

Противогрибковые препараты

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

**Смерть отделена от жизни
длительным промежутком болезни
для того,
чтобы
смерть
казалась
избавлением
и тем,
кто умирает,
и тем,
кто остаётся**

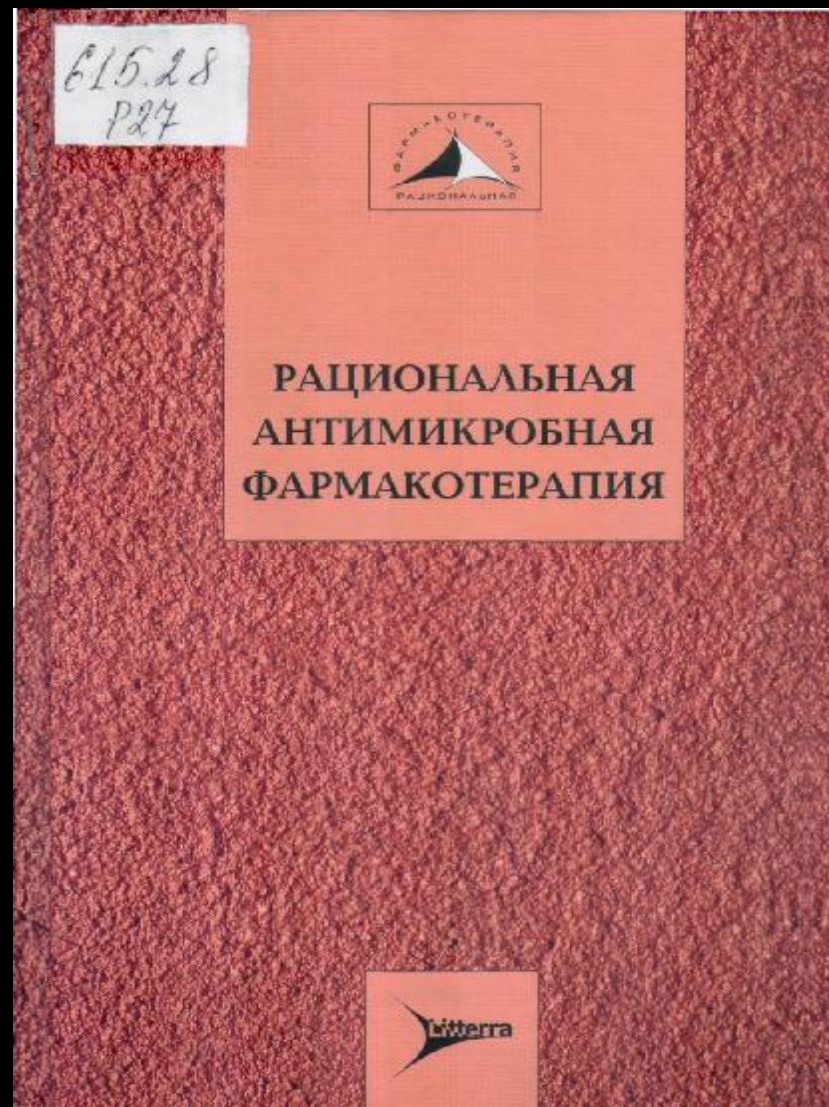
Лабрюйер Жан



Рекомендуемые информационные источники



Рекомендуемые информационные источники



Противогрибковые препараты

ü Микология, как раздел медицины возникла еще в первой половине XIX в. в Германии, когда в 1839 г. Шенлейн открыл возбудителя фавуса.



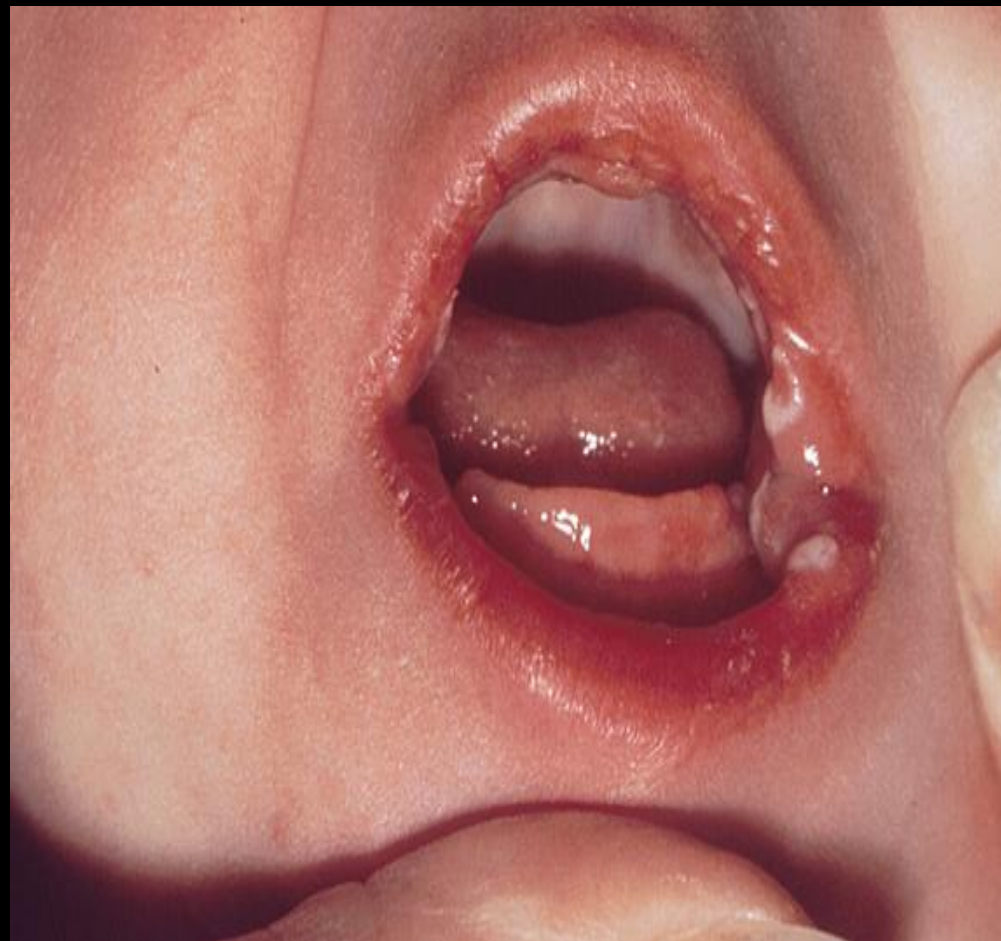
Противогрибковые препараты

- ü **Дерматологи чаще сталкиваются с проблемой ониомикозов, которыми страдают 2% населения земного шара. Эти заболевания обычно бывают вызваны дерматофитами.**
- ü **Невропатологи отмечают учатившиеся случаи грибкового или смешанного бактериально-грибкового поражения ЦНС.**



Противогрибковые препараты

ü **Неонатологи** встречаются с различными формами кандидоза (от поверхностного до генерализованного), который развивается в основном при внутриутробном инфицировании от беременной с вагинальным кандидозом.



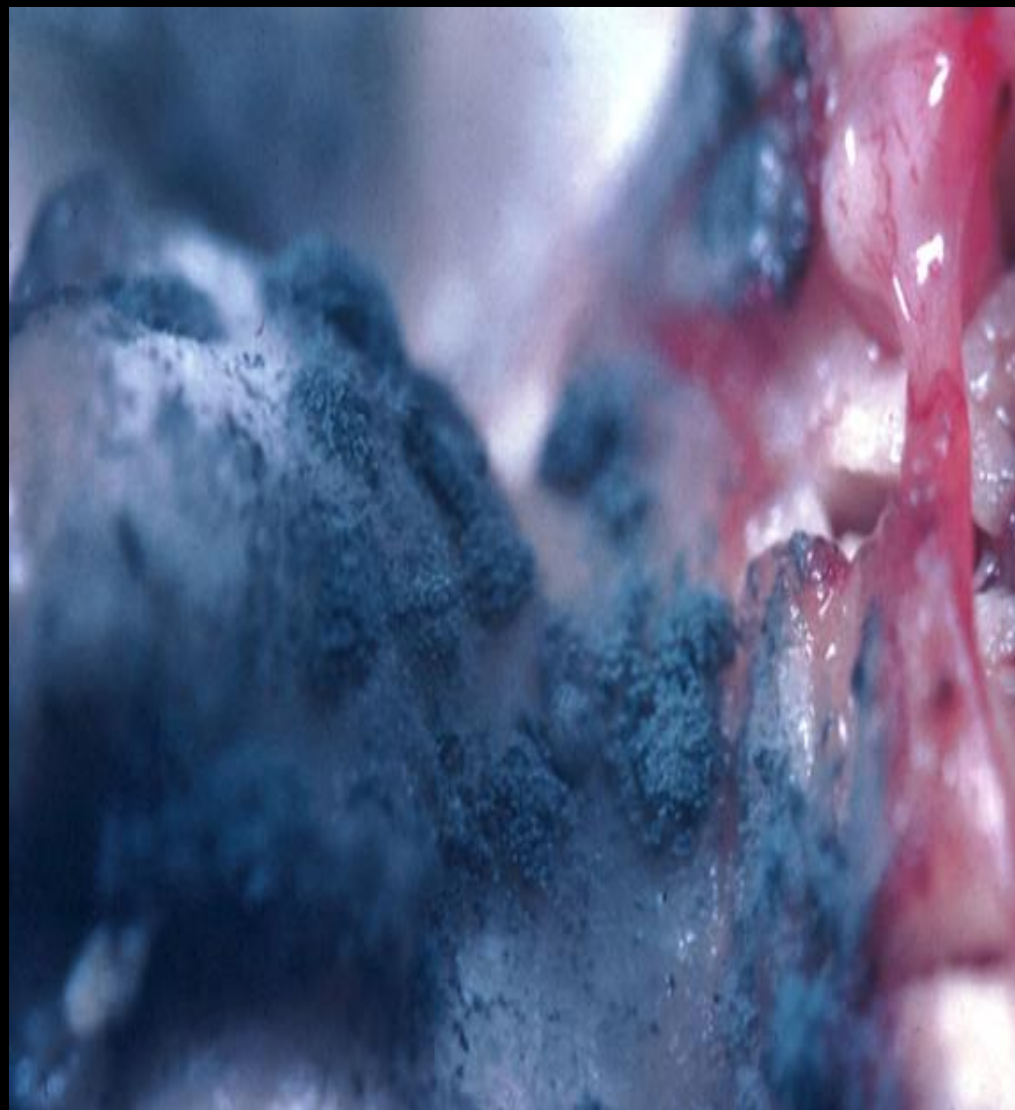
Противогрибковые препараты

- ü **В урологии в этиологической структуре воспалительных заболеваний 11 - 12% составляют грибы (преимущественно рода Candida).**
- ü **Гастроэнтерологи сообщают не только о грибковых дисбактериозах кишечника, но и о синергизме Helicobacter pylori и грибов Candida в этиологии заболеваний органов пищеварения.**



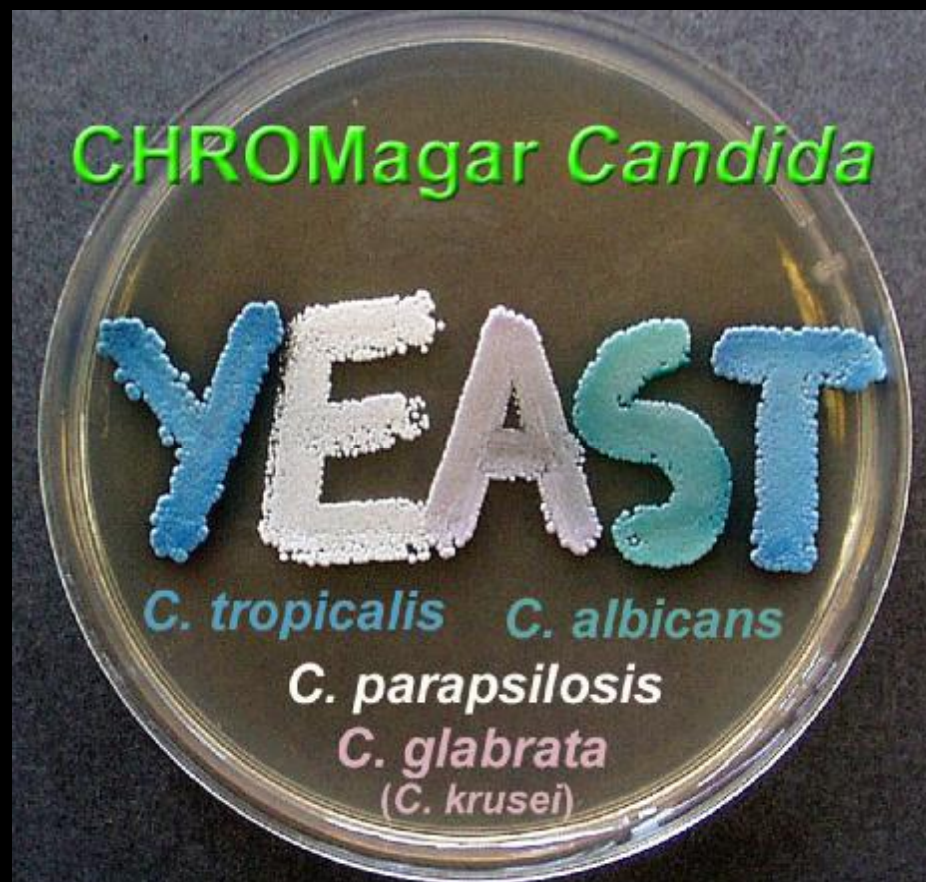
Противогрибковые препараты

- ü **В онкогематологии** актуален вопрос развития аспергиллеза и кандидоза на фоне проведения химиотерапии и иммуносупрессивной терапии.
- ü **Пульмонологи** встречаются в основном с такими возбудителями пневмомикозов, как *Candida*, *Cryptococcus* и *Aspergillus*. Кроме того, известна роль грибов при респираторных аллергиях и бронхиальной астме.



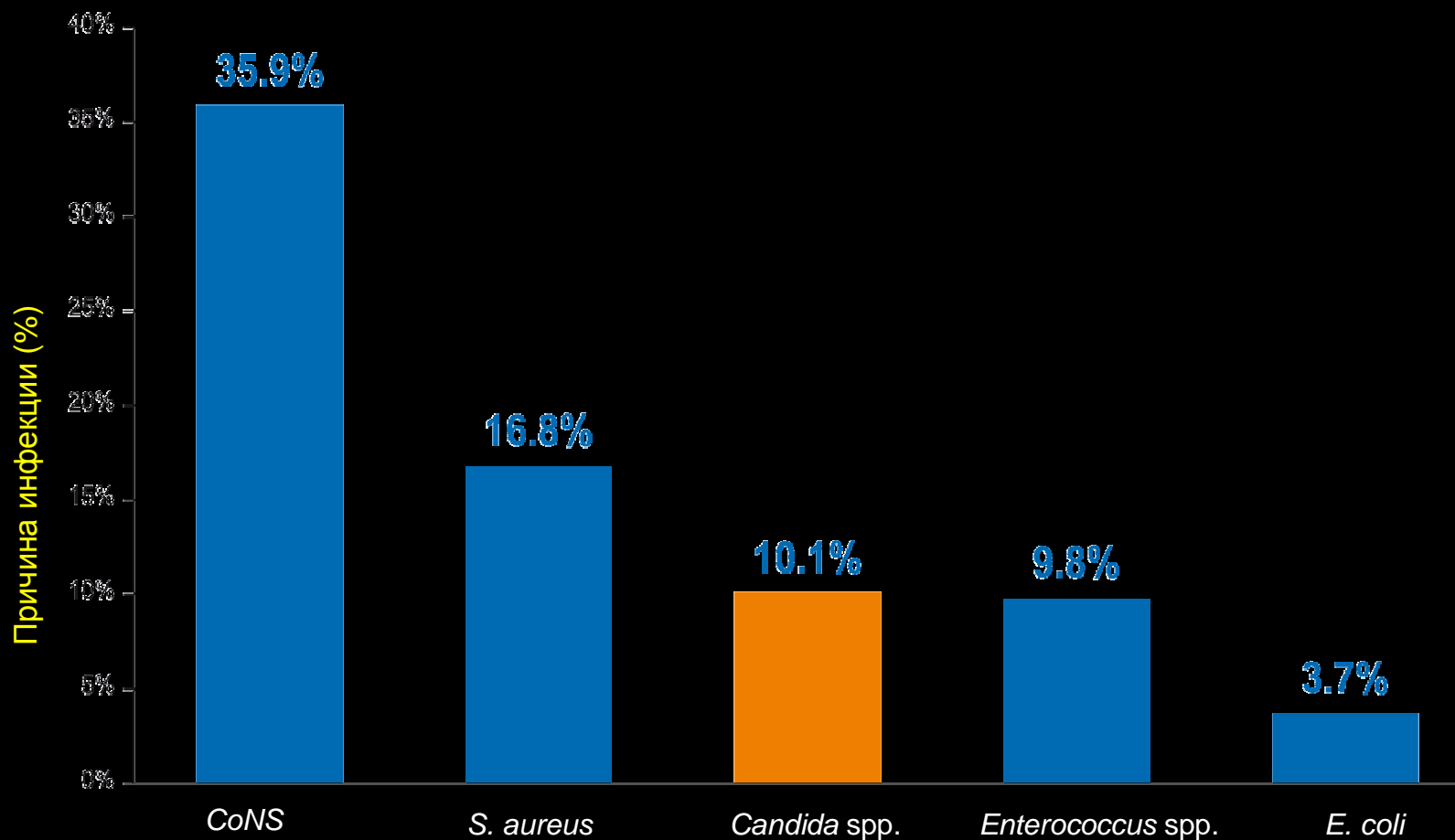
Противогрибковые препараты

- ü Хирурги говорят о кандидозе как о нозокомиальной инфекции.
- ü По данным Национальной системы эпидемиологического надзора за нозокомиальными инфекциями за 1992 г., грибы рода *Candida* заняли четвертое место среди возбудителей, выделенных из крови.



Противогрибковые препараты

- *Candida* - третья по распространенности причина нозокомиальных инфекций крови в ОРИТ (США; 1995–2002 гг.)¹

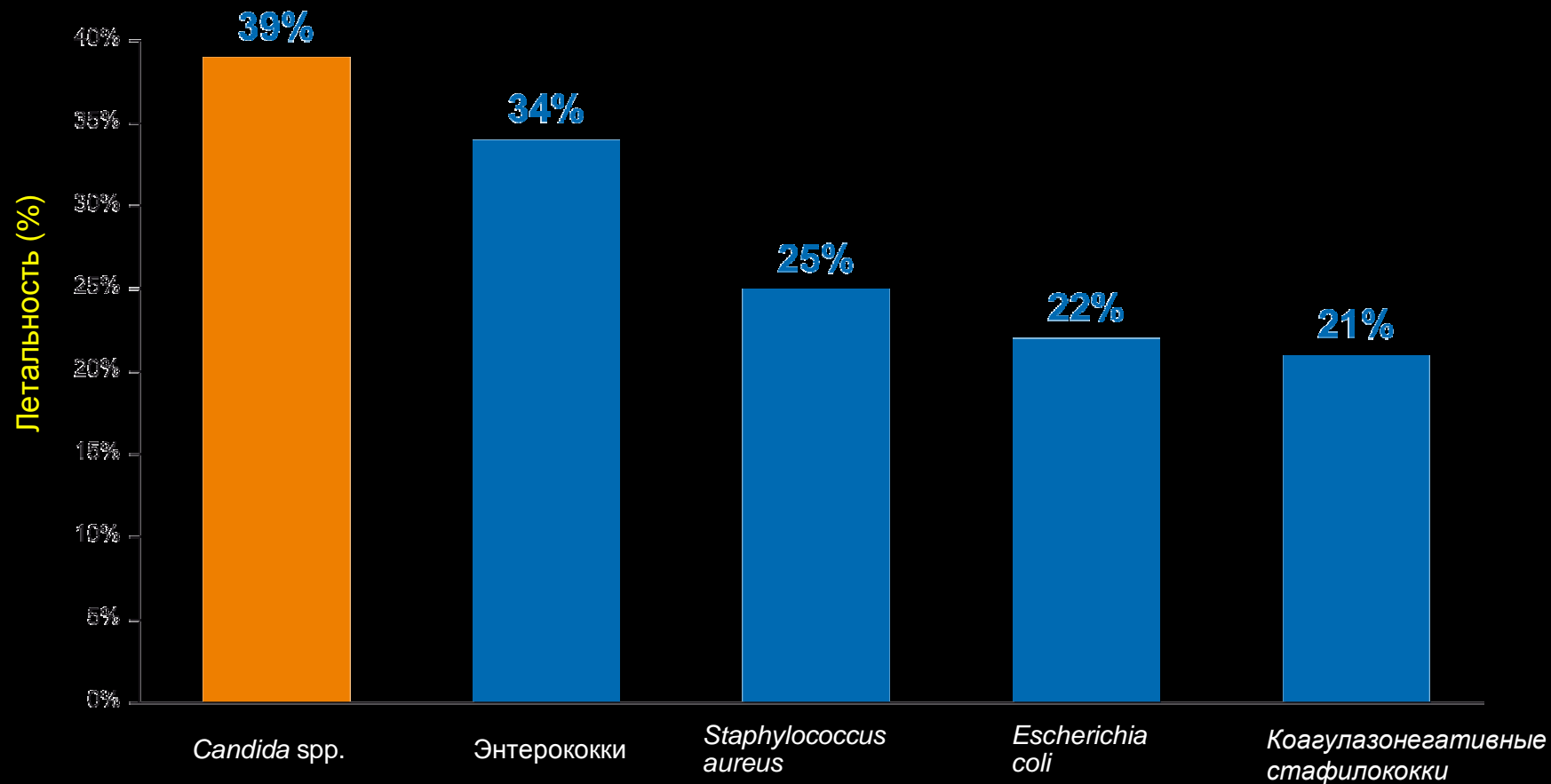


ICU = Intensive Care Unit. CoNS: Coagulase-negative staphylococci

1. Wisplinghoff H, et al. *Clin Infect Dis* 2004;39:309–317.

Кандидемия связана с ВЫСОКИМ уровнем летальности

- Уровень летальности, обусловленная основными патогенами, выделяемыми у пациентов с нозокомиальными инфекциями крови в США (1995–2002 гг.)



Факторы риска развития микозов

- ü Антибиотикотерапия (часто необоснованная);
- ü Длительное пребывание в палатах интенсивной терапии;
- ü Проведение реанимационных мероприятий (ИВЛ) и инфузионной терапии (включая катетеризацию);
- ü Использование глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов;
- ü Иммунологические дефекты;
- ü Ухудшение экологии.

