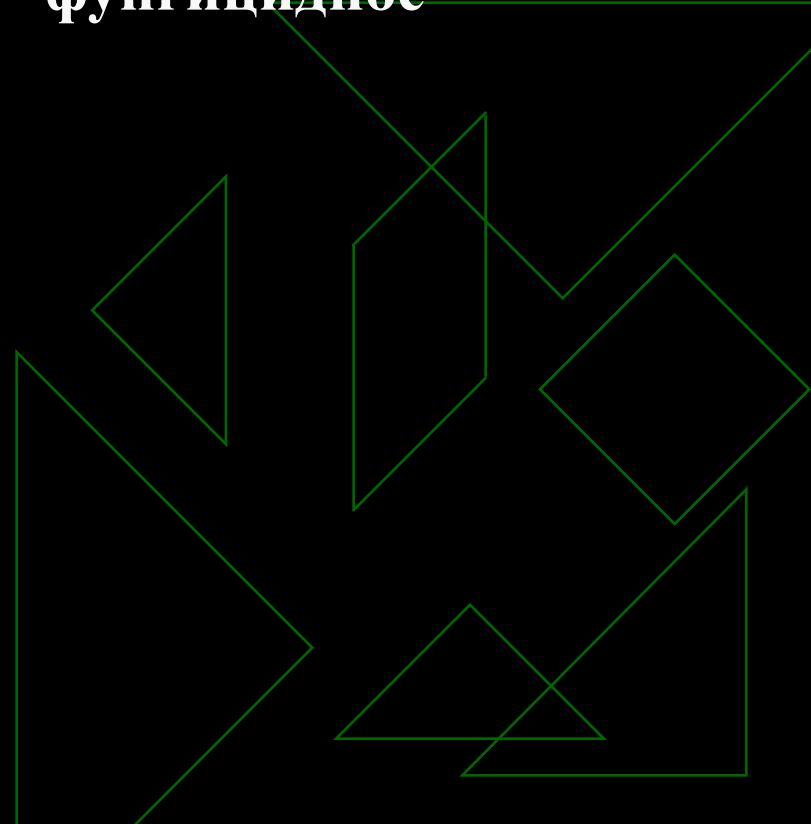
Характеристика препаратов



Полиены

- ◆ **Механизм действия**
связывание препарата с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки.

- ◆ **Действие**
 - фунгистатическое, фунгицидное



Амфотерицин В

- ◆ **Спектр широкий**
- ◆ Полиены активны также в отношении некоторых простейших — трихомонад (натамицин), лейшманий и амёб (амфотерицин В).
- ◆ **Фармакокинетика**
- ◆ Все полиены практически не всасываются в ЖКТ и при местном применении
- ◆ 40% введенной дозы выводится почками в течение 7 дней. $T_{1/2}$ — 24–48 ч, но при длительном применении может увеличиваться до 2 нед за счет кумуляции в тканях.
- ◆

