

Противогрибковые средства

Лекция №14

Классификация:

- **Антибиотики:** гризеофульвин, амфотерицин В, нистатин, натамицин
- **Имидазолы:** кетоконазол (системный), бифоназол, миконазол, клотримазол
- **Триазолы:** флуконазол (дефлюкан), интраконазол (споранокс, орунгал) – системные
- **Аллиламины:** тербинафин (системный), нафтифин
- **Прочие:** гризеофульвин, деквалиниума хлорид, калия хлорид, хлорнитрофенол

Гризеофульвин-антибиотик, продуцируемый плесневым грибом.

Спектр действия: возбудители эпидермомикозов.

- *Механизм действия:* Препарат связывается с кератином (который содержится в ногтевых ложах, волосяных фолликулах, коже, и т.д.) и нарушает синтез клеточной стенки грибков, репликацию ДНК и белка, а также образует комплекс с растворимой ДНК.
- *Фармакологический эффект.* Фунгистатический - предотвращает инфицирование вновь образующегося кератина.
- Вторичная резистентность не развивается. Возникновение перекрестной устойчивости с другими препаратами не обнаружено.
- *Фармакокинетика.* Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, его биоусвоение увеличивается при употреблении жирной пищи. Максимальная концентрация наступает через 4-5 часов. Связывание с белками 80%. Препарат проникает в печень, жировую ткань, скелетную мускулатуру, а также в кожу и придатки. Подвергается биотрансформации в печени. При этом происходит индукция ферментов печени, что повышает скорость разрушения эндогенных (витаминов, гормонов и т.п.) и экзогенных (лекарств и т.п.) веществ.
- *Побочные эффекты:* диспепсические расстройства, головная боль, тошнота, головокружение, явления дезориентации, крапивница, эозинофилия, лейкопения, реже лейкоцитоз.
- Для уменьшения побочных эффектов применяют витамины: аскорбиновая к-та, тиамин, рибофлавин к-та никотиновая.
- *Противопоказания:* системные заболевания крови, лейкопения, органические заболевания печени и почек, злокачественные заболевания, беременность,

Амфотерицин В - полиеновый антибиотик, обладает широким спектром фунгицидной активности. Препарат взаимодействует со стеролами (холестерином), входящими в структуру цитоплазматической мембраны грибов, что сопровождается нарушением ее функции, что влияет на их жизнедеятельность.

- Вводят внутривенно, эндолюмбально или в полости. Связь с белками плазмы крови 95%. При снижении уровня белка в крови велика опасность возникновения осложнений.
- Побочные эффекты.
- нефротоксичность
- гепатотоксичность
- гематотоксичность (анемия, лейко-тромбоцитопения)
- нарушение электролитного баланса крови-гипокалиемия, гипомагниемия
- нарушение деятельности сердца (гипотония, сердечная недостаточность)
- снижение толерантности к глюкозе
- лихорадка, мышечные боли, судороги, флебит

Нистатин-первый природный п/грибковый антибиотик.

- Токсичнее амфотерицина В. Назначают местно и внутрь (действует лишь на грибы семейства *Candida*). Практически не всасывается из ЖКТ, с поверхности кожи и при интравагинальном введении, хорошо переносится, иногда вызывает диспептические расстройства.
- *Показания:* местное лечение кандидоза полости рта, пищевода, кишечника, кожи и слизистых оболочек. В связи с эффективностью лишь при непосредственном контакте с грибами, необходимо обеспечить достаточно длительное соприкосновение препарата с пораженной поверхностью (например, при кандидозе полости рта необходимо после еды разжевывать таблетки).

Имидазолы

- для местного и системного (энтерального) введения: кетоконазол (низорал), миконазол (дактарин)
- для местного применения: клотримазол (канестен), эконазол, изоконазол, сульконазол, тиоконазол, бифоназол и др.

Механизм действия Главное в механизме действия - способность препаратов снижать активность ферментов, ингибирующих перекись водорода, поэтому происходит аутолиз клеток грибов. У производных имидазола выше избирательность действия, чем у полиеновых антибиотиков. Отсюда меньше опасность возникновения осложнений, выше активность препаратов

- *Фармакологический эффект.* Фунгицидный
- Вторичная резистентность грибов развивается очень медленно
- Взаимодействие: кетоконазол и миконазол нельзя комбинировать с полиеновыми антибиотиками (антагонизм), кетоконазол + гистаминолитики (терфенадин, астемизол) = риск развития кардиомиопатии.