Факторы риска развития грибкового сепсиса

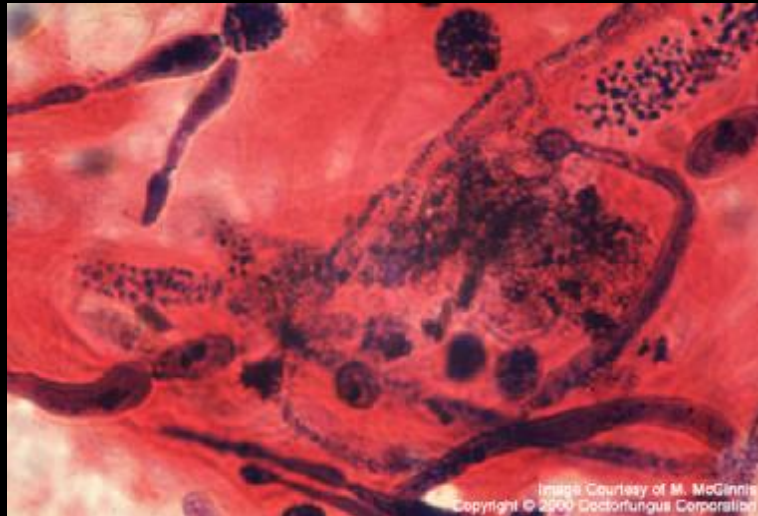
Состояние пациента	Медикаментозная терапия
Нейтропения ($< 500/mm^3$)	Цитостатики
Онкологическая патология	Глюкокортикоиды
Кандидоз кожи и слизистых (2 и более локусов)	Противоопухолевые антибиотики
Перфорация или операция на органах ЖКТ	Антибактериальные препараты
Дефицит питания (ИМТ <17), мальабсорбция	<i>Лучевая терапия</i>
Катетеры, шунты, фистулы	<i>Трансплантация костного мозга</i>

Противогрибковые препараты

ü В настоящее время грибковые заболевания характеризуются не только высокой частотой, но и разнообразным этиологическим спектром, поэтому врач должен обладать достаточными знаниями о противогрибковых препаратах, применяемых с целью как лечения, так и профилактики.

Грибы – Морфологическая классификация

Ø Дрожжеподобные грибы



Ø Дрожжевые грибы:
C. albicans и др.

Ø Плесневые грибы



Ø *Aspergillus* spp., *Fusarium solani*,
Cryptococcus neoformans,
Histoplasma spp., *Paracoccidioides*
brasiliensis, *Sporothrix schenckii*.

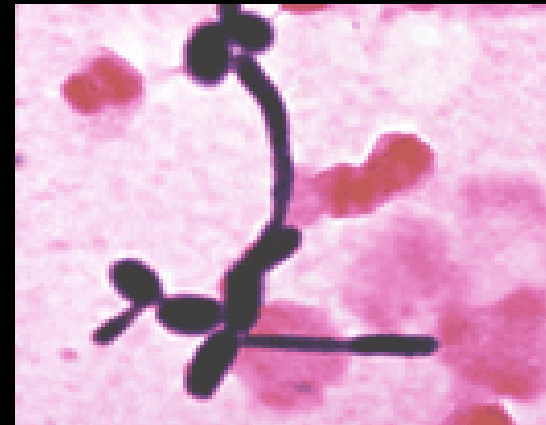
Дрожжеподобные грибы

∅ Дрожжи, это активно делящиеся, растущие и имеющие метаболизм грибов.



Image Courtesy of L. Ajello
Copyright © 2007 Doak/Turpin Corporation

∅ Дрожжеподобные грибы состоят из одной клетки

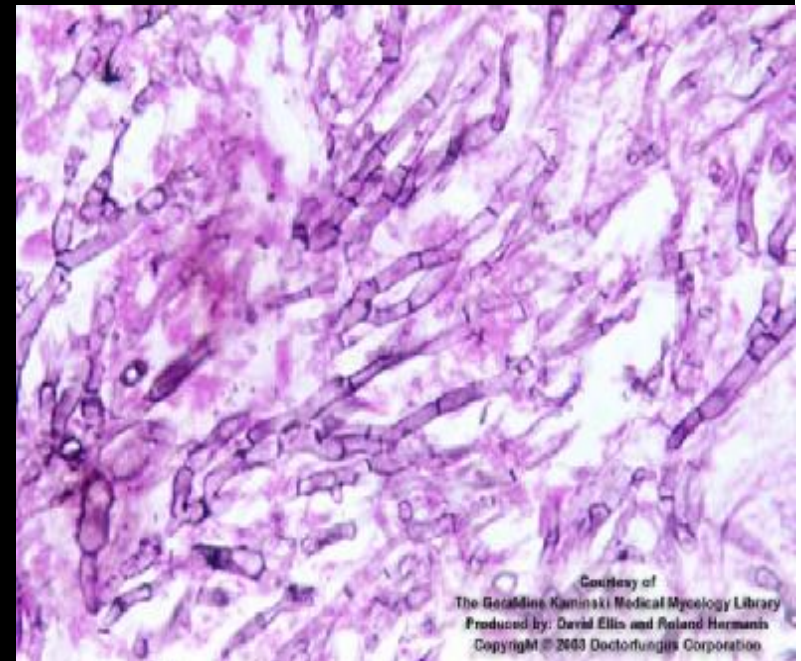


∅ Размножаются почкованием или делением



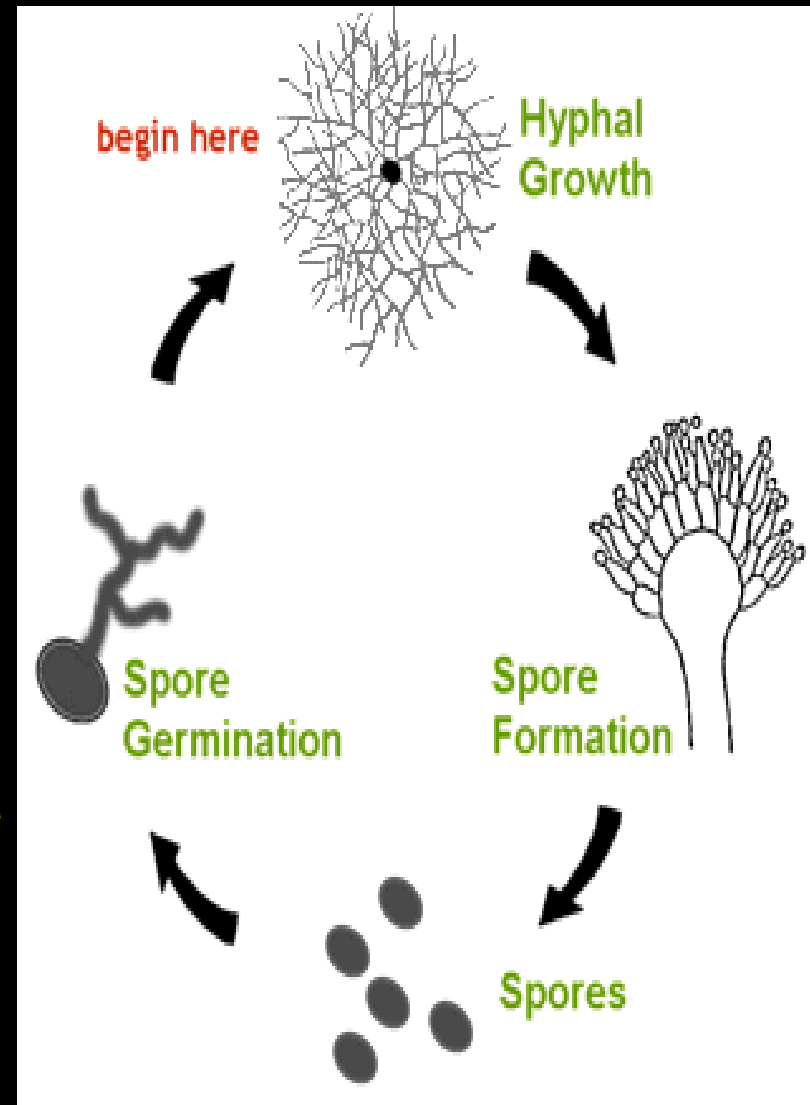
Плесневые грибы

- ∅ Плесневые грибы – многоклеточные
- ∅ Объединяют свои клетки в длинные нитеподобные выросты - гифы
- ∅ Гифы образуют мицелий (вегетативное тело гриба). Иногда мицелий называют плесенью.
- ∅ Мицелий может быть от микроскопического до огромных размеров, выполняя функции питания и роста грибов.



Плесневые грибы

- ∅ Гифы растут, удлиняясь на конце
- ∅ На конце гиф находятся округлые образования, называемые конидиями или спорами
- ∅ Споры метаболически неактивны (как семена)
- ∅ Попадают в благоприятные условия и начинается рост



Дерматофиты

- ∅ Группа грибов, инфицирующих кожу, волосы и ногти людей и животных
- ∅ Заболевания, вызываемые ими, называются дерматомикозы.
- ∅ Диагноз основывается на наличии тонких гиф, часто образующих артроконидии, в препарате с КОН чешуек кожи или соскобе ногтя.



Дерматофиты – плесневые грибы

1. Дерматофиты включают:
Epidermophyton,
Trichophyton и Microsporum.

2. Характерные черты дерматофитов:

А. принадлежат к одному из трех указанных выше родов.

Б. Кератинофилы (могут расти на кератине)

В. Могут расти на кератине в организме живого хозяина.



**Артроконидии
оказывают волос**

Дерматомикозы

∅ Инфекция кожи, волос или ногтей, вызванная группой грибов, называемых дерматофитами

∅ *Microsporum* - Волосы, кожа

∅ *Epidermophyton* - Кожа, ногти

∅ *Trichophyton* - Волосы, кожа, ногти

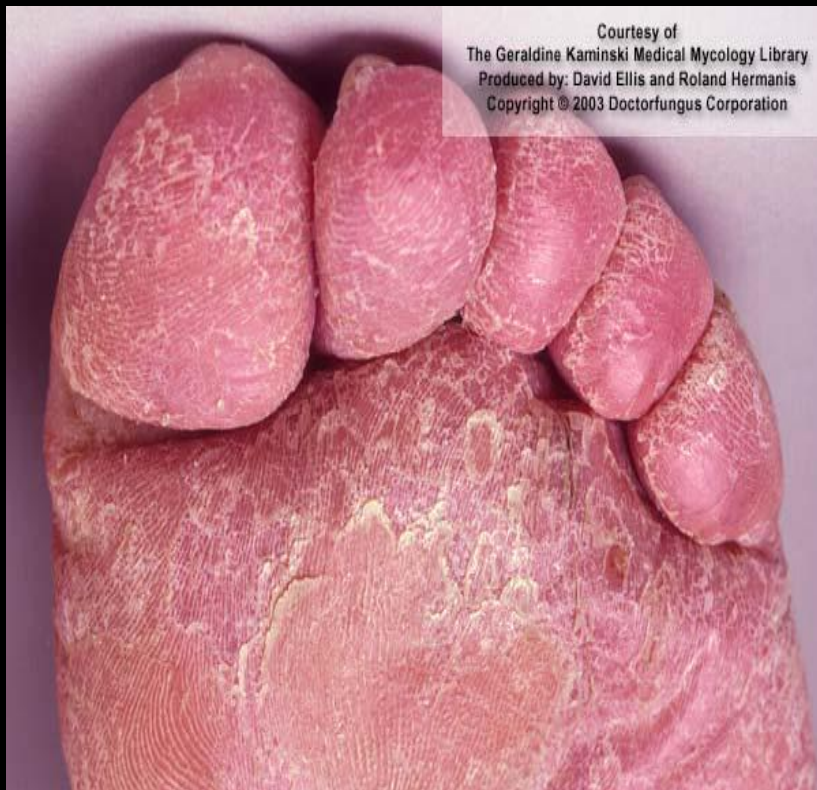
Trichophyton – ВОЛОСЫ, КОЖА, НОГТИ



Microsporum – ВОЛОСЫ, КОЖА



Epidermophyton – кожа, НОГТИ



Кандидоз складок кожи



Отрубевидный (разноцветный) лишай

- ∅ Отрубевидный (разноцветный) лишай – это поверхностная инфекция рогового слоя кожи, вызванная дрожжеподобными грибами *Malassezia furfur*.
- ∅ *M. furfur* – это часть нормальной флоры кожи.
- ∅ Характеризуется участками гиперпигментации и гипопигментации с образованием чешуек, в основном на туловище и конечностях.



Image Courtesy of C. Halde
© 2000 DoctorFungus Corporation

ВОЗБУДИТЕЛИ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Первичные патогены

- ∅ **Histoplasma capsulatum**
- ∅ **Coccidioides immitis**
- ∅ **Paracoccidioides brasiliensis**
- ∅ **Blastomyces dermatitidis**
- ∅ **Дерматомицеты**

Оппортунистические патогены

- ∅ **Candida spp.**
- ∅ **Aspergillus spp.**
- ∅ **Fusarium solani**
- ∅ **Penicillium marnefei**
- ∅ **Rhizopus oryzae**
- ∅ **Pneumocystis carinii**

Лекарственные препараты, применяемые для лечения микозов, должны отвечать следующим требованиям:

- ∅ иметь широкий спектр действия;
- ∅ обладать избирательным противогрибковым (фунгицидным или фунгистатическим) действием;
- ∅ иметь минимальную частоту формирования резистентности у возбудителей;
- ∅ иметь хорошую совместимость с препаратами других фармакологических групп;
- ∅ быть нетоксичными даже в случае длительного применения;
- ∅ обладать устойчивостью и хорошо всасываться из желудочно–кишечного тракта;
- ∅ длительно действовать;
- ∅ быть экономически доступными.

Стоимостная характеристика одного дня лечения противогрибковыми препаратами

ПРЕПАРАТ, ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ	ДОЗА	СТОИМОСТЬ (ДЕНЬ)
Амфотерицин В, в/в	50 мг	\$4,45
Липосомальный Амфотерицин В, в/в	0,35 г	\$496,44
Итраконазол, в/в	0,2 г	\$135,59
Итраконазол, внутрь	0,2 г	\$11,52 - 12,83
Флуконазол, в/в	0,4 г	\$100,96
Флуконазол, внутрь	0,4 г	\$19,14-24,81
Каспофунгин, в/в	70 мг	\$367,66
Каспофунгин, в/в	50мг	\$285,40

**При назначении любого
антимикотического препарата
необходимо иметь информацию**

- ü О его спектре действия;**
- ü Биодоступности;**
- ü Распределении в организме;**
- ü Эффективности;**
- ü Возможных побочных действиях;**
- ü Способах применения.**

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

30е гг. 40е гг. 50е гг. 60е гг. 70е гг. 80е гг. 90е гг.

1939
Получен
гризеофульвин

1944
Сообщение о
первом азоле

1949
Получен
нистатин

1956
Сообщение о
противогрибковой
активности
амфотерицина В

1959
Представление
гризеофульвина

Первый азол
на рынке

1960
Представление
амфотерицина В

1962
Флуцитозин

1969
Миконазол и
клот римазол

1974
Эконазол

1978
Описан аморолфин

1979
Парентеральный
миконазол

1981
Кетоконазол
Нафтифин в
исследованиях

1987
Липидный комплекс

1988
Первый эхинокандин

1990-92
Флуконазол и
итраконазол

1993-95
Триазолы второго
поколения

1995-96
Одобрены к применению
тербинафин и
липосомальный
амфотерицин В

1997
Итраконазол
(раствор *per os*)

Классификация противогрибковых препаратов

Классификация противогрибковых препаратов

Полиены:

- ü Нистатин;
- ü Нистатин липосомальный;
- ü Леворин;
- ü Натамицин;
- ü Амфотерицин В;
- ü Амфотерицин В липосомальный.

Классификация противогрибковых препаратов

Азолы (для системного применения):

Имидазолы

• Кетоконазол;

Триазолы

1 поколение (Флуконазол, Итраконазол);

2 поколение (Вориконазол, Равуконазол, Позаконазол).

Классификация противогрибковых препаратов

Азолы (для местного применения):

Имидазолы:

- Клотримазол;
- Миконазол;
- Оксиконазол;
- Изоконазол;
- Бифоназол;
- Эконазол.

Классификация противогрибковых препаратов

Аллиламины:

Для системного применения

• **Тербинафин.**

Для местного применения

• **Нафтифин.**

Классификация противогрибковых препаратов

Пиримидины:

- Флуцитозин.

Препараты разных групп:

Для системного применения

- Гризеофульвин;

- Калия йодид.

Для местного применения

- Аморолфин;

- Циклопирокс.

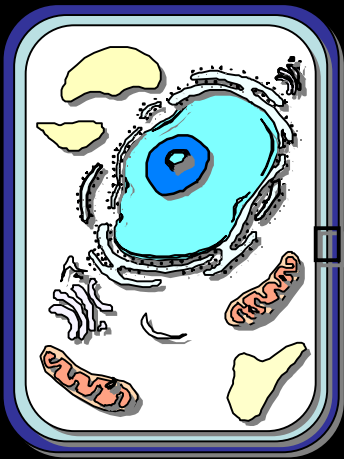
Классификация противогрибковых препаратов

Эхинокандины:

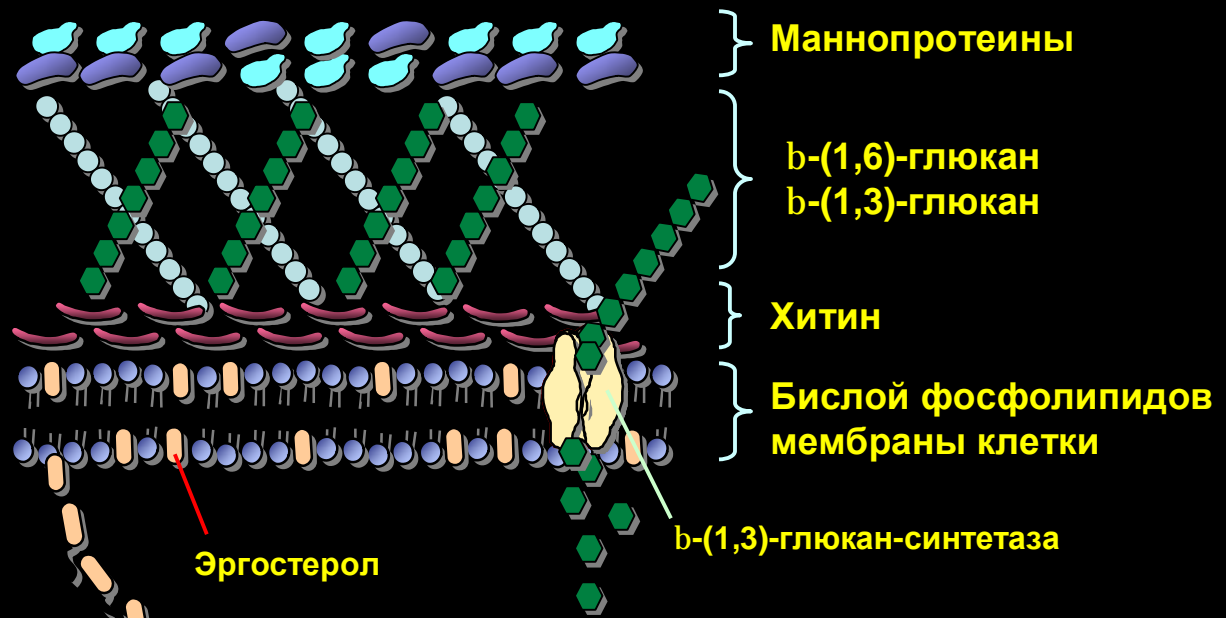
- Каспофунгин;
- Анидулафунгин;
- Микафунгин.

Строение грибковой клетки

Грибковая
клетка



Клеточная мембрана и
клеточная стенка



Маннопротеины

β -(1,6)-глюкан
 β -(1,3)-глюкан

Хитин

Бислой фосфолипидов
мембраны клетки

Эргостерол

β -(1,3)-глюкан-синтетаза

Синтез
эргостерола

Сквален

РНК/ДНК синтез



Клеточная мембрана

∅ Структура: Двухслойная

А. Фосфолипиды

Б. Стеро́лы (эргостерол, зимостерол)

∅ Функции:

А. Защищает цитоплазму;

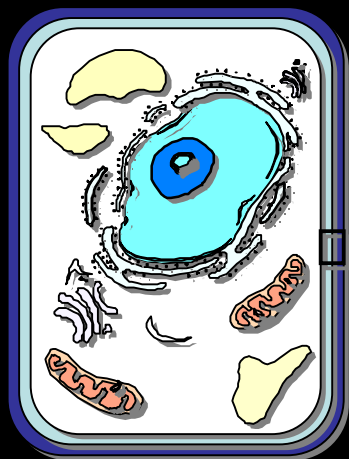
Б. Регулирует захват и выделение растворимых веществ.

С. Укрепляет капсулу и участвует в синтезе клеточной стенки.

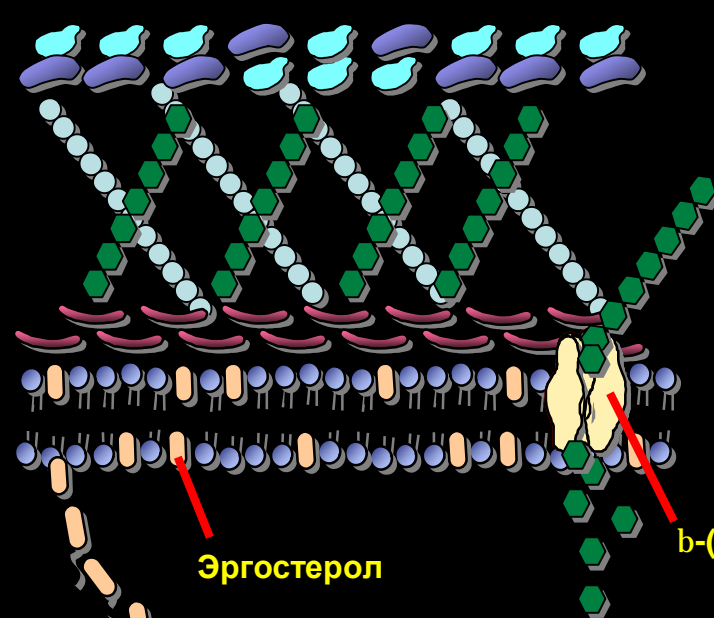
Строение грибковой клетки и противо-

грибковые препараты

Грибковая
клетка



Клеточная мембрана и
клеточная стенка



Глю-
каны

Хитин

Бислой фосфолипидов
мембраны клетки

Эргостерол

β -(1,3)-глюкан-синтетаза

Ингибиторы син-
теза глюкана:

Ø эхинокандины

Ингибиторы
синтеза хитина:

Ø НИККОМИЦИН

Ингибиция синтеза
эргостерола:

- Ø аллиламины,
- Ø азолы,
- Ø морфолин

Синтез
эргостерола

Нарушающие мембрану:

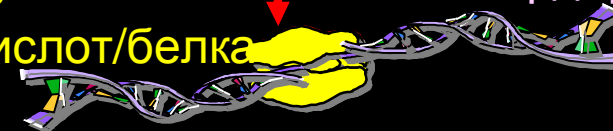
- Ø амфотерицин В,
- Ø нистатин

Сквален

Ингибиторы
синтеза
нуклеиновых
кислот/белка

РНК/ДНК синтез

- Ø Флюцитозин,
- Ø сордарины,
- Ø азасордарины



ПОЛИЕНОВЫЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- ü Нистатин;
- ü Нистатин липосомальный;
- ü Леворин;
- ü Натамицин;
- ü Амфотерицин В;
- ü Амфотерицин В липосомальный.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПОЛИЕНОВЫХ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Полиены, в зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие.