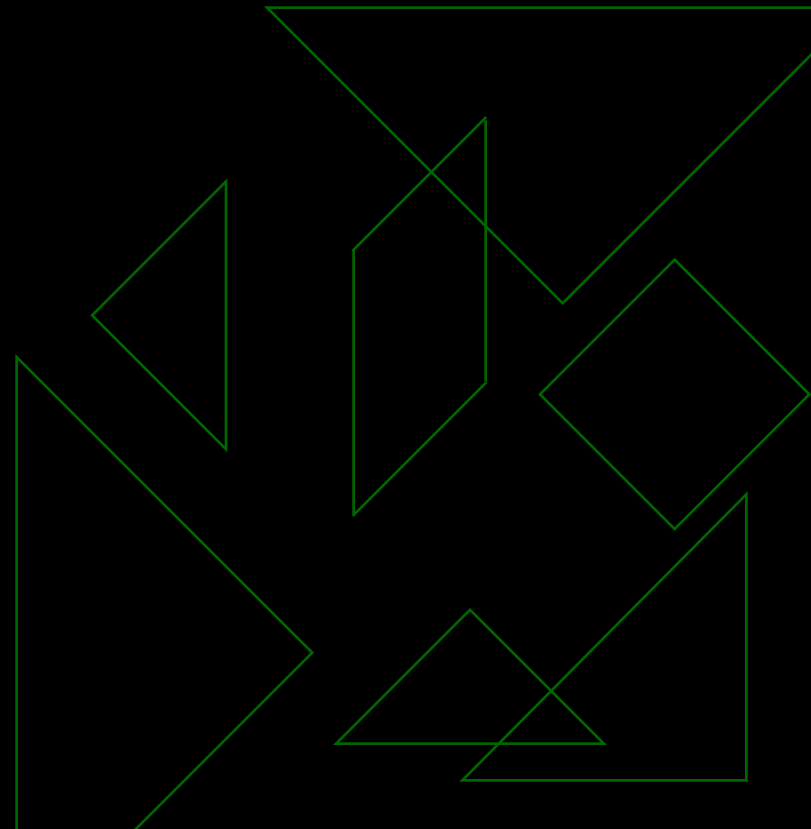
Амфотерицин Б

◆ Достоинства

- ◆ медленное развитие устойчивости к нему чувствительных возбудителей (кокцидий, гистоплазм, криптококков, бластомицетов и др.).

Пути введения Амфотерицина Б

- ◆ Внутривенно,
- ◆ под оболочки мозга,
- ◆ в полости тела,
- ◆ ингаляционно,
- ◆ наружно местно.



НПР амфотерицина

- ◆ **При системном применении**

- ◆ *Реакции на в/в инфузию:* лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, гипотензия. Меры профилактики: премедикация введением НПВС (парацетамол, ибупрофен) и антигистаминных ЛС (дифенгидрамин).

- ◆ *Местные реакции:* боль в месте инфузии, флебит, тромбофлебит. Меры профилактики: введение гепарина.

НПР амфотерицина

◆ При системном применении

- ◆ *Почки:* нарушение функции — понижение диуреза или полиурия. Меры контроля: определение уровня креатинина в сыворотке крови через день во время увеличения дозы, а затем не реже двух раз в неделю. Меры профилактики: гидратация, исключение

- ◆ *Печень:* возможен гепатотоксический эффект.

- Меры контроля: клинический и лабораторный (активность трансаминаз) мониторинг.

НПР амфотерицина Б

- ◆ *Нарушения электролитного баланса:*
гипокалиемия,
гипомагниемия.
Меры контроля:
определение концентрации электролитов сыворотки крови 10/27/20 ¹ раза в неделю.

- ◆ *Гематологические реакции:* чаще всего анемия, реже лейкопения, тромбоцитопения. Меры контроля: клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов 1 раз в неделю.
- ◆ *ЖКТ:* боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

Показания

- ◆ Тяжелые формы системных микозов:
- ◆ инвазивный кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, споротрихоз, мукоормикоз, трихоспороз, фузариоз, феогифомикоз, эндемичные микозы (бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, ризоплазмоз, пенциллиоз).

- ◆ Кандидоз кожи и слизистых оболочек (местно).
- ◆ Лейшманиоз.
- ◆ Первичный амебный менингоэнцефалит, вызванный *N. fowleri*.

Противопоказания

- ◆ Все противопоказания относительно, поскольку амфотерицин В практически всегда применяется по жизненным показаниям
- ◆ Нарушения функции печени и почек.
- ◆ Сахарный диабет - растворы амфотерицина В для в/в инфузий готовятся на 5% растворе глюкозы.

Липосомальный амфотерицин Б

◆ Фармакокинетика

- ◆ Создает более высокие пиковые концентрации в крови, чем стандартный. Он практически не проникает в ткань почек (поэтому менее нефротоксичен).
- ◆ Обладает более выраженными кумулятивными свойствами.

- ◆ Период полувыведения в среднем составляет 4–6 дней, при длительном использовании возможно увеличение до 49 дней.

Амфотерицин В липосомальный

- ◆ По сравнению со стандартным препаратом реже вызывает анемию, лихорадку, озноб, гипотензию, менее нефротоксичен.