Кетоконазол (низорал)

- **Спектр действия:** Кандида, аспергиллы, возбудители дерматомикозов (трихофитоны, микроспорум, эпидермофитоны, ахорионы), возбудители глубоких микозов (паракокцидиоиды, криптококки, гистоплазма, бластомицеты)
- **Фармакокинетика.** Назначается внутрь, для его всасывания необходима кислая желудочная среда. Хорошо растворяется в липидах, поэтому у него высокая биодоступность (75-90%). Связь с белками 85%, с эритроцитами 15%. Хорошо проникает в ткани и жидкости, хуже в церебральную жидкость и мочу. Подвергается биотрансформации в печени с последующей экскрецией желчью более 50%.
- **Нежелательные эффекты:** гепатоксичность, диспепсия, гинекомастия (снижается уровень тестостерона в плазме крови), лихорадка, фотофобия (проявляется через несколько месяцев после отмены препарата), подавление функции надпочечников (его используют для лечения болезни Кушинга) и гонад.

Миконазол

- **Спектр действия:** Кандида, аспергиллы и мукор, возбудители дерматомикозов, возбудители глубоких микозов (кроме криптококков)
- **Фармакокинетика.** Назначают внутрь, внутривенно и наружно. Из ЖКТ всасывается плохо, меньше 50%. Хуже чем кетоконазол распределяется в тканях и жидкостях организма. Подвергается биотрансформации в печени и полностью выводится с желчью. При патологии печени данный препарат нельзя применять системно.
- **Нежелательные эффекты:** зуд, тошнота, озноб, сыпь, флебит, анемия, тромбоцитопения, гипонатриемия, ХПН, аритмии, психоз, нарушение обмена эндогенных стероидов.
- **Показания:** дерматомикозы; глубокие микозы; генерализованные формы кандидоза и аспергиллеза. При инвазии ЦНС и мочевыделительной системы препараты мало эффективны.

Клотримазол (канестен)

- Применяют только местно (в виде кремов, растворов, интравагинальных таблеток).
- **Спектр действия:** Кандида, аспергиллы, возбудители дерматомикозов, стафилококки, стрептококки
- **Нежелательные эффекты:** редко-местные реакции (покраснение, раздражение кожи, ощущение жжения и покалывания)
- **Показания:** микозы стоп и урогенитальный кандидоз.

Флуконазол

- Активен в отношении кандид (кроме *Candida glabrata* и *C. krusei*) и возбудителей криптококкоза, включая криптококковый менингит, достаточно высокая селективность действия и низкая токсичность.
- **Механизм действия:** Ингибируют синтез грибковых стероидов (эргостеролов и др.) за счет связывания гема цитохромов P-450. При этом нарушается проницаемость мембран, что приводит к цитолизу.
- **Применяют** внутрь и в/в. Хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность 75% не зависит от приема пищи и кислотности желудка. Назначают 1 раз в сутки.
- **Показания:** все виды кандидоза, включая висцеральные формы, кандидозный менингит, кандидозный вагинит
- Интраконазол-в отличие от флуконазола можно назначать только внутрь. В остальном == флуконазолу.

Противогрибковые препараты разного химического строения

- Флуцитозин (анкотил)
- Тербинафин (ламизил)
- Циклопироксоламин (батрафен)
- Нафтифин (экзотерил)

Флуцитозин.

- **Спектр действия:** кандиды, криптококки, фиалофора.
- **Механизм действия.** Проникает внутрь клеток грибка, где под влиянием соответствующего конвертирующего фермента (в клетках человека такого фермента нет) превращается в флуороурацил и флуородезоксиуридиновую кислоту, которые вмешиваются в обмен пиримидинов, нарушая синтез ДНК грибка. Препарат высокоизбирателен в своем действии и низкотоксичен для человека.
- **Фармакологический эффект** - фунгицидный
- Вторичная резистентность развивается редко.
- **Фармакокинетика.** Назначают внутрь или в/в. Биодоступность 75-90%. Связь с белками 2-4%. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма, включая ликвор -88%.
- **Нежелательные эффекты.** Диспепсия, кожная сыпь, лейкоцитопения, анемия, повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, креатинина, редко - галлюцинации.
- **Показания:** урогенитальный кандидоз, криптококковый менингит, хромомикоз.

Тербинафин (ламизил)

- Обладает широким спектром противогрибковой активности. Оказывает фунгицидное действие на дерматомицеты, плесневые грибы, и некоторые диморфные и дрожжевые грибы.
- **Механизм действия** связан с угнетением синтеза стерина.
- **Применяют** при грибковых поражениях кожи (трихофития, микроспория), поражениях ногтей (онхомикозы), отрубевидный лишай.
- Переносится хорошо, возможны диспепсия, аллергия.
- При кожных поражениях применяют также препараты этой группы: нафтифин, декамин, нитрофунгин.
- Используют мази на основе действующего вещества производного ундециловой кислоты: **цинкундан, ундецин, микосептин.**

- Спасибо за внимание