Механизм действия обусловлен связыванием препарата с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки.

Мишени антимикотиков

Стадии биосинтеза эргостерина и ферменты-мишени, на которые действуют антимикотики.



Амфотерицин В.

ü Амфотерицин В был получен в 1953г. из *Streptomyces nodosus*, выделенных W. Gold с сотр. из образца почвы на реке Ориноко в Венесуэле

Спектр активности Амфотерицина В.

Он высокоактивен в отношении:

- ü *Blastomyces dermatitidis*,
- ü *Coccidioides immitis*,
- ü *Cryptococcus neoformans*,
- ü *Histoplasma capsulatum*,
- ü *Paracoccidioides brasiliensis*,
- ü *Sporotrix* spp.
- ü *Candida glabrata*.
- ü *C. albicans* и других видов *Candida*.

Вариабельно активен против:

- ü *Aspergillus* spp.;
- ü Зигомицетов (*Mucor* spp.).

Первичная резистентность *in vitro* к Амфотерицину В

- Ø *Scedosporium* spp.;
- Ø *Fusarium* spp.;
- Ø *Aspergillus terreus*;
- Ø *Aspergillus flavus*;
- Ø *Trichosporon beigelli*;
- Ø *Candida lusitaniae*
- Ø Грибы-дерматомицеты .

Амфотерицин В.

Внутривенное введение Амфотерицина В остается основной терапией при инвазивных микозах:

- ü Блaстoмикoзе;
- ü Кoкцидиoидoмикoзе;
- ü Пaрaкoкцидиoидoмикoзе;
- ü Гистoплaзмoзе;
- ü Фузaриoзе;
- ü Кpиптoкoккoвыx мeнингитax (тяжeлoй и сpeднeй тяжeсти);
- ü Кaндидoзе;
- ü Всeх фoрмaх инвaзивнoгo aспepгиллeзa и мукoрмикoзa.

**Внутривенное введение Амфотерицина В остается
основной терапией при инвазивных микозах:
Бластомикозе**



**Внутривенное введение Амфотерицина В остается
основной терапией при инвазивных микозах:
Кокцидиоидомикозе**



**Внутривенное введение Амфотерицина В остается
основной терапией при инвазивных микозах:
Паракокцидиоидомикозе**



**Внутривенное введение Амфотерицина В остается
основной терапией при инвазивных микозах:
Гистоплазмозе**



**Внутривенное введение Амфотерицина В остается
основной терапией при инвазивных микозах:**

Криптококковых менингитах



**Внутривенное введение Амфотерицина В остается
основной терапией при инвазивных микозах:
Кандидозе**



**Внутривенное введение Амфотерицина В остается
основной терапией при инвазивных микозах:
инвазивного аспергиллеза**



Фармакокинетика Амфотерицина В.

- ü Препарат практически не всасывается в ЖКТ и при местном применении.
- ü При в/в введении распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.), плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкость.

Фармакокинетика Амфотерицина В.

- ü Практически не проходит через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в спинномозговой жидкости в минимальной концентрации, недостаточной для противогрибкового действия.
- ü Внутривенное введение препарата с целью терапии грибковых поражений ЦНС практически неэффективно.

Фармакокинетика Амфотерицина В.

- ü При внутривенном введении средних доз достаточная терапевтическая концентрация препарата в плазме сохраняется 6-8 ч, а затем в течение последующих 20 ч плавно снижается наполовину.
- ü Амфотерицин В метаболизируется в печени и очень медленно экскретируется почками, 40% введенной дозы выводится в течение 7 дней.

Амфотерицин В

Нежелательные побочные реакции.

Реакции на в/в инфузию возникают у **50-80%** пациентов:

- ü Лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, гипотензия.
- ü Возможны также мышечные боли, судороги, кишечные кровотечения, загрудинные боли.

Амфотерицин В

Нежелательные побочные реакции.

Меры профилактики:

- ∅ Использование НПВП - per os ацетаминофен (парацетамол) по 650 мг или ацетилсалициловую кислоту;
- ∅ Н1-блокаторов (антигистаминных препаратов) дифенгидрамин (димедрол) 100 мг;
- ∅ Данные препараты назначают до, через 4 ч после начала и в конце введения.

Амфотерицин В

Нежелательные побочные реакции.

Меры профилактики:

- ∅ Если такая терапия неэффективна, то в начале каждого введения в инфузионную систему вводят преднизолон или гидрокортизон (25-50мг.).

Амфотерицин В

Нежелательные побочные реакции.

Местные реакции:

Ø боль в месте инфузии, флебит, тромбофлебит.

Меры профилактики: введение гепарина.

Амфотерицин В

Нежелательные побочные реакции.

Нефротоксичность - возможны развитие:

- ü интерстициального нефрита;**
- ü тубулярного ацидоза;**
- ü повышение уровня мочевины;**
- ü остаточного азота;**
- ü креатинина в сыворотке крови.**

Амфотерицин В

Нежелательные побочные реакции.

Нефротоксичность

Меры контроля:

- ü мониторинг клинического анализа мочи,
- ü определение уровня креатинина в сыворотке крови через день во время увеличения дозы, а затем не реже двух раз в неделю.

Амфотерицин В

Нежелательные побочные реакции.

Печень: возможен гепатотоксический эффект.

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

Нарушения электролитного баланса:
гипокалиемия, гипомагниемия.

ü **Меры контроля:** определение концентрации электролитов сыворотки крови 2 раза в неделю.

Амфотерицин В

Нежелательные побочные реакции.

Гематологические реакции: чаще всего
анемия, реже лейкопения, тромбоцитопения.

ü Меры контроля: клинический анализ крови с
определением числа тромбоцитов 1 раз в
неделю.

ЖКТ: боль в животе, анорексия, тошнота,
рвота, диарея.

Амфотерицин В

Нежелательные побочные реакции.

Нервная система: головная боль,
головокружение, парезы, нарушение
чувствительности, тремор, судороги.

Аллергические реакции: сыпь, зуд,
бронхоспазм.

Липид-ассоциированные формы Амфотерицина В

ü В 80-е годы проводились исследования амфотерицина В, заключенного в липидную оболочку, и было выявлено уменьшение на 30-50% частоты токсических проявлений без снижения его эффективности.

Липид-ассоциированные формы Амфотерицина В

∅ Амфотерицин В в липидных комплексах или в липосомах имеет антифунгальную активность, сравнимую с традиционным Амфотерицином В, но отличается фармакологическими и токсикологическими свойствами.

Липид-ассоциированные формы Амфотерицина В

Отличия от "стандартного" амфотерицина В:

- ∅ практически не проникает в ткань почек, поэтому имеет более низкую нефротоксичность (показан прежде всего пациентам с нарушением функции почек);
- ∅ реже вызывает лихорадку, озноб, гипотензию, анемию;
- ∅ не требуется введения тест-дозы

Характеристика липид-ассоциированных форм амфотерицина В

Истинный липосомальный Амф-В (Амбизом, Ambisome) -соединения в виде микросфер

	Формат	Форма	Содержание Амф-В (%)	Дозировка (мг/кг)
Липидный комплекс Амф-В		Ленточная	33	До 5
Коллоидная дисперсия Амф-В		Диски	50	До 7
Липосомальная форма Амф-В		Шарики	10	До 5

Амбизом

липосомальный амфотерицин В

- ü Липосомы - это цельные сферические везикулы, формирующиеся при диспергировании в воде некоторых полярных липидов, таких как фосфолипиды и холестерин.
- ü При гомогенизации в водном растворе фосфолипиды образуют единичные или множественные концентрические бислойные мембраны.

Амбизом

липосомальный амфотерицин В

Побочные эффекты

- ∅ По сравнению со стандартным препаратом реже вызывает анемию, лихорадку, озноб, гипотензию, менее нефротоксичен.
- ∅ Из побочных реакций отмечаются тошнота, рвота, умеренные головные боли, а также нарушение функции почек, повышение активности печеночных ферментов и гипокалиемия. Ни в одном случае применения амбизома не зарегистрировано развитие флебитов.

Характеристика липид-ассоциированных форм Амфотерицина В

Амфотек, Amphotec , Амфоцил,
Amphosil представляет собой
комплексы холестерина сульфата с
Амф-В в виде дисков

Форма	Форма	Содержание Амф-В (%)	Дозировка (мг/кг)
Липидный комплекс Амф-В	Ленточная	33	До 5
Коллоидная дисперсия Амф-В	Диски	50	До 7
Липосомальная форма Амф-В	Шарики	10	До 5

Амфоцил

липосомальный амфотерицин В

∅ Препарат представляет собой коллоидную взвесь амфотерицина В, состоящую из эквимольных количеств препарата и сульфата холестерина.

Амфоцил

липосомальный амфотерицин В

∅ В настоящее время в мире не накоплено достаточно клинических данных для оценки эффективности этого препарата, хотя есть сообщения о положительных результатах его использования при аспергиллезе легких у взрослых.

д-ассоциированных герицина В

**Липидные комплексы
Амф-В (Абелсет, Abelcet)
построены по типу
двухсторонней мембраны
в виде лент**

		Содержание Амф-В (%)	Дозировка (мг/кг)
Липидный комплекс Амф-В	Ленточная	33	До 5
Коллоидная дисперсия Амф-В	Диски	50	До 7
Липосомальная форма Амф-В	Шарики	10	До 5

Абельцет

липосомальный амфотерицин В

ü Представляет собой сочетание амфотерицина В с двумя липидами (димиристоилфосфатидилхолином и димиристоилфосфатидилглицеролом) с соотношением лекарственного вещества и липидов 1:1.

Абельцет

липосомальный амфотерицин В

- ∅ **Объем клинических испытаний этого препарата на настоящий момент невелик, но его используют у взрослых при тяжелых кандидозах, аспергиллезе, криптококкозе и других тяжелых грибковых заболеваниях.**
- ∅ **Окончательные выводы об эффективности препарата делать еще рано.**

Амфоглюкамин

∅ Представляет собой водорастворимый препарат амфотерицина В, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и предназначен для применения внутрь.

Амфоглюкамин

Препарат назначают 2 раза в сутки после еды.

Разовые дозы для детей составляют:

ü до 2 лет - 25 000 ЕД (1/4 таблетки),

ü от 2 до 6 лет - 100 000 ЕД (1 таблетка),

ü от 6 до 9 лет - 150 000 ЕД,

ü от 9 до 14 лет - 200 000 ЕД,

ü старше 14 лет - от 200 000 до 500 000 ЕД.

Ø Продолжительность курса от 10 - 14 дней до 3 - 4 нед в зависимости от тяжести заболевания.

Амфоглюкамин

Побочные реакции

∅ Побочные реакции при использовании амфоглюкамина аналогичны таковым при применении амфотерицина В, но выражены в меньшей степени (чаще отмечается нефротоксичность).

Нистатин, леворин, натамицин.

Нистатин.

∅ *Спектр действия:* кандиды, амебы, лейшмании;

Леворин.

∅ *Спектр действия:* кандиды, трихомонады;

Натамицин.

∅ *Спектр действия:* кандиды, дерматофиты, трихомонады.

Нистатин.

- ∅ Нистатин был открыт Brown и Hazen в 1949 г. в образцах почвы, содержащих актиномицеты *Streptomyces noursei*.
- ∅ В медицине используют с 1951 г. Название Nystatin обозначает аббревиатуру N-Y-State (штат Нью-Йорк).

Нистатин.

∅ Это препарат, который *in vitro* оказывает фунгистатическое, а в высоких концентрациях - и фунгицидное действие.

Нистатин.

Фармакокинетика

- ∅ Препарат нерастворим в воде и плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта.
- ∅ Его биодоступность составляет всего 3-5%.
- ∅ Фунгистатических концентраций в сыворотке крови препарат достигает лишь при оральном применении в очень больших дозах.
- ∅ Выводится из организма почти целиком с фекалиями в неизмененном виде.

Леворин

∅ Препарат практически нерастворим в воде и так же, как нистатин, обладает низкой биодоступностью при энтеральном применении.

Натамицин

- ∅ Таблетки для приема внутрь покрыты оболочкой, которая защищает препарат от воздействия желудочного сока и позволяет растворяться только в кишечнике.

Нистатин, леворин, натамицин.

∅ Вследствие этого спектр их применения достаточно узок: местная терапия при орофарингеальном кандидозе, поверхностном кандидозе пищевода, неинвазивном кандидозе кишечника.



Нежелательные реакции

Нистатин, леворин, натамицин

При системном применении

∅ ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

∅ Аллергические реакции: сыпь, зуд, синдром Стивенса–Джонсона (редко).

При местном применении

∅ Раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся ощущением жжения.

Нистатин.

Формы выпуска

∅ Нистатин выпускается в лекарственной форме - в виде таблеток, покрытых оболочкой и содержащих 250 000 и 500 000 ЕД препарата.

Нистатин.

Разовая доза для детей в возрасте

∅ до 1 года составляет 100 000 - 125 000 ЕД
(75 000-100 000 ЕД/кг),

∅ от 1 года до 3 лет - 250 000 ЕД,

∅ старше 3 лет - 1 000 000 - 1 500 000 ЕД.

Взрослые

∅ Внутрь - 0,5-1 млн ЕД каждые 6 ч
независимо от еды.

∅ При кандидозном вульвовагините - по 1-2
вагинальных таблетки на ночь.

**Средняя продолжительность лечения
составляет 10 - 14 дней.**

Натамицин

Формы выпуска

- ∅ Таблетки по 0,1 г; вагинальные свечи по 0,1 г; крем, 2%; суспензия, 2,5%; глазная мазь, 1%; глазная суспензия, 5%.
- ∅ Входит в состав комбинированного препарата "Пимафукорт".

Мазь и крем содержат: натамицин 10 мг, неомицин 3,5 мг, гидрокортизон-17-бутират 10 мг;

Лосьон - натамицин 10 мг, неомицин 1,75 мг, гидрокортизон-17-бутират 5 мг.

Применяются при дерматозах бактериально-грибковой этиологии.

Натамицин

Режимы дозирования

Взрослые

ü Внутрь - по 0,1 г каждые 6 ч. При оральном кандидозе - обрабатывать пораженные участки 1-2 мл суспензии 4-6 раз в день. При вульвовагините - по 1 вагинальной свече на ночь.

Дети

∅ Внутрь - по 0,1 г каждые 12 ч. При оральном кандидозе - 0,5 мл суспензии для обработки слизистой.

Леворин

Режимы дозирования

Взрослые

∅ Внутрь - по 500 тыс. ЕД каждые 8 ч. При кандидозе полости рта и пищевода - рассасывать таблетки каждые 8-12 ч после еды.

Дети

∅ Внутрь - до 6 лет: по 20-25 тыс. ЕД/кг каждые 8-12 ч, старше 6 лет: 250 тыс. ЕД каждые 8-12 ч.

∅ Защечно - 3-10 лет: 1/4 таблетки каждые 8 ч, 10-15 лет: 1/2 таблетки каждые 8 ч.

Липосомальная форма нистатина (Ниотран, Nyotran - производство Aronex),

- ü **Главное достоинство ниотрана - активность против всех дрожжей, которые резистентны in vitro к флуконазолу, итраконазолу и липид-ассоциированным комплексам Амфотерицина В.**

Липосомальная форма нистатина (Ниотран, Nyotran - производство Aronex),

- ü Выпускают во флаконах по 50 мг (в 50 мл) и 100 мг (в 100 мл), скорость вливания - 2 мл/мин.
- ü Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) *in vitro* составляет 1 мкг/мл.
- ü Терапевтические концентрации в крови были получены уже после однократного вливания липосомального нистатина в дозе 2мг/кг.

Gonzalez C.E., Giri N., Shetty D. et al. Efficacy of lipid formulation of nistatin against invasive pulmonary aspergillosis. In: Proceedings and Abstracts of the 36th Intersciences conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1996.-Abstr. B54-P.31.

Азолы

Азолы (для системного применения):

Имидазолы

• Кетоконазол;

Триазолы

1 поколение (Флуконазол,
Итраконазол);

2 поколение (Вориконазол,
Равуконазол, Позаконазол).

Азолы

Азолы (для местного применения):

Имидазолы:

- Клотримазол;
- Миконазол;
- Оксиконазол;
- Изоконазол;
- Бифоназол;
- Эконазол.



Механизм действия азолов

- Ø Азолы ингибируют у грибов фермент C14- α - деметилазу системы цитохрома P450, которая отвечает за конверсию ланостерола в эргостерол.
- Ø Это ведет к истощению эргостерола в мембране грибной клетки и ее гибели.
- Ø Активность *in vitro* у азолов варьирует и не всегда может совпадать с клинической активностью.

Мишени антимикотиков

Стадии биосинтеза эргостерина и ферменты-мишени, на которые действуют антимикотики.



Наиболее старые (ранние) азолы (клотримазол и миконазол)

Ø Клотримазол и миконазол, открытые в 1969 г., плохо абсорбируются при приеме *per os*, при этом клотримазол не может быть введен парентерально и используется почти исключительно для местного лечения орального и вагинального кандидоза.

МИКОНАЗОЛ (Дактарин)

∅ Миконазол как для энтерального, так и для внутривенного введения не нашел широкого применения в клинической практике, а в литературе имеются лишь отдельные работы, посвященные его использованию.

Использование препарата ограничено его:

ü Побочными эффектами;

ü Особенности фармакокинетики –

- Препарат плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта;
- Проникает через гематоэнцефалический барьер плохо и концентрация в ликворе составляет от 10 до 40% от уровня в плазме.

Применение его с целью профилактики микозов, нецелесообразно.

МИКОНАЗОЛ (Дактарин)

Препарат дает многочисленные нежелательные эффекты:

- ∅ Поражение печени;
- ∅ Поражение ЦНС;
- ∅ Поражение системы кроветворения;
- ∅ Аллергические реакции;
- ∅ Желудочно-кишечные расстройства проявляются тошнотой, срыгиваниями, рвотой и диареей;
- ∅ После внутривенного введения возможны транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз, озноб, лихорадка, головокружение, кожная сыпь;
- ∅ В месте инъекций при многократном введении может развиваться тромбофлебит.

МИКОНАЗОЛ (Дактарин)

Формы выпуска

- ∅ **"Микозолон"** (мазь: в 1 г - 20 мг миконазола и 2,5 мг преднизолона) - применяется при поражениях кожи смешанной грибково-бактериальной этиологии, сопровождающихся выраженным воспалением и зудом.
- ∅ **"Клион-Д"** (вагинальные таблетки: миконазол 0,1 г, метронидазол 0,1 г) - используется для лечения кандидозного вульвовагинита, бактериального вагиноза. Применяется по 1 таблетке во влагалище перед сном.

КЛОТРИМАЗОЛ (Канестен)

Спектр активности

- ü Активен в отношении большинства штаммов *Candida spp.*,
- ü дерматофитов (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*);
- ü *Scopulariopsis brevicaulis*;
- ü Аспергилл.

Обладает широким спектром противогрибковой активности, но основное значение имеет активность против кандид.

КЛОТРИМАЗОЛ (Канестен)

Показания

- ü Дерматофитозы (трихофития, микроспория, эпидермофития).
- ü Онихомикозы.
- ü Кандидоз кожи и слизистых оболочек.
- ü Кандидозный вульвовагинит.

КЛОТРИМАЗОЛ (Канестен)

Формы выпуска

- ü Крем, 1%; раствор, 1%; вагинальные таблетки по 0,1 г.
- ü *Входит в состав комбинированного препарата "Тридерм" (мазь и крем, содержащие клотримазол 1%, гентамицин 0,1% и бетаметазон 0,05%), который применяется при дерматитах, осложненных вторичной инфекцией, и эпидермофитии стоп.*

Препараты для местного применения

Имидазолы:

- Миконазол;
- Клотримазол;
- Оксиконазол;
- Изоконазол;
- Бифоназол;
- Эконазол.

- Препараты имеют практически сходный спектр активности;
- Не отмечается достоверных отличий по клинической эффективности.

Комбинированные противогрибковые препараты

- ∅ *Полижинакс*: нистатин, сульфат полимиксина, сульфат неомицина.
- ∅ *Пимафукорт*: натамицин, неомицин, гидрокортизон.
- ∅ *Нео-Пенотран*: метронидазол, миконазол.
- ∅ *Клион – Д*: метронидазол, миконазол.
- ∅ *Тержинан*: нистатин, тернидазол, неомицин, преднизолон.

Азолы для системного применения

- Ø Кетоконазол, выделен в 1978 г.
- Ø Флуконазол, синтезирован в 1981 г.
- Ø Итраконазол, был открыт в 1986 г.

Кетоконазол (низорал)

Спектр активности

- ∅ По широте спектра противогрибковой активности близок к амфотерицину В.
- ∅ В отличие от последнего действует на дерматофиты (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*) и *Pseudoallescheria boydii*, но не действует на аспергиллы и мукор.

Спектр активности антифунгальных азолов

Возбудитель	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
<i>Candida albicans</i>	++	+++	++++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++
<i>C. krusei</i>	+	++	0
<i>C. glabrata</i>	+	++	0
<i>C. parapsilosis</i>	++	+++	++++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	++	+++
<i>Aspergillus spp.</i>	0	+++	0
<i>Fusarium spp.</i>	0	<	<
<i>Pseudallescheria boydii</i>	+	+++	++
Класс <i>Zygomycetes</i>	0	0	0
Возб. феогифомикозов	+	+++	0
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	++++	+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+++	+
<i>Coccidioides immitis</i>	++	+++	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>	+	++++	++
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	+++	++++	++

Итраконазол (Орунгал)

Спектр активности

- ü Препарат подобен кетоконазолу, но характеризуется более широким спектром действия.
- ü Принципиальное значение имеет активность итраконазола в отношении к аспергилл.
- ü Итраконазол эффективен в отношении дерматофитов (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*) и дрожжевых грибов, в частности *Candida* spp. (включая *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.krusei*).
- ü К препарату чувствительны также плесневые грибы: *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatidis*.