- ◆ Показания
- ◆ Тяжелые формы системных микозов у пациентов с почечной недостаточностью, при неэффективности амфотерицина В, при его нефротоксичности или некупируемых премедикацией выраженных реакциях на в/в инфузию.

Леворин и нистатин

- ◆ Кандидомикозы эпителиальных тканей (кожа, слизистые оболочки)
- ◆ Фунгистатическое и фунгицидное их действие связано с нарушением проницаемости плазматической мембраны грибов; препараты плохо всасываются в кишечнике и по этой причине неэффективны при генерализованной форме кандидомикоза.
- ◆ Леворин отличается от нистатина более выраженной токсичностью.

Нистатин, леворин, натамицин

- ◆ При местном применении они действуют преимущественно на *Candida spp*

- ◆ Нежелательные реакции
- ◆ Аллергические реакции: сыпь, зуд, синдром Стивенса—Джонсона (редко).

Нистатин, леворин, натамицин

- ◆ *При местном применении*
- ◆ Раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся ощущением жжения.
- ◆ *ЖКТ*: боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея.
- ◆ *Аллергические реакции:* сыпь, зуд, бронхоспазм.

Показания

- ◆ *Нистатин, леворин*
- ◆ Кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника.
- ◆ Кандидозный вульвовагинит.
- ◆ (Профилактическое применение неэффективно!)

- ◆ *Натамицин*
- ◆ + к указанным
- ◆ Кандидозный баланопостит.
- ◆ Трихомонадный вульвовагинит.

МИКОГЕПТИН

- ◆ Структурно и фармакологически сходен с амфотерицином Б
- ◆ Применяется внутрь и наружно.

АЗОЛЫ

- ◆ **Механизм действия**
- ◆ Ингибирование цитохром Р-450-зависимой деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембраны.

- ◆ Эффект **фунгистатический**.
- ◆ Местные препараты при создании высоких локальных концентраций в отношении ряда грибов могут действовать **фунгицидно**.

Кетоконазол (низорал)

- ◆ Производное имидазола
- ◆ Важной особенностью является его эффективность при приеме внутрь, а также влияние как на системные, так и на поверхностные микозы.
- ◆ эффективен в отношении дерматомицетов и дрожжевых грибов.
- ◆ При онихомикозе его принимают по 200 мг/сут. (в первый день 400 мг/сут.) после еды ежедневно до отрастания здоровых ногтей.

10/27/20 3

22

0

Флуконазол (дифлюкан)

- ◆ Производное тиазола - содержит два атома фтора.
- ◆ Быстро всасывается внутрь. Выводится почками на 80%.
- ◆ Применяется при криптококкозе (включая грибковый менингит), системном кандидозе, а также кандидозе слизистых оболочек и вагинальном кандидозе.
- ◆ Назначается внутрь и внутривенно.

Флуконазол

- ◆ Его назначают по 150 мг один раз в неделю, в фиксированный день, до отрастания здоровых ногтей.
- ◆ Препарат эффективен при онихомикозе кистей, онихомикозе стоп (кистей) у детей, онихомикозе стоп без поражения матрикса, единичном поражении ногтей у больных в возрасте до 40 лет.



10/27/20

22

2



Итраконазол (орунгал)

- производное тиазола,
- препарат широкого спектра действия, высокоактивный при лечении офтальмомикозов.
- применяют у больных онихомикозом, обусловленным дерматофитами, дрожжевыми и плесневыми грибами.



Итраконазол

- ◆ Итраконазол наиболее эффективен при назначении по методу пульс-терапии, т.е. его необходимо назначать по 400 мг в два приема (по две капсулы утром и вечером) в течение семи дней, затем после трехнедельного перерыва курс повторяется. Продолжительность терапии — 3-4 курса.



Клотримазол

- ◆ Производное имидазола
- ◆ Препарат широкого спектра действия.
- ◆ Эффективен против дерматомицетов, дрожжевых грибков, а также проявляет антибактериальную активность в отношении стафилококков и стрептококков.
- ◆ Ввиду высокой токсичности используется только местно - в виде мази (крема), раствора и интравагинальных таблеток.