Спектр активности антифунгальных азолов

Возбудитель	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
<i>Candida albicans</i>	++	+++	++++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++
<i>C. krusei</i>	+	++	0
<i>C. glabrata</i>	+	++	0
<i>C. parapsilosis</i>	++	+++	++++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	++	+++
<i>Aspergillus spp.</i>	0	+++	0
<i>Fusarium spp.</i>	0	<	<
<i>Pseudallescheria boydii</i>	+	+++	++
Класс <i>Zygomycetes</i>	0	0	0
Возб. феогифомикозов	+	+++	+
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	++++	+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+++	+
<i>Coccidioides immitis</i>	++	+++	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>	+	++++	++
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	+++	++++	++

Флуконазол (дифлюкан)

Спектр активности

- ∅ Препарат имеет меньший спектр активности по сравнению с амфотерицином В, итраконазолом и кетоконазолом.
- ∅ Наиболее активен против трех разновидностей кандид (*C.albicans*, *C.purapsilosis*, *C.tropicalis*).
- ∅ Препарат активен в отношении криптококка и кокцидиоида, в меньшей степени - против дерматофитов, паракокцидиоида, бластомицетов, гистоплазм, споротрикса.

Спектр активности антифунгальных азолов

Возбудитель	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
<i>Candida albicans</i>	++	+++	++++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++
<i>C. krusei</i>	+	++	0
<i>C. glabrata</i>	+	++	0
<i>C. parapsilosis</i>	++	+++	++++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	++	+++
<i>Aspergillus spp.</i>	0	+++	0
<i>Fusarium spp.</i>	0	<	<
<i>Pseudallescheria boydii</i>	+	+++	++
Класс <i>Zygomycetes</i>	0	0	0
Возб. феогифомикозов	+	+++	+
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	++++	+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+++	+
<i>Coccidioides immitis</i>	++	+++	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>	+	++++	++
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	+++	++++	++

Сравнительная фармакокинетика азолов

Параметры	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол	Вориконазол
Введение	Per os	Per os	Per os/вв	Per os/вв
Влияния на абсорбцию при приеме per os:				Принимают натощак
-кислотность	+++	++	0	
-жирная пища	+	+++	0	
Биодоступность, %	75	>70	>80	
Связь с белками, %	99	99	11	
Макс. конц. после приема 200 мг (мкг/мл)	3-5	1,0	10	1-2,5
Метаболизм и экскреция	печень	печень	почки	печень
Период полувыведения	1-4	21-37	27-37	6-24
Активное вещество в моче	2-4	<1	80	5
Проникновение в СМЖ, %	<10	<1	50-90	50

Нежелательные реакции

Общие для всех системных азолов

- Ø ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор.
- Ø ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.
- Ø Аллергические реакции: сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона (чаще при использовании флуконазола).
- Ø Гематологические реакции: тромбоцитопения, агранулоцитоз.
- Ø Печень: повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха.

Нежелательные реакции

Дополнительно для кетоконазола

- ∅ **Печень:** повышение активности печеночных трансаминаз, что наблюдается практически у каждого десятого пациента, тяжелые гепатотоксические реакции, вплоть до развития гепатита.
- ∅ **Фотофобия, кожный зуд, артралгии, алопеция и тромбоцитопения.**
- ∅ **Эндокринная система:** нарушение выработки тестостерона и кортикостероидов, сопровождающееся у мужчин гинекомастией, олигоспермией, импотенцией, у женщин — нарушением менструального цикла.

Кетоконазол (низорал)

Ø Учитывая возможность эндокринных нарушений, терапию кетоконазолом следует начинать не ранее, чем через 2 нед после отмены глюкокортикоидов.

Нежелательные реакции

Дополнительно для итраконазола

При применении в высоких дозах (более 0,4-0,6 г/сут) **ВОЗМОЖНЫ:**

- ∅ **Сердечно-сосудистая система:** застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.
- ∅ **Печень:** гепатотоксические реакции (редко)
- ∅ **Метаболические нарушения:** гипокалиемия, отеки.
- ∅ **Эндокринная система:** надпочечниковая недостаточность.

Нежелательные реакции

Дополнительно для флуконазола

- ∅ Флуконазол хорошо переносится, при его использовании даже у недоношенных и доношенных новорожденных и детей раннего возраста не отмечено каких-либо серьезных нежелательных явлений.
- ∅ По данным литературы, наиболее распространенный побочный эффект - тошнота - встречается не более чем в 3 - 3,5% случаев.
- ∅ Еще реже отмечаются головная боль, сыпь, рвота, боль в животе и диарея.
- ∅ При длительной терапии флуконазолом следует контролировать функцию печени и почек по крайней мере 1 раз в 2 - 4 нед.

Лекарственные взаимодействия антифунгальных азолов

Препарат	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
Увеличивают клиренс азолов			
Рифампицин	++++	++++	++
Рифабутин		+++	+
Фенитоин	+++	+++	0
Изониазид	+++	0	0
Повышается уровень лекарственных препаратов при совместном приеме с азолами.			
Фенитоин	++	++	+
Карбамазепин	++	++	+
Варфарин	++	++	+
Циклоспорин	+++	+++	+
Терфенадин	+++	++	+
Астемизол	++	++	?
Сульфонилуреазы	+	+	+
Дигоксин	+	+	+
Снижают уровень азолов			
Кларитромицин			+

Лекарственные взаимодействия антифунгальных азолов

- ü Антациды, холиноблокаторы, H₂-блокаторы и ингибиторы протонного насоса, снижая кислотность в желудке, ухудшают всасывание итраконазола и кетоконазола, что приводит к снижению их концентрации в плазме на 50%.
- ü Поэтому антифунгинальные препараты необходимо принимать за 2 ч до приема этих препаратов.
- ü Для флуконазола данное взаимодействие отсутствует.

Кетоконазол (низорал)

Дозировка

Взрослые

- ü Внутрь - 0,4 г один раз в сутки во время еды в течение 6-12 месяцев;
- ü При кандидозном вульвовагините - по 0,4 г/сут. в течение 5 дней.

Дети

- ü Внутрь - 3 мг/кг/сут. в 1 прием.
- ü Новорожденным и детям раннего возраста препарат назначают из расчета 2,5 - 5 мг/кг, далее при массе до 20 кг - 50 мг/сут., от 20 до 40 кг - 100 мг/сут., и более 40 кг - 200 мг/сут.
- ü Длительность курса в зависимости от заболевания составляет от 2 - 4 нед (например, при кандидозе желудочно-кишечного тракта) до нескольких месяцев (при онихомикозах).

Итраконазол (Орунгал)



Взрослые

- ∅ При кандидозе слизистой рта и глотки - 0,1-0,2 г/сут. в 1-2 приема в течение 15 дней.
- ∅ При кандидозном вульвовагините - по 0,2 г каждые 12 ч (1 день) или по 0,2 г ежедневно в течение 3 дней.
- ∅ При дерматофитозах - по 0,1 г/сут. в течение 30 дней или по 0,2 г каждые 12 ч в течение 7 дней.

Старшим детям его назначают по 100 - 200 мг 1 - 2 раза в сутки в зависимости от формы и тяжести заболевания.

Длительность курса варьирует от 1 - 3 дней при генитальном кандидозе до 6 - 8 мес. при системных микозах

Флуконазол (дифлюкан)

Взрослые



- ∅ При кандидозе кожи и слизистых - внутрь или внутривенно капельно 0,1 г/сут. в одно введение (в первые сутки можно вводить 0,2 г) в течение 7-14 дней (иногда до 1 месяца).
- ∅ При кандидозном цистите - внутрь в 1-й день 0,2 г, далее по 0,1 г/сут. в течение 4 дней.
- ∅ При криптококкозе и системном кандидозе - внутривенно капельно в 1-й день - 0,4 г, в последующие дни по 0,2 г, при стабилизации состояния - внутрь по 0,1-0,2 г/сут., курс 6-12 месяцев.
- ∅ При дерматофитозах - внутрь 0,05 г/сут. в течение 4-6 недель.
- ∅ При кандидозном вульвовагините - внутрь 0,15 г однократно.

Флуконазол (дифлюкан)

- Дети** – препарат можно назначать детям любого возраста, начиная с периода новорожденности.
- ∅ При системном кандидозе и криптококкозе - внутрь или внутривенно капельно 3-6 мг/кг/сут. в одно введение, при тяжелом течении системных микозов препарат назначают внутривенно в максимальных дозировках: новорожденным и детям раннего возраста - из расчета 12 - 15 мг на 1 кг массы тела в сутки, у старших - 200 - 400 мг/сут.
 - ∅ Длительность курса терапии зависит от клинической эффективности и может составлять от 2 - 4 до 6 - 8 нед.
 - ∅ При вагинальном кандидозе рекомендуется однократное применение флуконазола 3 мг/кг/сут, однако для снижения частоты рецидивов возможно повторное назначение.

Препараты выбора при различных грибковых инфекциях.

Заболевание	Лечение
Кандидоз: -кандидемия -острый диссеминированный -хронический диссеминированный (гепатоспленический)	Амфотерицин В или флуконазол Амфотерицин В или флуконазол Флуконазол
Криптококкоз: -легочный -диссеминированный -с поражением ЦНС -превентивная при ВИЧ-инфекции	Амфотерицин В или флуконазол Амфотерицин В или флуконазол Амфотерицин В или флуконазол Флуконазол
Аспергиллез	Стандартный амфотерицин В или липосомальные формы. Итраконазол как препарат второй линии.
Кокцидиоидомикоз - легкой и средней тяжести (легочный, диссеминированный) -тяжелый	Флуконазол Амфотерицин В или флуконазол
Трихоспороз	Флуконазол или амфотерицин В
Фузариоз	Амфотерицин В обычный или липосомальный
Зигомикоз (<i>Mucor spp.</i>)	Амфотерицин В
Паракокцидиоидомикоз - легкой и средней степени тяжести - тяжелый	Итраконазол Амфотерицин В
Псевдоаллешериоз	Кетоконазол или итраконазол

Вориконазол (Voriconazole)

ü Препарат создан в 1995 г., является производным флуконазола.

ü Вориконазол зарегистрирован для применения в России в 2004 г. под названием Вифенд.

Hitchcock C.A., Pye G.W., Oliver G.P. et al. UK-109, 496, a novel, wide-spectrum triazole derivate for treatment of fungal infections: antifungal activity and selectivity in vitro In:Proceedings and Abstracts of the 35th Intersciences conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995.-Absstr. F72.-P.125.

Вориконазол (Voriconazole)

ü Он в десятки раз более активен, чем флуконазол, при воздействии против *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.* и *Candida spp.*, включая *C. krusei* и *C. glabrata*, резистентных к флуконазолу.

Hitchcock C.A., Pye G.W., Oliver G.P. et al. UK-109, 496, a novel, wide-spectrum triazole derivate for treatment of fungal infections: antifungal activity and selectivity in vitro In:Proceedings and Abstracts of the 35th Intersciences conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995.-Absstr. F72.-P.125.

Вориконазол (Voriconazole)

- ü Препарат высокоактивен против *Aspergillus* spp., в том числе - резистентных к амфотерицину В *A. terreus* и *A. nidulans*.
- ü Препарат активен против штаммов *A. fumigatus*, резистентных к итраконазолу.
- ü В отличие от амфотерицина В и итраконазола, вориконазол обладает фунгицидной активностью против *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.

Sutton D.A., Fothergill A.W., Barchiesi F.J. et al. In vitro activity of voriconazole against dimorphic fungi In: Proceedings and Abstracts of the 36th Intersciences conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1996.-Abstr. F85-P.114.

Вориконазол (Voriconazole)

ü Активность *in vitro* установлена для эндемичных патогенов (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* и *Histoplasma capsulatum*).

Sutton D.A., Fothergill A.W., Barchiesi F.J. et al. In vitro activity of voriconazole against dimorphic fungi In: Proceedings and Abstracts of the 36th Intersciences conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1996.-Abstr. F85-P.114.

Вориконазол (Voriconazole)

- ü Препарат выпускают в лекарственных формах для орального и внутривенного применения,
- ü Биологическая доступность ЛС - более 80%, однако, следует учитывать, что прием препарата в течение часа после приема пищи уменьшает ее.
- ü При поступлении в организм 60% активного вещества связывается с протеинами сыворотки крови.
- ü Хорошо проникает в ткани организма, включая мозг и цереброспинальную жидкость, низкий уровень побочных эффектов.
- ü Метаболизм происходит через систему цитохрома P450: изоферменты CYP2C9, CYP3A4 и CYP 2C19.
- ü Вориконазол может ингибировать активность CYP 2C9, CYP2C19 и в меньшей степени - CYP 3A4

Вориконазол (Voriconazole)

Лекарственные взаимодействия.

- ü Концентрация вориконазола в плазме может существенно снижаться при совместном использовании рифампицина, карбамазепина и длительно действующих барбитуратов.
- ü Циметидин, ранитидин, эритромицин, азитромицин и индинавир незначительно снижают концентрацию вориконазола в плазме.
- ü Сам вориконазол может замедлять метаболизм цизаприда и хинидина, возрастание концентраций которых может сопровождаться удлинением интервала QT в ЭКГ и развитием желудочковых аритмий.

АМФОТЕРИЦИН В В СРАВНЕНИИ С ВОРИКОНАЗОЛОМ В ЭМПИРИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ ПРИ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

n=837 многоцентровое рандомизированное исследование

Препарат	Частота возникновения ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ, %
Амфотерицин В	5%
Вориконазол	1,9% (p=0,02)

Walsh T.J., Pappas P., Winston D. et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever// N. Engl. J. Med. – 2002.- Vol. 346.- P. 225-234.

Вориконазол (Voriconazole)

Нежелательные побочные реакции

- ü Наиболее частым нежелательным явлением, не отмеченным при использовании других азолов, является обратимое изменение зрения.
- ü Кроме того, возможно развитие кожной сыпи, повышение уровня трансаминаз и билирубина, а также фотосенсибилизация.
- ü Все эти явления обычно преходящи и не ведут к отмене или снижению дозы препарата.
- ü Безопасность применения вориконазола у детей до 2 лет не изучена.

*Jeu L., Piacenti F.J., Lyakhovetskiy A.G., et al. Voriconazole
// Clin Ther. -2003.- Vol. 25, №5.- P. 1321-81.*

Вориконазол (Voriconazole)

Отличительные особенности вориконазола:

- широкий спектр антифунгальной активности;
- возможность индивидуальной вариабельности фармакокинетики;
- является препаратом выбора при лечении инвазивного аспергиллеза, фузариоза, сцедоспориоза, а также микозов ЦНС;
- высокий профиль безопасности у пациентов старше 2 лет;
- безопасность для детей до 2 лет не установлена;
- рекомендуемые дозы для пациентов старше 2 лет – по 6 мг/кг каждые 12 часов (в течение первых 24 ч), затем – по 4 мг/кг каждые 12 часа.

Равуконазол (Raviconazole, BMS-207147)

- ü Является производным флуконазола.
- ü Показал высокую активность *in vitro* и высокую эффективность на экспериментальных моделях инвазивного аспергиллеза, которые были сравнимы с Амф-В, а также более высокую активность, чем итраконазол и флуконазол, против *Candida spp.* (включая *C. krusei*), *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Fusarium* и *Blastomyces*.

Saxon M. Interscience conference on antimicrobial agent and chemotherapy -40th meeting (Part IX)- Toronto, Canada.-17-20 September, 2000.

Равуконазол (Ravisonazole, BMS-207147)

- ü Период полувыведения был очень длинным и составлял от 5 до 8 дней, при этом отмечалась хорошая биодоступность и переносимость.
- ü Именно длительный период полувыведения требует изучения в плане побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.

Позаконазол (Posaconazole, SCH -56592)

- ü Является триазолом второго поколения и структурным аналогом итраконазола.
- ü Препарат обладает низкой растворимостью в воде (менее 2 мг/мл), выпускают его только для орального применения (в таблетках по 100 мг и оральная суспензия).
- ü Уровень ингибиции C14a - деметилазы у *A. flavus* и *A. fumigatus* для позаконазола в 10 раз выше, чем у итраконазола.

Позаконазол (Posaconazole, SCH -56592)

- ü Период полувыведения составил от 15 до 25 часов и зависел от дозировки.
- ü Препарат плохо проникает в спинномозговую жидкость, однако некоторый положительный эффект при поражениях ЦНС отмечен.
- ü Исследованиями на животных показано, что достижение концентрации позаконазола в плазме 1-2 мкг/мл было эффективным в эрадикации большинства летальных системных грибковых инфекций.

ЭХИНОКАНДИНЫ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

- ü Эхинокандины - циклические липопротеиновые фунгицидные агенты, которые препятствуют синтезу клеточной стенки вследствие неконкурентной ингибиции синтеза 1,3- β -D-глюкана - энзима, отсутствующего у млекопитающих.
- ü Такая ингибиция высоко специфична и даже короткая экспозиция препарата ведет к гибели клетки гриба.

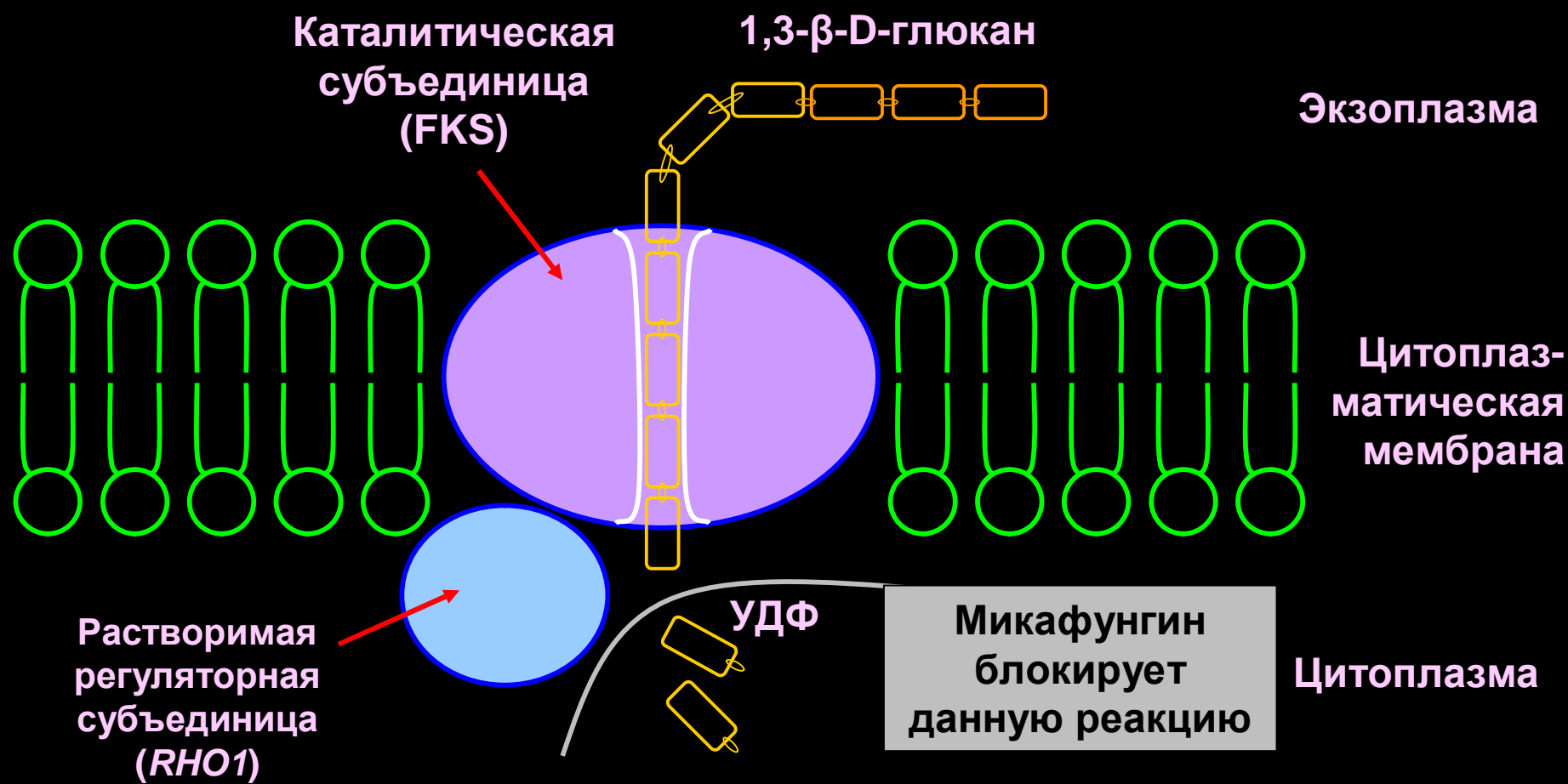
Механизм действия

Эхинокандины ингибируют синтез 1,3-β-D-глюкана

- 1,3-β-D-глюкан образует спиралевидные цепи, которые необходимы для обеспечения прочности клеточной стенки
- Нехватка глюкана в клеточной стенке ведет к осмотической нестабильности и гибели клетки



Структура 1,3-β-D-глюкансинтетазы, отражающая участок действия микафунгина



ЭХИНОКАНДИНЫ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

- ∅ Первым препаратом этого класса, разрешенным к применению, является *касποфунгин* (Кансидас, CancidasФ, МК-0991) фирмы Мерск, выпускаемый в лекарственной форме для внутривенного введения (флакон содержит 50 мг препарата, который разводят в 0,9% растворе натрия хлорида).
- ∅ Вторым препаратом данной группы является *микафунгин*.

ЭХИНОКАНДИНЫ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

- ∅ Каспофунгин проявляет фунгицидную активность против *Candida* spp., включая резистентные к азолам *C. krusei* и *C. glabrata* или резистентные к АмВ штаммы *C. lusitaniae*.
- ∅ Каспофунгин фунгистатически действует на *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus*, в том числе на резистентные к амфотерицину В изоляты.
- ∅ Активен против *Acremonium*, *Curvularia*, *Bipolaris*, *Trichoderma* и *Alternaria* spp.

ЭХИНОКАНДИНЫ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

- ∅ Каспофунгин не активен в отношении *Cryptosoccus neoformans*, что связано с низким содержанием 1,3-β-D-глюкана в клеточной стенке этого микромицета, а также малой проницаемостью препарата через полисахаридную капсулу.
- ∅ Не активны в отношении *Fusarium spp.* и *Trichosporon beigeli*, *Paecilomyces lilacinus* и *Scedosporium prolificans*.

ЭХИНОКАНДИНЫ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

∅ Препарат, прежде всего, предназначен для антифунгальной терапии больных инвазивными формами аспергиллеза, резистентным к стандартной терапии или с непереносимостью других антифунгальных препаратов.