Миконазол

- ◆ Производное имидазола.
- ◆ При кандидозе слизистой влагалища и дерматомикозах препарат применяют местно.
- ◆ Побочные эффекты
 - тромбофлебит,
 - анемия, реже наблюдаются лейкопения и аллергические реакции (при парентеральном введении при кокцидиозе, криптококкозе, бластомикозе и др. системных грибковых поражениях, включая диссеминированный кандидамикоз)

10/27/20

3

22

6



Тербинафин

- ◆ противогрибковый препарат фунгицидного действия, принадлежит к классу аллиламинов,
- ◆ выпускается в таблетках по 250 и 125 мг.
- ◆ Суточная доза для взрослых составляет 250 мг, для детей рассчитывается в зависимости от массы тела ребенка: при массе тела до 20 кг назначают 62,5 мг/сут, от 20 до 40 кг — 125 мг/сут., более 40 кг — 250 мг/сут.



Тербинафин

- ◆ Применяют препарат при онихомикозе, обусловленном дерматофитами, при дозе 250 мг — 1 раз/сут. и при дозе 125 мг — 2 раза/сут., ежедневно.
- ◆ Продолжительность лечения составляет при поражении ногтей на пальцах кистей шесть недель, стоп — 12 недель. Срок лечения может составлять более шести месяцев при онихомикозе на первых пальцах стоп, гипертрофической форме, медленном росте ногтей.



Тербинафин (ламизил)

- ◆ Производное N-метилнафталина
- ◆ Препарат для перорального и наружного применения.
- ◆ Его действие связано с подавлением биосинтеза стерина в клеточной мембране гриба.
- ◆ Действует на дерматомицеты (трихофития, микроспория), эффективен при дрожжевых поражениях кожи, онихомикозах, отрубевидном лишае.

Тербинафин (ламизил)

- ◆ При приеме внутрь максимальная концентрация в плазме крови появляется через 2 ч.
- ◆ Выводится через сальные железы и накапливается в сальных железах, быстро диффундирует через кожу, создает высокие концентрации в волосяных фолликулах, а через несколько недель и в ногтевых пластинках.

Нафтифин (фетимин)

- ◆ Производное N-метилнафталина
- ◆ Обладает также местным противовоспалительным действием.
- ◆ Применяется при поверхностном и глубоком поражении кожи и волосистой части головы.

Гризеофульвин

- ◆ Действие фунгистатическое
- ◆ Механизм: угнетение синтеза нуклеиновых кислот у возбудителей дерматомикозов.
- ◆ Не развивается устойчивость.

Гризеофульвин

- ◆ хорошо всасывается из ЖКТ
- ◆ накапливается в кератинообразующем слое эпителия, в результате чего роговой слой кожи, волосы и ногти приобретают устойчивость в отношении грибков дерматомицетов.
- ◆ Выводится гризеофульвин медленно (50 % в течение 10 ч) почками и кишечником.
- ◆ Назначают препарат внутрь и местно (в комбинации с диметилсульфоксидом и другими противомикозными средствами).

Гризеофульвин: НПР

- ◆ Дезориентация в пространстве и головокружение, что требует осторожности при его назначении лицам определенных профессий (водители транспорта).
- ◆ Редко - лейкопения, нарушение функции почек и печени,
- ◆ Часто - диспептические расстройства и аллергические кожные реакции.
 - Необходимо иметь в виду возможность проявления сопутствующего раздражающего действия при местном применении препарата.

Таким будет нелеченное грибковое поражение ногтей через несколько лет.



Фармакотерапия

- ◆ В настоящее время имеются пять противогрибковых препаратов для перорального применения

- гризеофульвин,
- кетоконазол,
- тербинафин,
- итраконазол,
- флуконазол

- ◆ Высокоэффективными можно считать три средства: итраконазол, тербинафин и флуконазол.



Гризеофульвин

- ◆ противогрибковый антибиотик, обладающий фунгистатической активностью в отношении дерматомицетов,
- ◆ в таблетках по 0,125 г.
- ◆ Детям препарат назначают в суточной дозе 16 мг на 1 кг массы тела; взрослым с массой тела до 50 кг — пять таблеток, далее на каждые 10 кг свыше 50 кг добавляют по одной таблетке. Суточная доза — не более восьми таблеток (1,0 г).
- ◆ Антибиотик применяют в три приема с чайной ложкой растительного масла в первый месяц ежедневно, во второй — через день, далее два раза в неделю до отрастания здоровых ногтей.