ЭХИНОКАНДИНЫ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

- ∅ Каспофунгин применяют только внутривенно, биодоступность при пероральном приеме низкая.
- ∅ Отличается высокой (97%) связью с белками.
- ∅ Создает высокие концентрации в почках, печени, селезенке и легких, не столь высокие – в головном мозге.
- ∅ Каспофунгин метаболизируется в печени, метаболизм неокислительный, несвязанный с изоферментами цитохрома P450.
- ∅ Почечный клиренс минимальный, модификации дозы при почечной недостаточности не требуется.
- ∅ Время полувыведения - 9-11 часов.

ЭХИНОКАНДИНЫ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Нежелательные побочные эффекты:
лихорадка:

- ü Флебиты;
- ü Тромбофлебиты в месте вливаний;
- ü Головную боль;
- ü Тошноту;
- ü Сыпь;
- ü Покраснение кожи;
- ü Умеренное повышение уровня ферментов печени;
- ü Случаи анафилаксии.

ЭХИНОКАНДИНЫ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Для каспофунгина характерны:

- Широкий спектр антифунгальной активности;
- Высокая эффективность при инвазивном кандидозе, рефрактерном инвазивном аспергиллезе и фебрильной нейтропении;
- Высокий профиль безопасности;
- Окончательная эффективность и безопасность для детей до 14 лет не установлены, поэтому препарат в данной популяции используют только по жизненным показаниям;
- Рекомендуемые дозы - 70 мг/м² как нагрузочная доза и далее 50 мг/м² один раз в день.

АМФОТЕРИЦИН В В СРАВНЕНИИ С КАСПОФУНГИНОМ при инвазивном кандидозе

п=224 рандомизированное двойное, слепое многоцентровое исследование

Препарат	Эффективность, %
Амфотерицин В	80,7
Каспофунгин	64,9

ü При оценке выживаемости на 6-8 неделе данный показатель был одинаков в обеих группах.

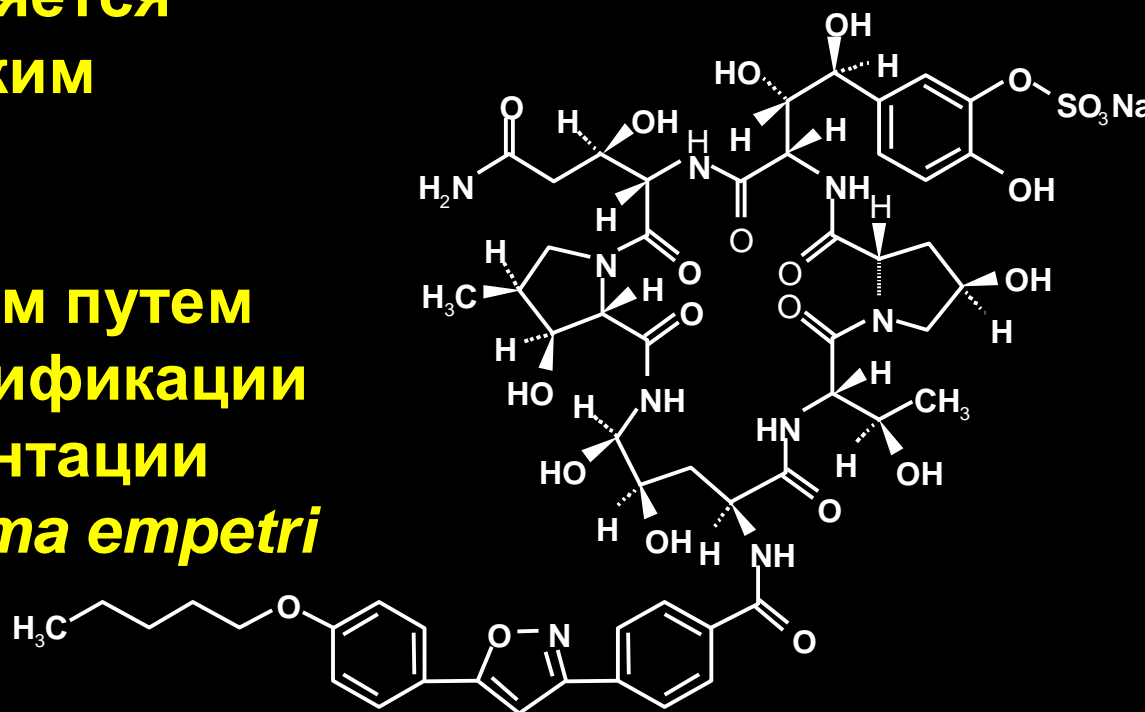
Maertens J., Raad I., Petrikos G. et al. Update of the multicenter, noncomparative study of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to other antifungal agents: an analysis of 90 patients.- 42 ICAAC, 2002; Abstr. - M868.

Микафунгин

- Ø Микафунгин относится к противогрибковым препаратам класса эхинокандинов.
- Ø Микафунгин является стерильным лиофилизированным продуктом для внутривенной инфузии.

Химическая структура микафунгина (микафунгин натрия)

Ø Микафунгин является полусинтетическим липопептидом (эхинокандин), синтезированным путем химической модификации продукта ферментации гриба *Coleophoma erpetri* F-11899



Химическое наименование: натрия 5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(R)-2-карбамоил-1-гидроксиэтил]-11,20,21,25-тетрагидрокси-15-[(R)-1-гидроксиэтил]-26-метил-2,5,8,14,17,23-гексаоксо-18-[4-[5-(4-пентилоксифенил)изоксазол-3-ил]бензоламино]-1,4,7,13,16,22-гексааза-трицикло-[22.3.0.09,13] гептакос-6-ил]-1,2-дигидроксиэтил]-2-гидроксифенилсульфат

Химическая формула: $C_{56}H_{70}N_9NaO_{23}S$

Молекулярный вес: 1292.26 дальтон

Данные доклинических исследований микафунгина: резюме

- ∅ Является фунгицидным препаратом с широким спектром активности в отношении всех основных видов грибов рода *Candida*.
- ∅ Показывает более высокую *in vitro* активность, чем другие эхинокандины, в отношении *C. glabrata*
- ∅ Остается эффективным в отношении штаммов *Candida* spp., которые резистентны к азоловым антимикотикам.
- ∅ Пограничный показатель чувствительности, предложенный для микафунгина, составляет ≤ 1 мкг/мл.

In vitro активность микафунгина в отношении *Candida* spp.

Возбудитель	Исследование 1*			Исследование 2†		
	Число штаммов	МПК ₅₀ (мкг/мл)	МПК ₉₀ (мкг/мл)	Число штаммов	МПК ₅₀ (мкг/мл)	МПК ₉₀ (мкг/мл)
<i>C. albicans</i>	2,869	0.015	0.03	404	0.03	0.06
<i>C. glabrata</i>	747	0.015	0.015	157	0.03	0.06
<i>C. tropicalis</i>	625	0.03	0.06	62	0.06	0.125
<i>C. parapsilosis</i>	759	1.0	2.0	109	2	2
<i>C. krusei</i>	136	0.06	0.12	21	0.25	0.25
<i>C. kefyr</i>	37	0.06	0.06	21	0.125	0.25
<i>C. guilliermondii</i>	61	0.5	1.0	27	1	2
<i>C. lusitaniae</i>	58	0.12	0.25	–	–	–
<i>C. famata</i>	24	0.5	1.0	–	–	–
<i>C. haemulonii</i>	–	–	–	12	0.25	0.25
<i>C. fermentati</i>	–	–	–	10	1	1
<i>Candida</i> spp.	30	0.03	0.5	27	0.06	1
Всего	5,346	0.015	1.0	850	–	–

* Pfaller MA, et al. *J Clin Microbiol* 2008; 46:150–6;

† Dannaoui E, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:778–81

Спектр активности микафунгина (микафунгин натрия)

- ∅ В двух отдельных исследованиях микафунгин показал высокую *in vitro* активность в отношении грибов рода *Candida*, включая как *C. albicans*, так и не-*albicans* виды.^{1,2}
- ∅ Все виды *Candida* spp. имели МПК в пределах показателей чувствительности (≤ 2 мкг/мл).

Pfaller MA, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008; 46:150–156.

Dannaoui E, et al. Comparative in vitro activity of caspofungin and micafungin, using the method of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), against yeasts isolates from France (2005–2006). *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:778–781.

In vitro активность микафунгина в отношении *Candida* spp. – сравнение с другими эхинокандинами

Возбудитель	МПК ₉₀ (мкг/мл)			
	Число штаммов	Микафунгин	Каспофунгин	Анидулафунгин
<i>C. albicans</i>	2,869	0.03	0.06	0.06
<i>C. parapsilosis</i>	759	2	1	2
<i>C. glabrata</i>	747	0.015	0.06	0.12
<i>C. tropicalis</i>	625	0.06	0.06	0.06
<i>C. krusei</i>	136	0.12	0.25	0.06
<i>C. guilliermondii</i>	61	1	1	2
<i>C. lusitaniae</i>	58	0.25	0.5	0.5
<i>C. kefyr</i>	37	0.06	0.015	0.12
<i>C. famata</i>	24	1	1	2
<i>Candida</i> spp.	30	0.5	0.25	1
Всего	5,346	1	0.25	2

Спектр активности микафунгина (микафунгин натрия)

- Ø Микафунгин более активен *in vitro*, чем каспофунгин и анидулафунгин, в отношении *C. glabrata* и сохраняет активность в отношении штаммов *C. glabrata*, нечувствительных как к анидулафунгину, так и каспофунгину.
- Ø Микафунгин также продемонстрировал активность в отношении штаммов, имеющих приобретенную или природную резистентность к флуконазолу, итраконазолу и амфотерицину В.

Pfaller MA, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of Candida spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. J Clin Microbiol 2008; 46:150–156.

In vitro активность микафунгина в отношении *Aspergillus* spp.

Возбудитель	Число штаммов	Разброс МПК (мкг/мл)
<i>A. fumigatus</i>	35	$\leq 0.01-0.03$
<i>A. niger</i>	20	≤ 0.01
<i>A. flavus</i>	18	≤ 0.01
<i>A. terreus</i>	12	≤ 0.01
<i>A. nidulans</i>	3	≤ 0.01
<i>A. versicolor</i>	3	≤ 0.01
<i>A. clavatus</i>	1	≤ 0.01
<i>A. japonicus</i>	1	≤ 0.01
<i>A. oryzae</i>	1	< 0.01

Спектр активности микафунгина (микафунгин натрия)

Ø Микафунгин показал выраженную *in vitro* активность в отношении различных видов грибов рода *Aspergillus*, с показателями МПК ≤ 0.01 мкг/мл в отношении большинства протестированных видов.¹

Espinel-Ingroff A. In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature. Rev Iberoam Micol 2003; 20:121–136.

Резистентность к микафунгину

- ∅ Низкий риск спонтанного развития резистентности
 - Экспериментальные исследования с серийными пассажами приводили к незначимому двукратному увеличению МПК¹
- ∅ Отсутствие перекрестной резистентности с азолами²
 - Различные клеточные мишени действия
- ∅ Отдельные случаи перекрестной резистентности штаммов *Candida* к эхинокандинам^{3,4}
 - Обычно были связаны с терапией каспофунгином
- ∅ Фенотипы резистентности могут различаться между эхинокандинами
 - Некоторые штаммы *C. Parapsilosis*, резистентные к каспофунгину и анидулафунгину, остаются чувствительными к микафунгину⁵

1. Maki K, et al. 38th ICAAC. San Diego, CA, USA; 24–27 Sep 1998; Abstract F-141;

2. Takakura S, et al. J Antimicrob Chemother 2004; 53:283–9;

3. Hernandez S, et al. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:1382–3;

4. Miller CD, et al. Pharmacotherapy 2006; 26:877–80; 5. Vescan I, et al. 47th ICAAC. Chicago, IL, USA, 17–20 Sep 2007; Abstract M-532

Фармакокинетика микафунгина: резюме

- ∅ Микафунгин обладает линейной фармакокинетикой как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с инвазивными грибковыми инфекциями.
 - Линейная ФК позволяет получить предсказуемое увеличение плазменной концентрации при увеличении дозы препарата.
- ∅ Микафунгин также обладает линейной фармакокинетикой у пациентов детского возраста.
- ∅ При назначении микафунгина клинически значимые лекарственные взаимодействия встречаются редко.

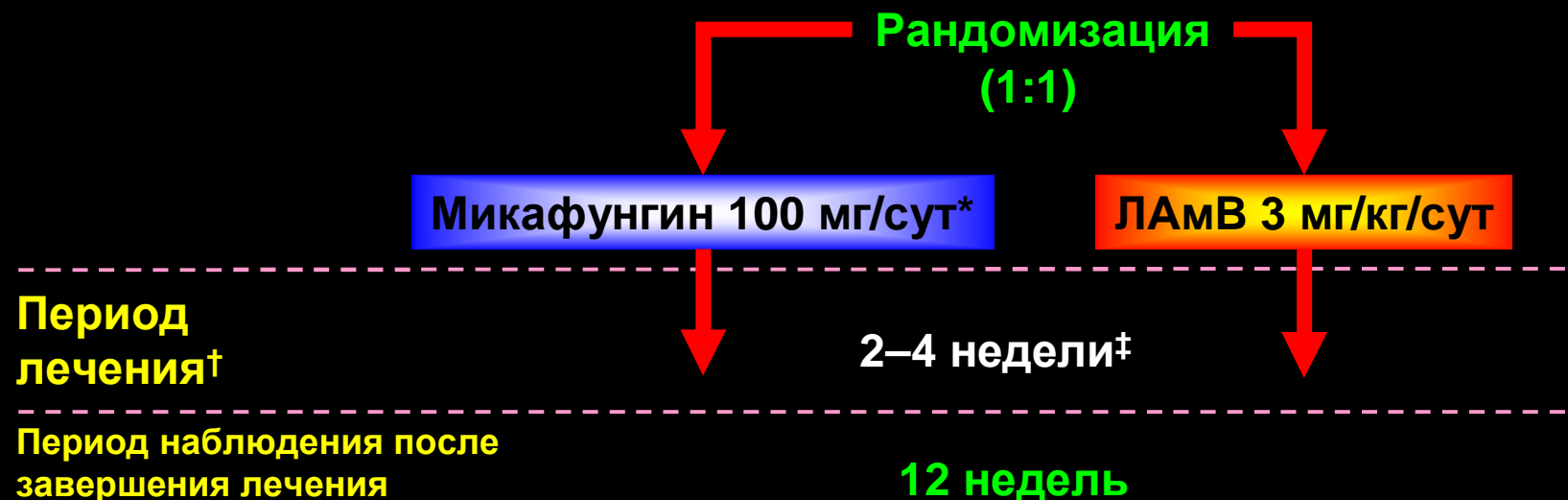
ФК микафунгина в различных возрастных группах

Популяция	Период полувыведения (часы)	Клиренс (мл/ч/кг)
Новорожденные > 1,000 г (n = 15)	8.3 ± 1.8	38.9 ± 12.1
Дети 2–8 лет (n = 33)	11.5 ± 2.9	22.5 ± 8.6
Дети 9–17 лет (n = 32)	13.4 ± 3.8	15.1 ± 6.3
Взрослые > 18 лет (n = 48)	13.1 ± 3.0	14.6 ± 3.4

Показания к назначению к микафунгина

- ∅ Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов с трансплантацией костного мозга;
- ∅ Инфекции *Candida spp.*, включая инвазивный кандидоз, кандидемию и кандидоз пищевода;
- ∅ Инвазивный аспергиллез;
- ∅ Кандидоз пищевода.

Исследование III фазы – микафунгин vs. липосомальный амфотерицин В (ЛАмВ): дизайн исследования



*2.0 мг/кг/сут у пациентов с массой тела \leq 40 кг.

†Терапия продолжалась как минимум в течение 1 недели после разрешения клинических признаков и симптомов и получения двух последовательных отрицательных культур крови.

‡Максимум 8 недель при хроническом диссеминированном кандидозе, кандидозном остеомиелите или кандидозном эндокардите.

Исследование III фазы – микафунгин vs. ЛАмВ: критерии включения и исключения

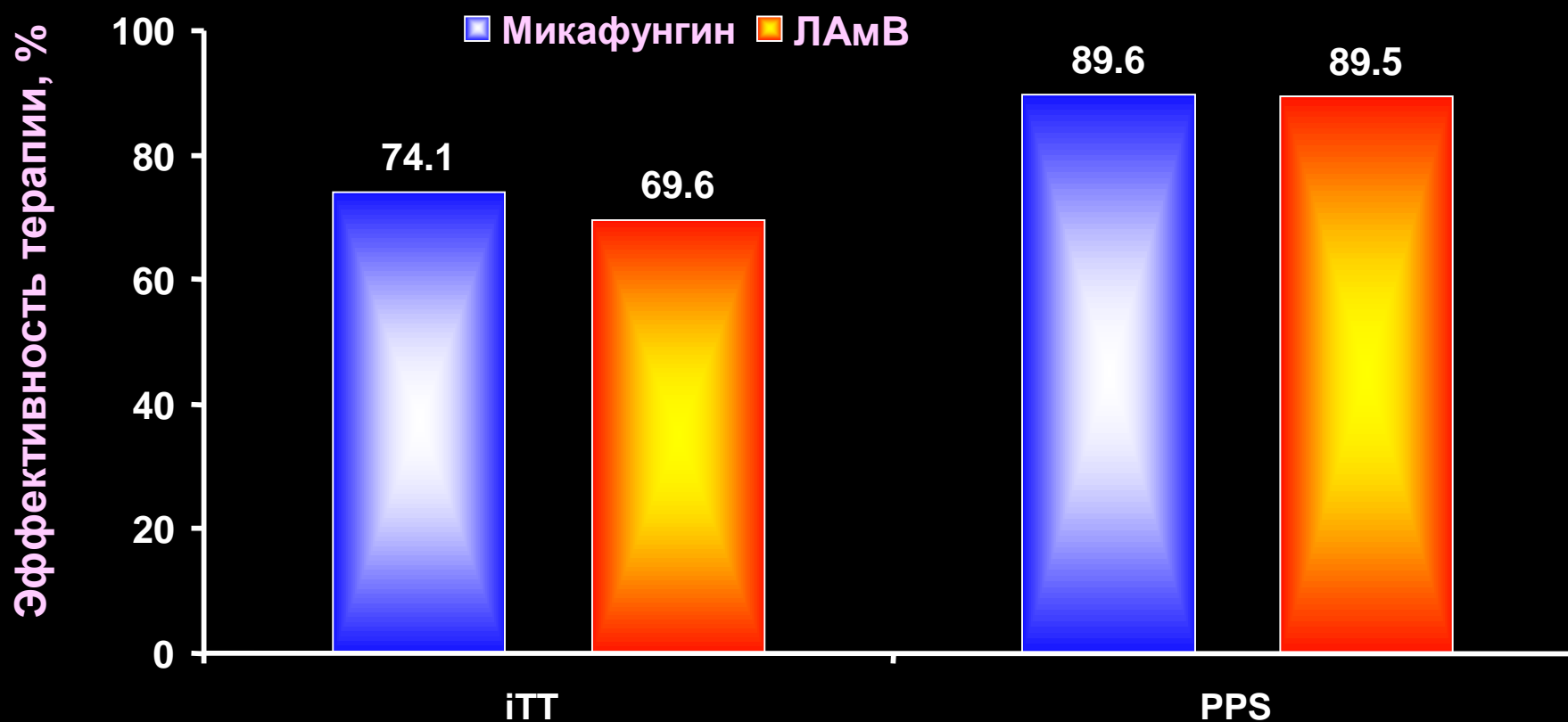
Критерии включения

- ∅ Возраст > 16 лет
- ∅ Клинические признаки системного кандидоза
- ∅ Положительная культура ≤ 4 дней до первой запланированной дозы исследуемого препарата

Критерии исключения

- ∅ Положительные культуры, полученные только из орофарингеальных, эзофагеальных образцов, мочи, мокроты, бронхоальвеолярного лаважа или из катетера
- ∅ ≥ 3 дней системной противогрибковой терапии в течение предыдущей недели (за исключением пациентов с нейтропенией, которым антимикотики назначались для профилактики)
- ∅ Серьезное заболевание печени*

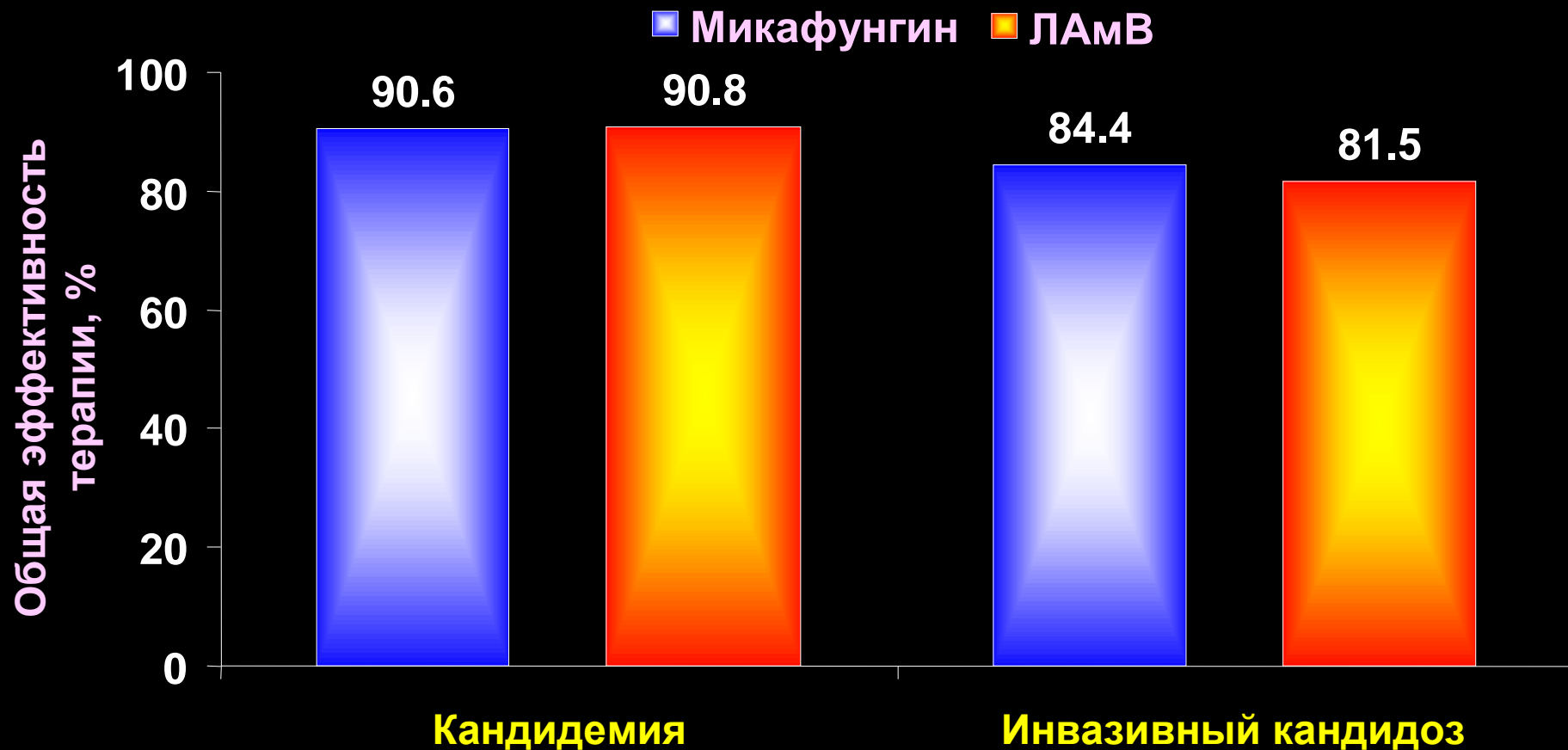
Исследование III фазы – микафунгин vs. ЛАмВ: общая эффективность терапии



Kuse ER, et al. Lancet 2007; 369:1519–27

iTT = модифицированная «intent-to-treat» популяция пациентов;
PPS = «per-protocol» популяция пациентов.

Исследование III фазы – микафунгин vs. ЛАмВ: общая эффективность терапии в зависимости от характера инфекции



Исследование III фазы – микафунгин vs. каспофунгин: дизайн исследования

Пациенты были стратифицированы в зависимости от региона и балла по APACHE II (≤ 20 or > 20)



*Нагрузочная доза 70 мг в День 1.

[†] 8 недель при хроническом диссеминированном кандидозе или кандидозном эндофтальмите; переход на флуконазол был разрешен после 10 дней у пациентов, соответствующих критериям протокола.

[‡] Время от дня введения последней дозы, определяемой протоколом противогрибковой терапии, до финальной оценки.

Исследование III фазы – микафунгин vs. каспофунгин: критерии включения и исключения

Критерии включения

- ∅ Пациенты в возрасте ≥ 18 лет с диагнозом кандидемии или ИК
- ∅ Как минимум одна из следующих характеристик:
 - Лихорадка (температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$)
 - Гипотермия (температура $< 36^{\circ}\text{C}$)
 - Гипотензия (систолическое давление < 90 мм рт. ст. или снижение на > 30 мм рт. ст. от исходного)
 - Локальные признаки и симптомы воспаления и/или радиологические находки, говорящие об инвазивном кандидозе

Критерии исключения

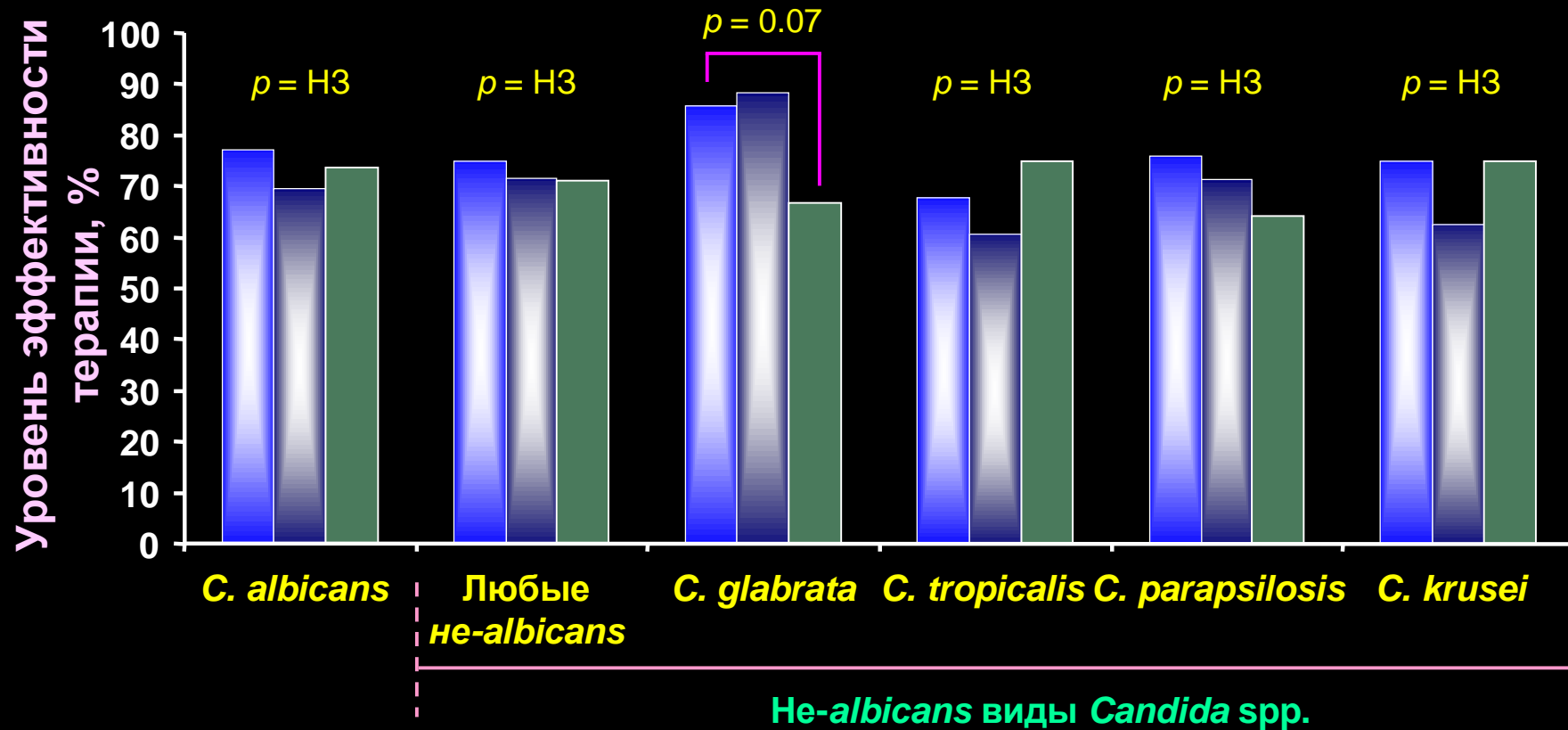
- ∅ Беременность или кормление грудью
- ∅ Заболевания печени (балл по Child-Pugh > 9)
- ∅ Ожидаемая продолжительность жизни < 5 дней
- ∅ Подтвержденные или предполагаемые кандидозный эндокардит, остеомиелит или менингит
- ∅ Сопутствующая терапия циклоспорином
- ∅ Терапия эхинокандинами ≤ 1 месяца до рандомизации
- ∅ Системная противогрибковая терапия данного эпизода инфекции в течение > 48 часов

Исследование III фазы – микафунгин vs. каспофунгин: конечные точки исследования

- ∅ *Первичная:* эффективность терапии, определяемая как достижение клинического и микологического ответа в конце периода двойной слепой фазы (по мнению исследователя).
- ∅ *Вторичная:* вновь возникшие эпизоды и рецидивы системной грибковой инфекции.
- ∅ *Безопасность:* нежелательные явления на фоне терапии и результаты лабораторных тестов.

Исследование III фазы – микафунгин vs. каспофунгин: эффективность терапии в зависимости от вида *Candida* (ИТТ-популяция)

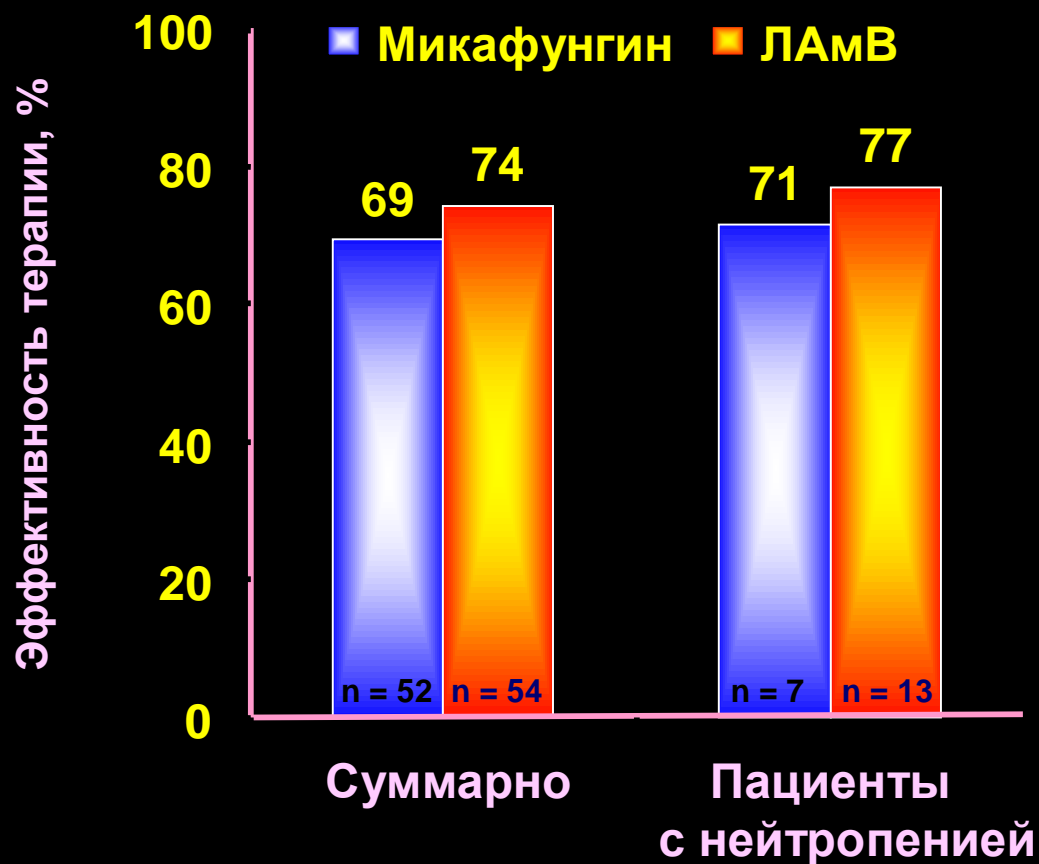
■ Микафунгин 100 мг/сут (n = 191)
 ■ Микафунгин 150 мг/сут (n = 199)
 ■ Каспофунгин 50 мг/сут* (n = 188)



Исследование III фазы в педиатрической подгруппе пациентов – микафунгин vs. ЛАмВ: дизайн исследования

- ∅ Дизайн идентичен исследованию у взрослых
- ∅ Дозирование в зависимости от массы тела (микафунгин: 2 мг/кг/сут.; ЛАмВ: 3 мг/кг/сут)
- ∅ Разрешенное протоколом повышение дозы препаратов:
 - Микафунгин: до 4 мг/кг/сут.
 - ЛАмВ: до 5 мг/кг/сут.
- ∅ В случае нефротоксичности разрешалось снижение дозы ЛАмВ на 50%.

Исследование в педиатрической подгруппе пациентов – микафунгин vs. ЛАмВ: эффективность терапии с учетом наличия нейтропении



Исследование III фазы в педиатрической подгруппе пациентов – микафунгин vs. флуконазол: эффективность



Обобщенные данные по безопасности микафунгина: наиболее частые нежелательные явления

Обобщенный анализ данных по безопасности, полученных в ходе клинических исследований микафунгина у 3,028 пациентов, включая детей

Нежелательное явление	Возрастная группа, пациенты, %			
	Всего n = 3,028	Взрослые, кроме пожилых (16-64 лет) n = 2,345	Взрослые, пожилые (≥ 65 лет) n = 387	Дети (< 16 лет) n = 296
Гипокалиемиа	2.1	1.9	2.3	3.0
Флебит	2.5	2.8	1.8	1.0
Диарея	2.0	2.2	1.6	1.0
Рвота	2.5	2.6	2.3	1.4
Тошнота	2.8	3.1	2.1	1.0
Лихорадка	2.1	2.2	2.1	1.4
Повышение АСТ	2.3	2.7	0.5	2.0
Повышение АЛТ	2.0	2.1	0.8	3.0
Повышение ЩФ крови	2.7	2.8	2.6	2.0

ЩФ: щелочная фосфатаза; АЛТ: аланинаминотрансфераза; АСТ: аспаратаминотрансфераза

Сравнительный анализ нежелательных реакций, выявлявшихся с частотой $\geq 3\%$: исследования III фазы

Пациенты, %									
	Инвазивный кандидоз		Инвазивный кандидоз			Профилактика		Кандидоз пищевода	
	МИКА	ЛАмВ	МИКА	КАСП	МИКА	ФЛУ	МИКА	ФЛУ	
Группа терапии	МИКА	ЛАмВ	МИКА	КАСП	МИКА	ФЛУ	МИКА	ФЛУ	
Суточная доза	100 мг	3 мг/кг	100 мг	150 мг	50 мг [†]	50 мг	400 мг	150 мг	200 мг
Пациенты, n	316	321	200	202	193	425	457	260	258
Гипокалиемия	6.6*	11.8	2.0	2.5	1.6	1.9	1.8	0.4	0.4
Флебит	0.9	1.9	0	0	1.0	0	0	4.2	2.3
Диарея	1.6	0.9	1.5	0.5	1.0	2.9	3.1	0.4	0.4
Тошнота	3.8	3.4	1.0	0.5	2.6	2.4	2.6	2.3	2.7
Рвота	3.2	4.0	1.5	1.0	1.6	1.6	1.1	1.2	1.6
Сыпь	0.6	1.2	1.0	1.5	2.6	1.4	0.9	3.1	1.9
Лихорадка	7.3*	12.1	1.0	0	0.5	0.9	1.1	1.9	0.4
Озноб	0.6*	5.9	0.5	1.0	0.5	0.2	1.1	2.3*	0
Повышение креатинина	1.9*	5.3	0	0	0	0.2	0.7	0	0
Инфузионные реакции	16.5*	27.1	2.5	0*	2.6	0.5	0.9	3.5	3.1

КАСП: каспofунгин; ФЛУ: флуконазол; МИКА: микафунгин; ЛАмВ: липосомальный амфотерицин В
 * $p < 0.05$, тест Фишера.
[†] Нагрузочная доза 70 мг/сут в День 1 и 50 мг в последующем.

Изменения функциональных печеночных тестов

Данные представлены в процентах и объединяют показатели для взрослых и детей

Нозология	Инвазивный кандидоз		Инвазивный кандидоз		Кандидоз пищевода		Профилактика	
	МИКА	КАСП	МИКА	ЛАМВ	МИКА	ФЛУ	МИКА	ФЛУ
Группа терапии	МИКА	КАСП	МИКА	ЛАМВ	МИКА	ФЛУ	МИКА	ФЛУ
Суточная доза	100 мг	70/50 мг	100 мг	3 мг/кг	150 мг	200 мг	50 мг	400 мг
Пациенты, n	200	193	316	321	260	258	425	457
Нежелательное явление								
ØПовышение АСТ	0.5	0.5	2.2	0.9	0.8	1.6	0.7	2.0
ØПовышение АЛТ	0.5	1.6	1.6	0.3	0.4	1.9	0.9	2.0
ØПовышение ЩФ	3.5	2.6	1.9	0.9	1.5	1.2	0	0.4
ØПовышение билирубина	0	0	2.5	2.8	0	0	3.3	3.1

КАСП: каспофунгин; ФЛУ: флуконазол; МИКА: микафунгин; ЛАМВ: липосомальный амфотерицин В;
 ЩФ: щелочная фосфатаза; АСТ: аспартат аминотрансфераза; АЛТ: аланин аминотрансфераза.

Сводные данные о частоте нежелательных явлений* при применении микафунгина у детей (n = 296)

Нежелательное явление	Совокупная частота, n (%)
Гипокалиемиа	9 (3.0)
Повышение АЛТ	9 (3.0)
Гипертензия	6 (2.0)
Гипербилирубинемия	6 (2.0)
Повышение АСТ	6 (2.0)
Отклонение в ФПТ	6 (2.0)
Повышение ЩФ крови	6 (2.0)

*Совокупная частота $\geq 2\%$.

Исследования лекарственных взаимодействий микафунгина *in vivo* у здоровых добровольцев

Препарат	Класс	Влияние микафунгина на метаболизм совместно назначаемого препарата	Влияние совместно назначаемого препарата на метаболизм микафунгина
Микофенолат мофетил ¹ Циклоспорин ¹	Иммуносупрессант	Нет (микафунгин не влияет на метаболизм данных препаратов)	Нет (на метаболизм микафунгина перечисленные препараты не оказывают влияния)
Преднизолон ¹	Кортикостероид		
Ритонавир ¹	Противовирусные		
Рифампицин ¹	Антибактериальные		
Амфотерицин В ³ Вориконазол ⁴ Флуконазол ¹	Противогрибковые		
Нифедипин ¹	Блокатор кальциевых каналов	При совместном назначении с микафунгином: ⊘ контроль токсичности ⊘ снижение дозы (при необходимости)	
Сиролимус ¹	Иммуносупрессант		
Итраконазол ⁵	Противогрибковые		

1. MYCAMINE® (micafungin sodium) for injection Summary of Product Characteristics. Astellas Pharma Europe Ltd., April 2008;
2. Hebert MF, et al. J Clin Pharmacol 2005; 45:1018–24;
3. Undre N, et al. 17th ECCMID. Munich, Germany, 31 Mar – 3 Apr 2007; Poster P-971;
4. Keirns J, et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:787–90;
5. Undre N, et al. 17th ECCMID. Munich, Germany, 31 Mar – 3 Apr 2007; Poster P-970

Рекомендации по дозированию микафунгина: взрослые, подростки старше 16 лет и пожилые пациенты

Показание	Дозы	
	Масса тела > 40 кг	Масса тела ≤ 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/сут*	2 мг/кг/сут*
Лечение кандидоза пищевода	150 мг/сут	3 мг/кг/сут
Профилактика кандидоза	50 мг/сут	1 мг/кг/сут

* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/сут у пациентов с массой тела > 40 кг или до 4 мг/кг/сут у пациентов ≤ 40 кг.

Рекомендации по дозированию микафунгина: дети (включая новорожденных) и подростки в возрасте до 16 лет

- ∅ Микафунгин является единственным эхинокандином, разрешенным для применения у детей до 3-х месячного возраста, включая новорожденных.
- ∅ Эффективность микафунгина у детей с системным кандидозом подтверждена в клинических исследованиях.
 - Микафунгин был сравним по эффективности с ЛАМВ как у пациентов с нейтропенией, так и без нее.
 - Микафунгин эффективен в отношении как *C. albicans*, так и не-*albicans* видов грибов рода *Candida*.
- ∅ Микафунгин также эффективен в качестве средства профилактики инвазивных грибковых инфекций у детей с ТКСК.

Рекомендации по дозированию микафунгина: дети (включая новорожденных) и подростки в возрасте до 16 лет

Показание	Доза	
	Масса тела > 40 кг	Масса тела ≤ 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/сут*	2 мг/кг/сут*
Профилактика кандидоза	50 мг/сут	1 мг/кг/сут

* * При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/сут у пациентов с массой тела > 40 кг или до 4 мг/кг/сут у пациентов ≤ 40 кг.

Продолжительность терапии

∅ *Инвазивный кандидоз:*

- Микафунгин должен применяться минимум в течение 14 дней;
- лечение следует продолжать в течение как минимум 1 недели после разрешения клинических признаков и симптомов и получения двух последовательных отрицательных результатов исследования гемокультуры.

∅ *Кандидоз пищевода:*

- Микафунгин должен применяться как минимум в течение 1 недели после разрешения клинических признаков и симптомов.

∅ *Профилактика кандидоза:*

- Микафунгин должен применяться как минимум в течение 1 недели после восстановления уровня нейтрофилов.

Применение у отдельных групп

- ∅ Нет необходимости в коррекции доз микафунгина у пациентов с учетом
 - ü Возраста
 - ü Пола
 - ü Почечной недостаточности
 - ü Наличия легкой/среднетяжелой печеночной недостаточности¹⁻³
- ∅ Микафунгин не исследовался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому у данной категории больных его применение не рекомендовано³.