Классификация Н.Д. Шеклакова (1976)

- I. Кератомикозы:
разноцветный/отрубевидный лишай;
узловатая трихоспория или пьедра.
- II. Дерматофитии: эпидермофития паховая;
микоз, обусловленный красным
трихофитом (руброфития); микоз,
обусловленный интердигитальным
трихофитом; трихофития; микроспория;
фавус; черепитчатый микоз.
- III. Кандидоз.
- IV. Глубокие микозы.

Разноцветный лишай



- ◆ Циклопирокс, нафтифин, бифоназол, клотримазол, микозолон, натамицин..
- ◆ Тербинафин в виде крема или спрея применяется 1 раз в день в течение 1–2 нед.

Микозы стоп



- ◆ *клотримазол, нафтифин, бифоназол, кетоконазол, циклопирокс и др.*
- ◆ Тербинафин (крем или спрей).

Руброфития



10/27/20 5
22 1



Эпидермофития паховая



*Клотримазол,
тербинафин,
нафтифин,
бифоназол,
кетоконазол,
циклопирокс и др.
Мази втирают в очаги
поражения 2 раза в
день 2–4 нед.*

Микроспория



На очаги микоза утром наносят 2–5% настойку йода, а вечером смазывают противогрибковой мазью. Используют традиционные 10–20% серную, 10% серно - 3% салициловую или 10% серно-дегтярную мази. Дважды в день применяют современные противогрибковые мази.

Кандидоз складок КОЖИ



Для проведения системной противокандидозной терапии применяются 4 группы антимикотиков: полиеновые антибиотики (*нистатин, леворин, амфотерицин В, амфоглюкамин*), имидазольные (*кетоназол, миконазол*), пириимидиновые (*флуцитозин*) и триазольные (*флюконазол, итраконазол*)

препараты.

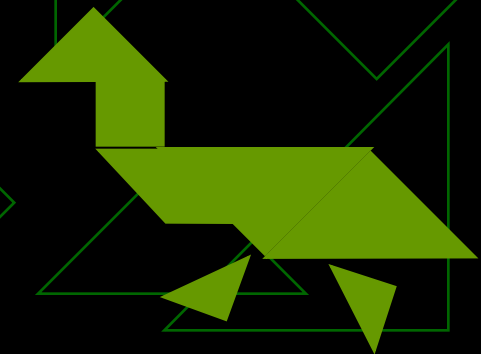
10/27/20 5

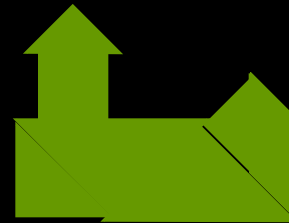
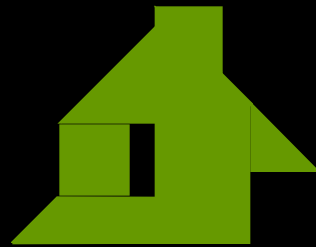
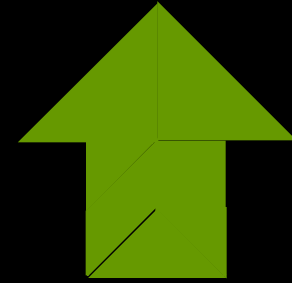
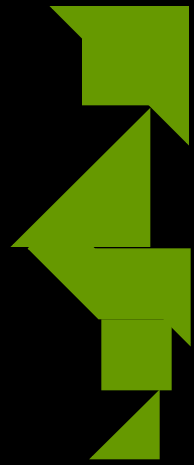
22

4

Дальнейшие шаги

- ◆ Опишите дальнейшие действия:
 - Изучение новых идей?
 - Продолжение обсуждения более многочисленной группой?
- ◆ Опишите дальнейшие шаги:
 - Воплощение идей в действительность





10/27/20 5
22 6