1. Groll AH, et al. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; **14**:489–509;

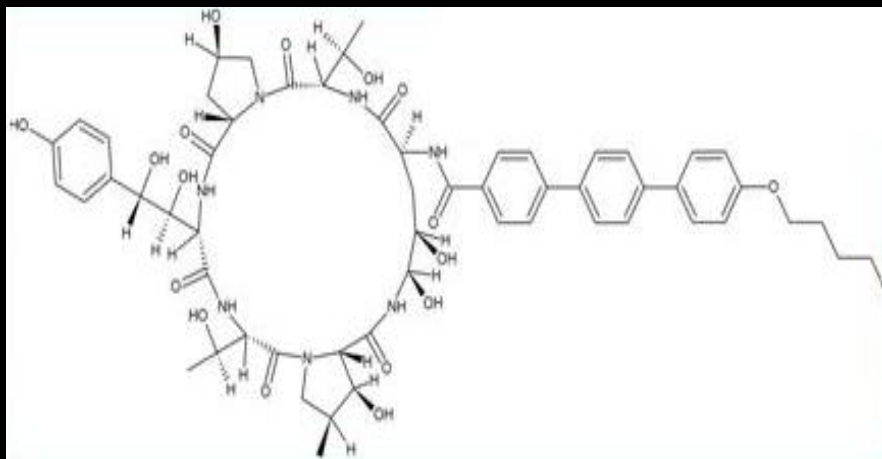
2. Hebert MF, et al. *J Clin Pharmacol* 2005; **45**:1018–24;

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Микамин от 10.11.2009

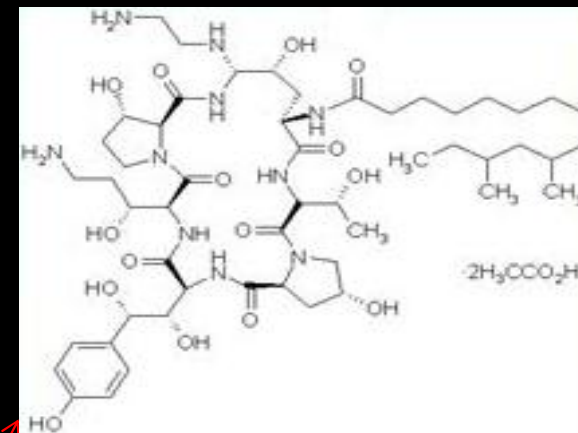
Клиническая эффективность микафунгина: резюме

- ∅ При лечении системного кандидоза микафунгин как минимум так же эффективен, как ЛАмВ и каспофунгин.
 - Хороший ответ на терапию у пациентов с нейтропенией или без нее
 - Сравнимая эффективность при лечении инфекций, вызванных как *Candida albicans*, так и не-*albicans* видами грибов рода *Candida*
 - В сравнении с каспофунгином показал в количественном отношении более высокую эффективность при инфицировании *C. glabrata*
 - Сравним по эффективности с ЛАмВ при лечении кандидемии и инвазивного кандидоза
- ∅ Микафунгин является единственным эхинокандином, разрешенным для терапии инвазивного кандидоза у детей до 3-х месяцев (включая новорожденных)
- ∅ При профилактике инвазивных грибковых инфекций по эффективности превосходит флуконазол
- ∅ Эффективность при кандидозе пищевода сравнима с флуконазолом

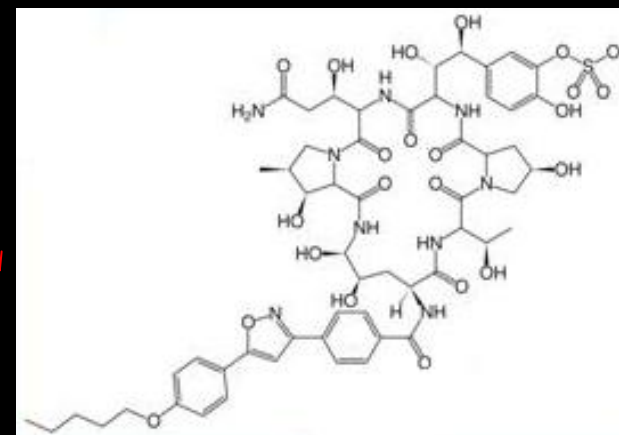
Химическая структура эхинокандинов



Анидулафунгин (Эраксис)



Каспофунгин

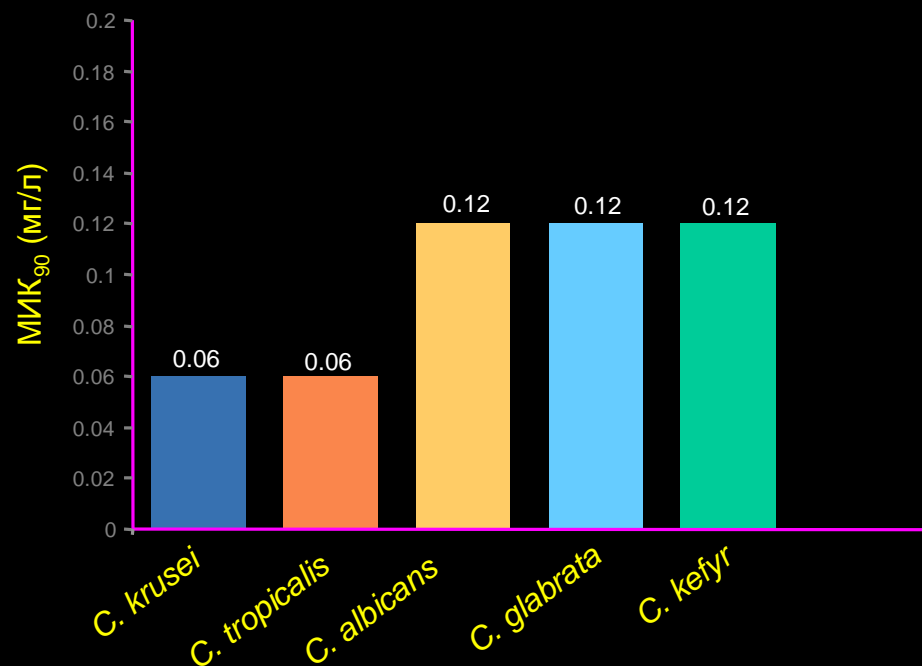


Микафунгин

- Ø Крупные молекулы ($\approx 1,200$ D)
- Ø Амфифильные циклические гексапептиды ядра
- Ø Меняющаяся N-связанная ациловая липидная боковая цепь

Анидулафунгин: широкий спектр действия

- Ø Анидулафунгин обладает широким спектром действия против ряда видов *Candida in vitro*, включая виды, не относящиеся к *C. albicans*, и виды, устойчивые к флуконазолу¹
- Ø Анидулафунгин обладает мощным действием *in vitro* против клинически важного вида *Candida albicans* и видов, не относящихся к *C. albicans*¹

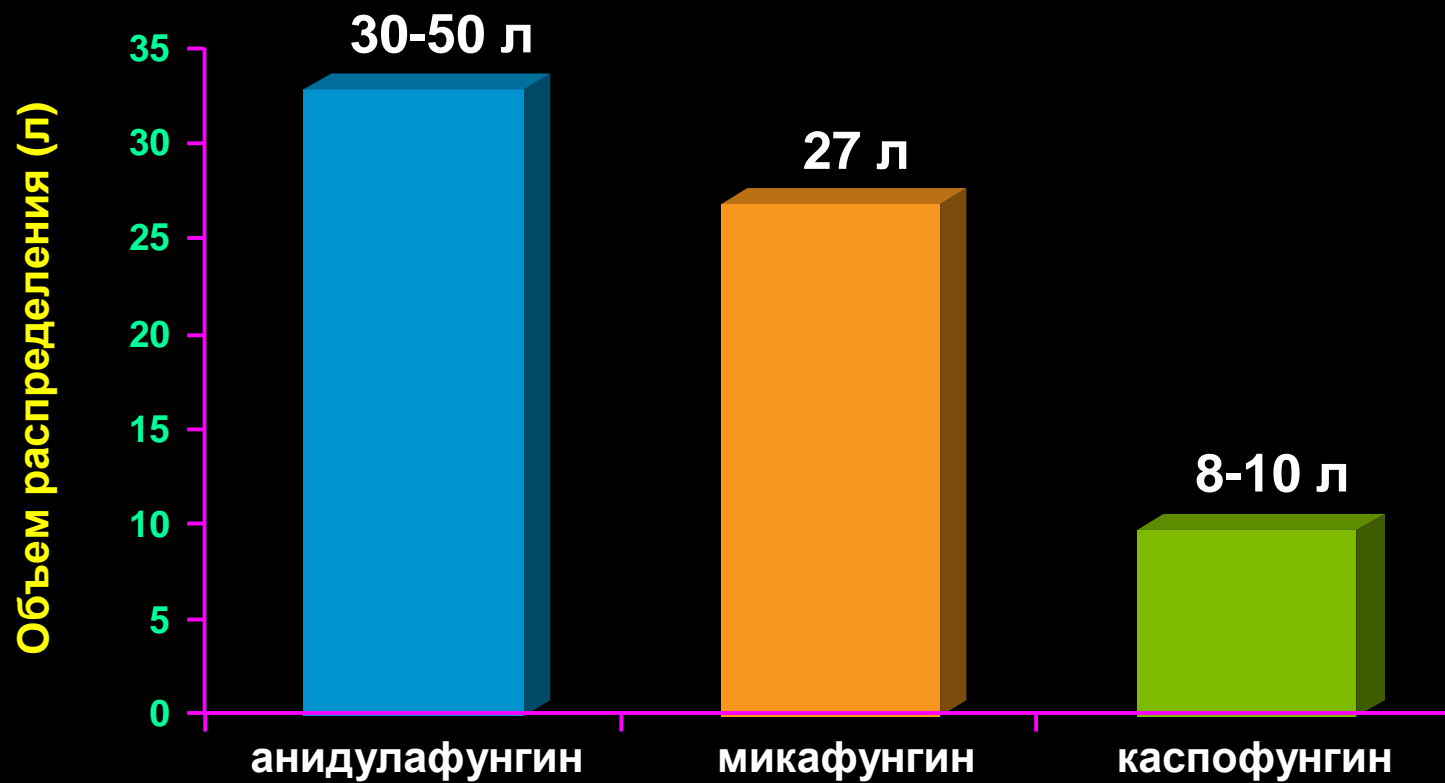


Ø Метод микроразведений в бульоне был применен в соответствии с рекомендациями Института по клиническим и лабораторным стандартам (CLSI) M27-A2, с помощью инкубирования в течение 24 ч и использованием конечной точки МИК-2¹

До настоящего времени не выделено штаммов *Candida spp.* со сниженной чувствительностью к анидулафунгину!!!

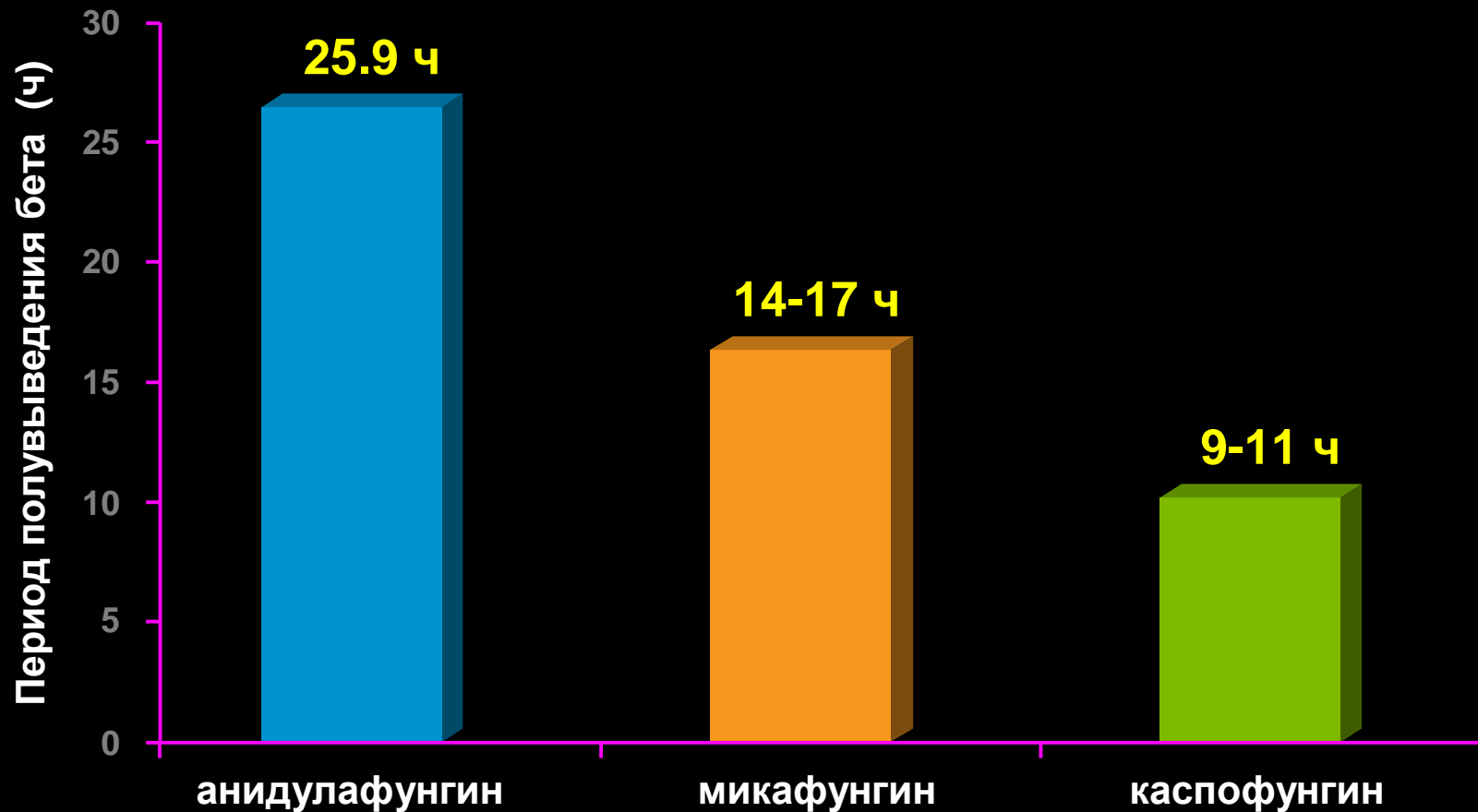
Анидулафунгин

Наибольший объем распределения¹⁻⁵



1. Dowell JA et al. J Clin Pharmacol. 2004;44:590-598.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эраксис,
3. Инструкция по применению препарата Микамин (микафунгин)
4. Инструкция по применению препарата Кансидас (каспофунгин)
5. Stone JA et al. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:815-823.

Анидулафунгин имеет самый длинный период полувыведения

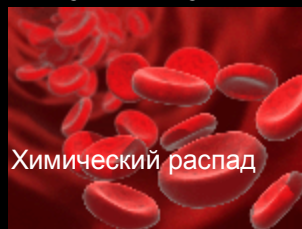


1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эраксис.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Кансидас (канспофунгин)
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Микамин (микафунгин)
4. Dowell JA et al. J Clin Pharmacol. 2004; 44:590-598

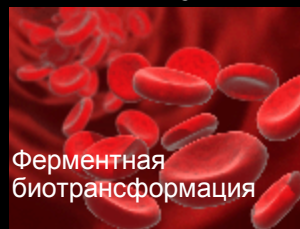
Фармакокинетический профиль: сравнение с другими эхинокандинами

Ø По сравнению с другими эхинокандинами, анидулафунгин обладает уникальным профилем выведения¹⁻⁵

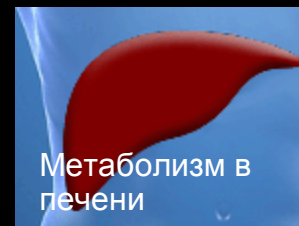
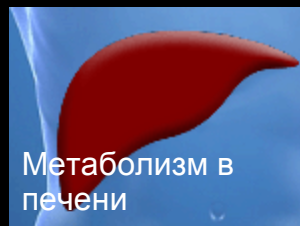
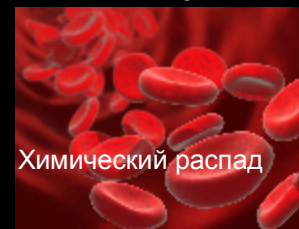
анидулафунгин



микафунгин

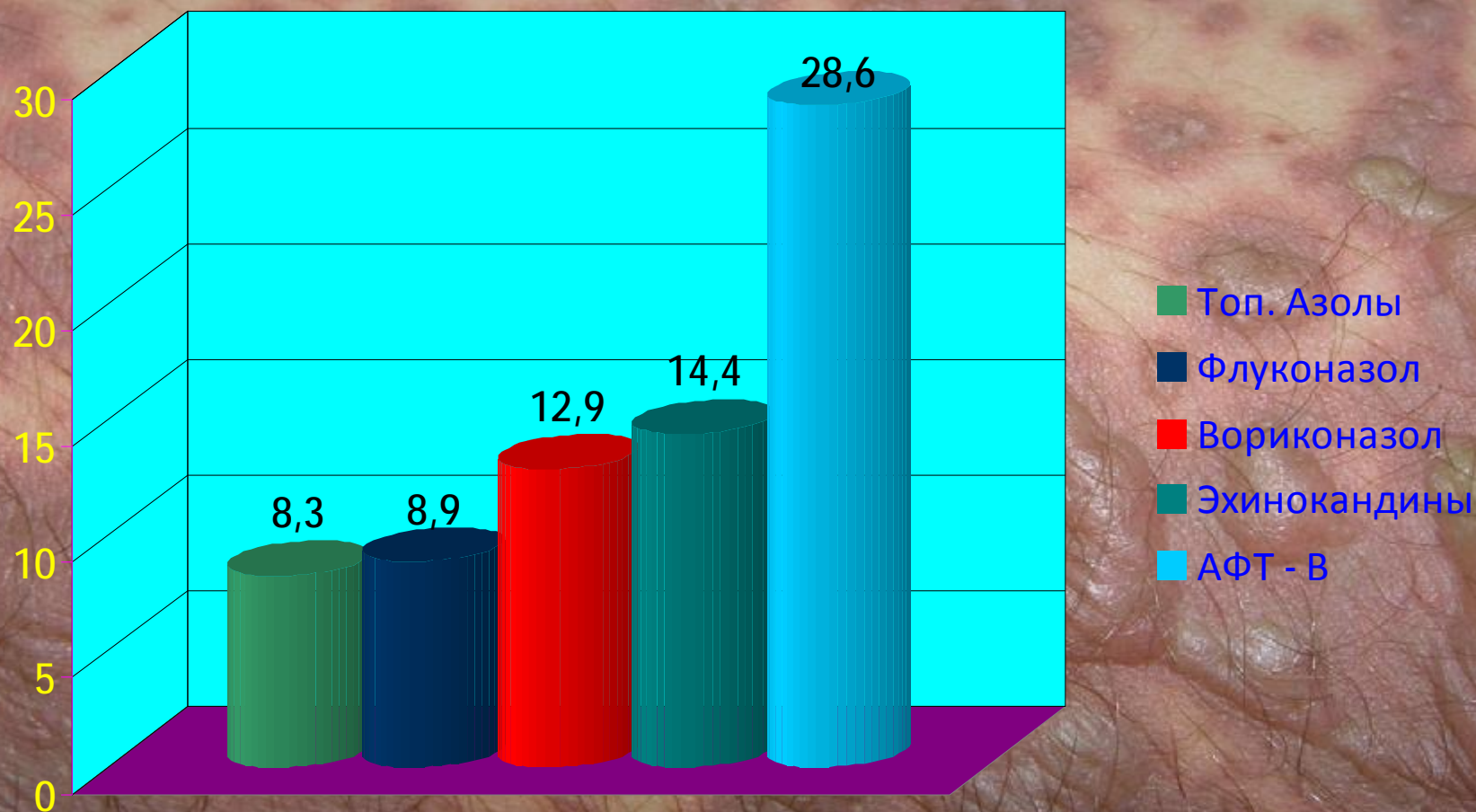


каспофунгин



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эраксис,
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Кансидас (каспофунгин)
3. Инструкция по применению препарата Микамин (микафунгин)
4. Balani SK, et al. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1274-1278.
5. Raasch RH. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2:499-508

Частота осложнений при использовании антимикотиков



Возбудители сепсиса

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

MEDICAL PROGRESS

The Pathophysiology and Treatment of Sepsis

Richard S. Hotchkiss, M.D., and Irene E. Karl, Ph.D.

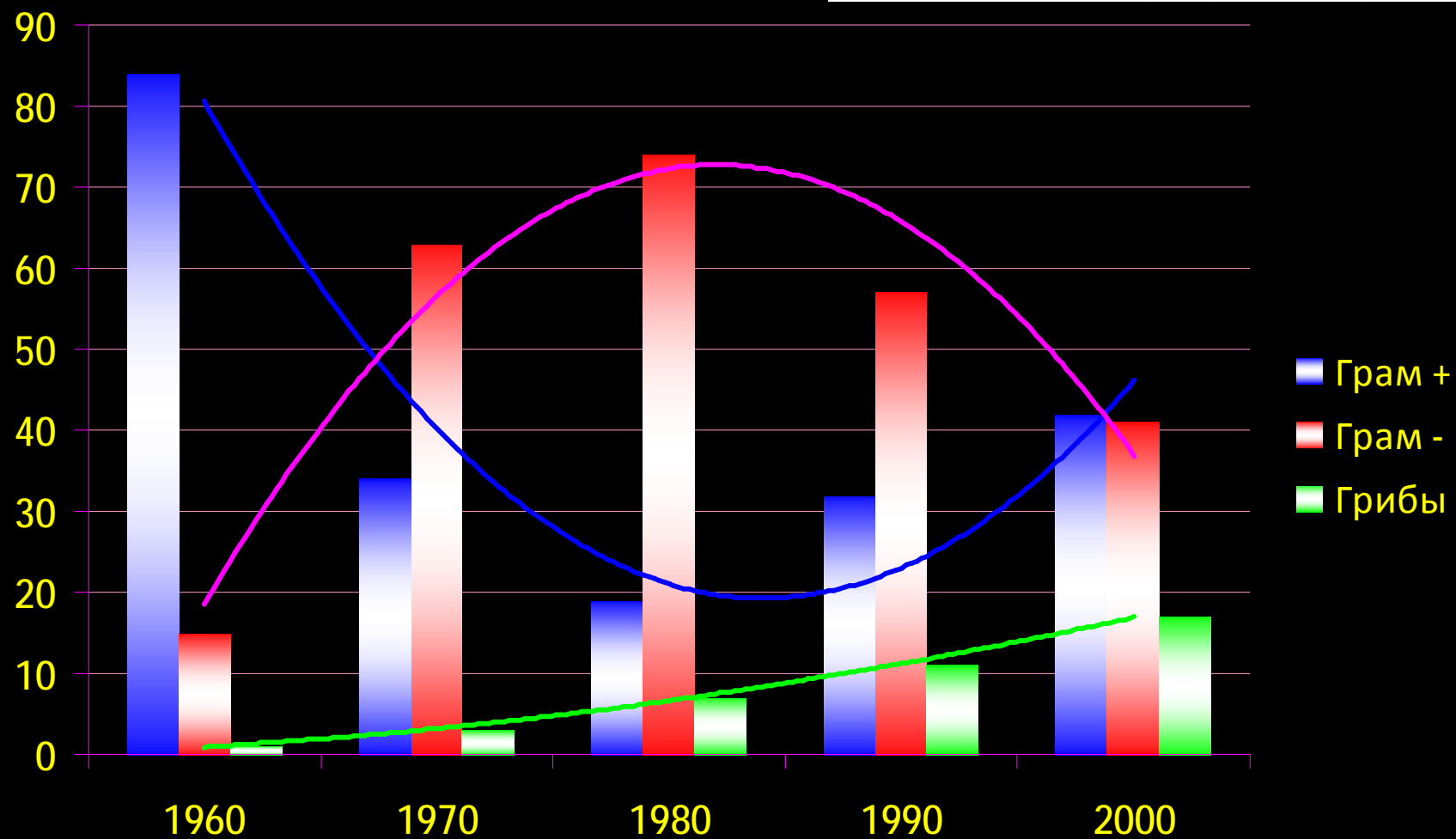
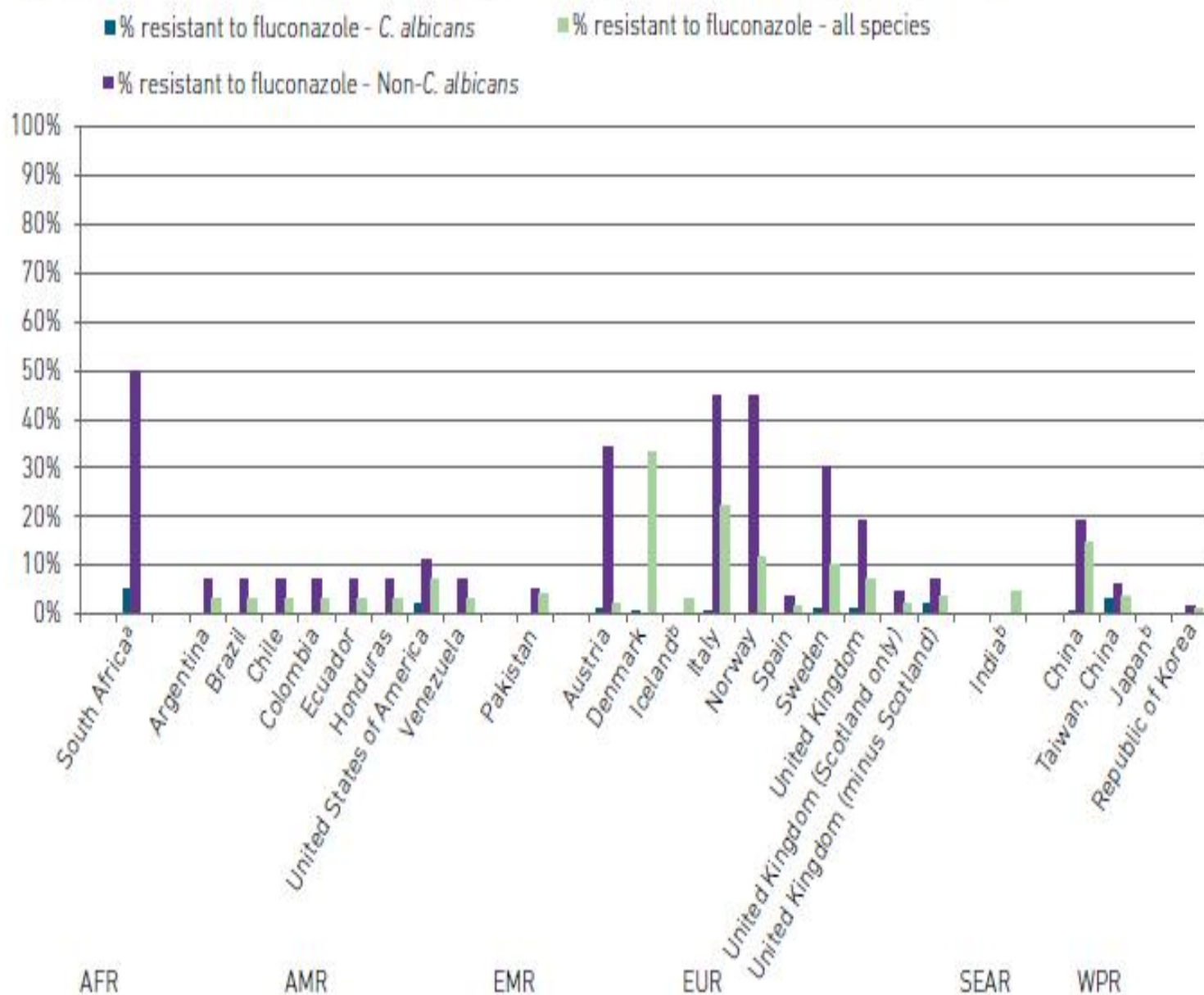


Figure 21 Fluconazole drug resistance, by *Candida*, species and country (12, 37, 39-45)



AFR, African Region; AMR/PAHO, Region of the Americas/Pan American Health Organization; EMR, Eastern Mediterranean Region; EUR, European Region; SEAR, South-East Asia Region; WPR, Western Pacific Region.

Антифунгальная профилактика

- ❌ Применение антимикотиков для первичной профилактики инвазивного кандидоза показано только пациентам с высоким (не менее 10%) риском возникновения этого осложнения.
- ❌ Установлено, что частоту инвазивного кандидоза снижает профилактическое применение только системных антимикотиков (например, флуконазола) в адекватных дозах, а назначение неабсорбируемых пероральных полиенов (нистатина, натамицина, леворина) неэффективно.
- ❌ Профилактическое применение малых доз флуконазола, а также антифунгальная профилактика в группах больных с низким риском инвазивного кандидоза *не только бесполезны, но и вредны, поскольку приводят к НПР и лекарственным взаимодействиям, способствуют селекции резистентных к противогрибковым препаратам штаммов Candida spp., а также увеличивают стоимость лечения.*
- ❌ Кроме применения антимикотиков важными условиями снижения частоты инвазивного кандидоза являются строгое соблюдение правил асептики, в том числе тщательное мытье рук; оптимальный уход за сосудистыми и мочевыми катетерами, а также адекватное применение антибактериальных препаратов.
- ❌ Первичная профилактика поверхностного кандидоза (полости рта, пищевода и др.) не показана.



Антифунгальная профилактика после хирургических операций

Показания к проведению профилактики:

- ∅ повторная перфорация ЖКТ;
- ∅ инфицированный панкреонекроз;
- ∅ наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза (в/в катетер, применение антибиотиков широкого спектра действия, панкреатит, гемодиализ, парентеральное питание, применение системных стероидов в течение трех- дней до ОРИТ, применение иммуносупрессоров в течение семи дней до ОРИТ) в сочетании с распространенной (два и более несвязанных локусов) поверхностной колонизацией *Candida spp.*
- ∅ пребывание в ОРИТ более трех дней, наличие трех факторов риска инвазивного кандидоза (в/в катетер, проведение ИВЛ, применение антибиотиков широкого спектра действия более трех дней) в сочетании с одним из следующих факторов риска: абдоминальная хирургия,
- ∅ парентеральное питание, гемодиализ, панкреатит, применение системных стероидов в течение трех дней до ОРИТ, применение иммуносупрессоров в течение семи дней до ОРИТ.

Выбор противогрибкового препарата:

- ∅ флуконазол в/в или п/о 400 мг/сут – до стойкой стабилизации состояния больного (С).



Эмпирическая противогрибковая терапия при высоком риске развития инвазивного кандидоза у пациентов без нейтропении

Показания к терапии

I. Сочетание следующих признаков:

- ∅ 1. Лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4–6 сут, резистентная к адекватной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия.
- ∅ 2. Распространенная (от двух локализаций) колонизация *Candida spp.*
- ∅ 3. Наличие двух и более факторов риска развития инвазивного кандидоза (в/в катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, применение ГКС или иммуносупрессантов).

II. Сочетание следующих признаков:

- ∅ 1. Лечение в ОРИТ более четырех дней.
- ∅ 2. Наличие **трех** факторов риска:
 - ü $t > 38\text{ °C}$ или $< 36\text{ °C}$, или гипотензия, или лейкоцитоз;
 - ü отсутствие или лечение других инфекций;
 - ü ЦВК, ИВЛ и применение антибиотиков в 1–3-й день в ОРИТ.
- ∅ 3. В сочетании с **одним** из факторов:
 - ü хирургическое вмешательство в течение недели до ОРИТ;
 - ü панкреатит в течение недели до ОРИТ;
 - ü ГКС или иммуносупрессоры в течение недели до ОРИТ;
 - ü полное парентеральное питание в 1–3-й день в ОРИТ;
 - ü гемодиализ в 1–3-й день в ОРИТ.

Эмпирическая противогрибковая терапия при высоком риске развития инвазивного кандидоза у пациентов без нейтропении

Выбор противогрибковых препаратов:

Препараты выбора:

- ∅ Если состояние больного тяжелое или среднетяжелости – назначают эхинокандины (каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут в/в) (С);
- ∅ Если состояние стабильное и азольные антимикотики не назначали профилактически флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут – если состояние больного стабильное и азолы не применяли профилактически (С).

Альтернативные препараты:

- ∅ амфотерицин В в/в 0,6–0,7 мг/кг/сут (С).



Эмпирическая антифунгальная терапия у больных с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией

Показания к проведению терапии:

- ∅ Сочетание следующих признаков:
- ∅ агранулоцитоз (число палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$);
- ∅ лихорадка неясной этиологии, резистентная к адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия, продолжительностью более 3–5 сут.

Выбор противогрибковых препаратов:

Препарат выбора:

- ∅ Эхинокандины каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут в/в (А).

Альтернативные препараты:

- ∅ вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема – если азола не применяли профилактически (В);
- ∅ амфотерицин В в/в 0,6–0,7 мг/кг/сут (В);
- ∅ флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут – если азола не применяли профилактически, только при отсутствии клинических и рентгенологических признаков инфекции, которая может быть обусловлена мицелиальными возбудителями, например пневмонии или синусита (В);
- ∅ липидный комплекс амфотерицина В 3 мг/кг/сут (С).

Распространенность различных видов *Candida* в зависимости от фонового состояния и особенностей пациентов

Категория (n)	Виды <i>Candida</i>			
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>
Фоновое состояние				
Хирургия (933)	58.0	16.3	12.6	6.1
ОРИТ (839)	60.5	11.9	12.9	6.1
Солидная опухоль (471)	58.0	15.9	10.6	8.3
Онкогематология (257)	34.6*	9.7	14.8	17.9*
Глубокая недоношенность (125)	60.8	4.8*	28.8*	2.4
ВИЧ-инфекция (63)	65.1	9.5	6.3	6.3
Возрастная группа				
< 1 года (158)	59.6	3.1*	27.9*	3.1
1–19 лет (144)	47.9	3.6*	32.9*	5.7
20–69 лет (1,189)	57.1	14.0	11.2	8.3
≥ 70 лет (590)	60.0	19.3*	6.9*	7.1
Общая популяция	56.4	13.6	13.3	7.2

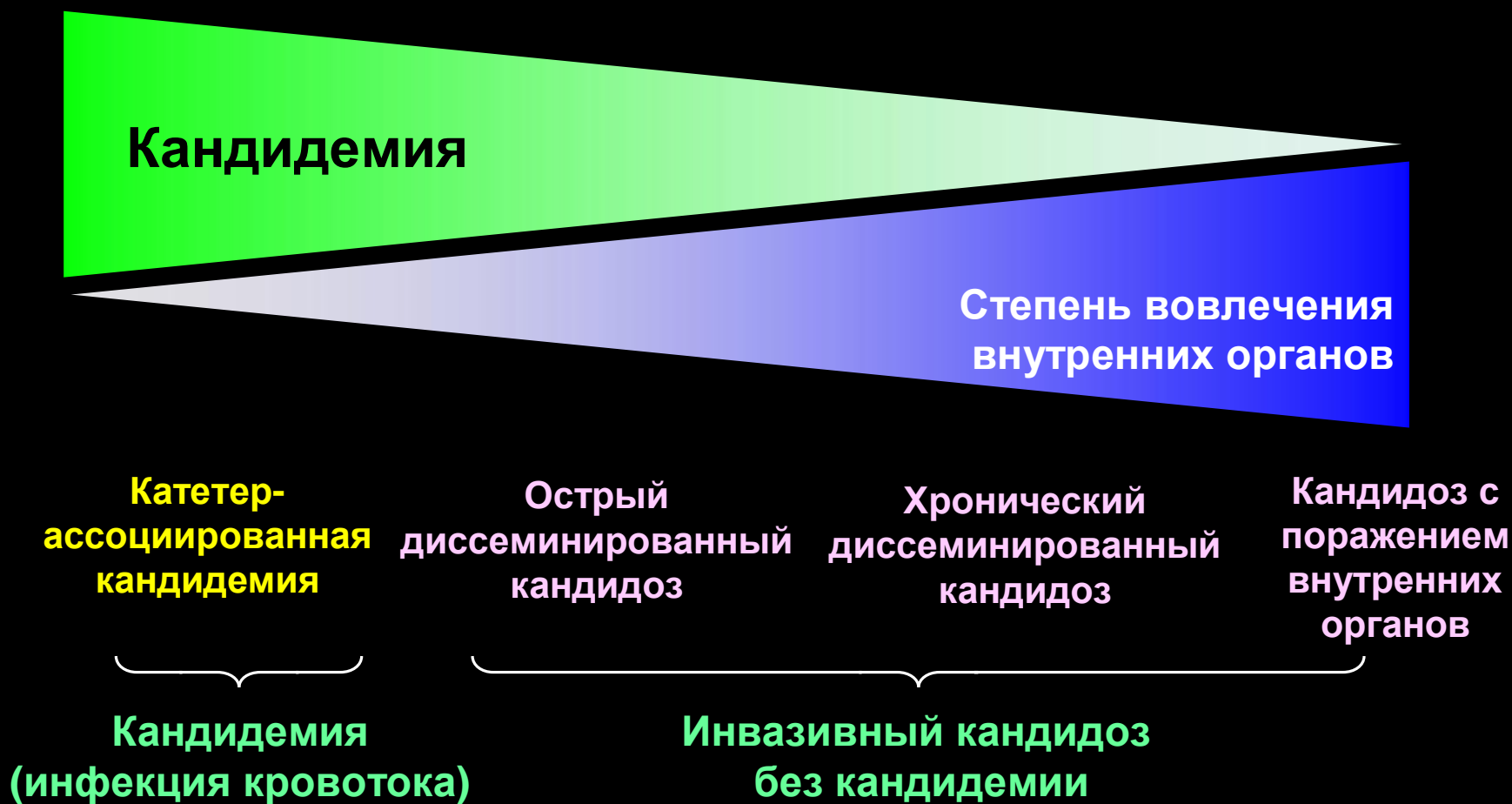
Летальность в зависимости от возбудителя, фонового заболевания и возраста

Параметр	Кол-во эпизодов	Смертность (%)	Значение <i>p</i>
Возбудитель			
<i>C. albicans</i>	1,090	38.5	0.65
<i>C. glabrata</i>	269	45.0	0.02
<i>C. parapsilosis</i>	263	25.9	< 0.001
<i>C. tropicalis</i>	140	41.1	0.42
Фоновое состояние			
Хирургия	892	35.3	0.26
ОРИТ	791	42.4	0.02
Солидная опухоль	442	49.2	< 0.001
Онкогематология	247	44.9	0.03
ВИЧ-инфекция	61	23.4	0.03
Недоношенность	123	26.8	0.02
Возрастная группа			
< 1 года	142	26.0	0.006
1–19 лет	148	22.3	< 0.001
20–69 лет	1,096	36.6	0.46
≥ 70 лет	556	47.7	< 0.001
Общая популяция	1,942	37.9	

Постановка диагноза – трудная задача

- ∅ Часто постановка диагноза вызывает затруднение, и диагноз становится известен на поздних стадиях развития инфекции, вызываемой *Candida*^{1,2}
- ∅ Ранние клинические проявления, такие как сепсис, неспецифичны для кандидоза
- ∅ Культуры крови дают положительный результат на наличие *Candida* spp. только у 50% пациентов
- ∅ При анализе культур положительный результат на наличие *Candida* может быть получен только на поздних стадиях развития инфекции
- ∅ В обычной практике редко используются методы серологического тестирования или молекулярного типирования

Классификация системного кандидоза



Рекомендации по терапии пациентов с системным кандидозом: США

Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
Пациенты без нейтропении		
<ul style="list-style-type: none"> ☐ Флуконазол или ☐ <u>Эхинокандины</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ☐ Амфотерицин В (Л) или ☐ Амфотерицин В (Д) или ☐ Вориконазол 	<p>Эхинокандины предпочтительны при среднетяжелом / тяжелом состоянии и предшествующем приеме азолов</p>
Пациенты с нейтропенией		
<ul style="list-style-type: none"> ☐ Амфотерицин В (Л) или ☐ <u>Эхинокандины</u> или ☐ Вориконазол 	<ul style="list-style-type: none"> ☐ Амфотерицин В (Л) или ☐ Итраконазол 	

Алгоритм лечения кандидемии ESCMID 2011

Эхинокандин

не менее
10 дней

Широкий спектр активности, фунгицидное действие,
клиническая эффективность, безопасность

Ежедневно посев крови до 2х (-)
Эхокардиография
Исследование глазного дна



Идентификация, чувствительность,
клиническое улучшение

Азол

Флуконазол
Вориконазол (табл)

не
менее
14 дней

Тактика по в/в катетерам при кандидемии ESCMID 2011

∅ Удаление венозного катетера

A II

Если катетер невозможно удалить, то

∅ Предпочтение в назначении эхинокандина или липосомального амфотерицина

B II

∅ Назначение азола или обычного амфотерицина B (не рекомендовано)

D II

Лечение инвазивного аспергиллеза

Выбор противогрибковых препаратов:

Препарат выбора:

- Ø вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (А); у детей (2–12 лет): в/в – 7 мг/кг 2 раза в сутки; внутрь: 0,2 г 2 раза в сутки.

Альтернативные препараты:

- Ø Эхинокандины каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут (В);
- Ø Липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/сут (В);
- Ø Позаконазол п/о 800 мг/сут (В);
- Ø Аамфотерицин В в/в 1–1,5 мг/кг/сут – при непереносимости или недоступности других антимикотиков (А).

Комбинированная терапия – при неэффективности стартовой терапии вориконазолом:

- Ø Эхинокандины в сочетании с вориконазолом или липидным комплексом амфотерицина В (С).

Лечение кандидемии ЕССМID 2011

∅ Критерии отмены антимикотиков (наличие всех факторов)

ü 14 дней после последней (+) гемокультуры

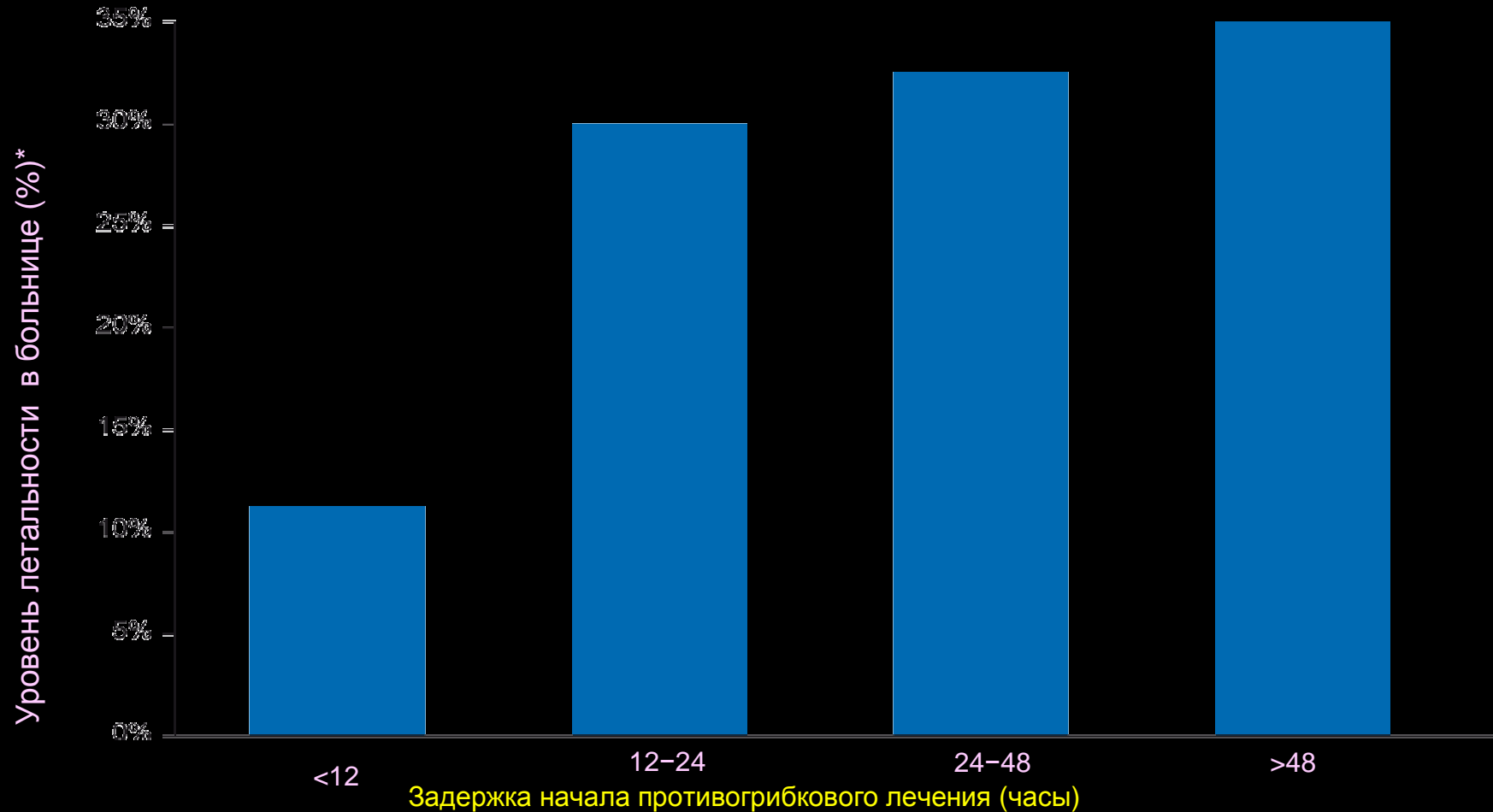
ü Регрессия всех симптомов

ü Разрешение нейтропении

∅ После восстановления нейтрофилов исключить диссеминацию (офтальмоскопия, исследование печени, селезенки – УЗИ, КТ, МРТ (хр. дис кандидоз))

Важность своевременного лечения

Ø Более позднее начало лечения увеличивает летальность из-за нозокомиальных инфекций, вызываемых *Candida* ¹



Ретроспективное исследование в когортах, проведенное на базе клиники Барнес-Джуиш (Barnes-Jewish) (200 мест), Вашингтон. Анализ данных 157 пациентов из разных отделений за период 2001–2004 гг.

*Летальность (%) как следствие более позднего начала противогрибковой терапии ¹

Тактика по в/в катетерам при кандидемии ESCMID 2011

Ø Удаление венозного катетера

A II

Если катетер невозможно удалить, то

Ø Предпочтение в назначении эхинокандина или липосомального амфотерицина

B II

Ø Назначение азола или обычного амфотерицина B (не рекомендовано)

D II

Лечение кандидемии ЕССМID 2011

Ø Критерии отмены антимикотиков (наличие всех факторов)

ü 14 дней после последней (+) гемокультуры

ü Регрессия всех симптомов

ü Разрешение нейтропении

Ø После восстановления нейтрофилов исключить диссеминацию (офтальмоскопия, исследование печени, селезенки – УЗИ, КТ, МРТ (хр. дис кандидоз))

Аллиламины

К аллиламинам, являющимся синтетическими антимикотиками, относятся:

- Тербинафин (Ламизил, тербизил, экзифин), применяемый внутрь и местно;
- Нафтифин предназначенный для местного использования.

Обладают как фунгистатическим, так и фунгицидным эффектом.

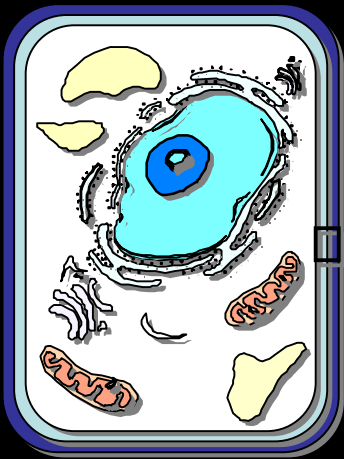
Аллиламины

Механизм действия

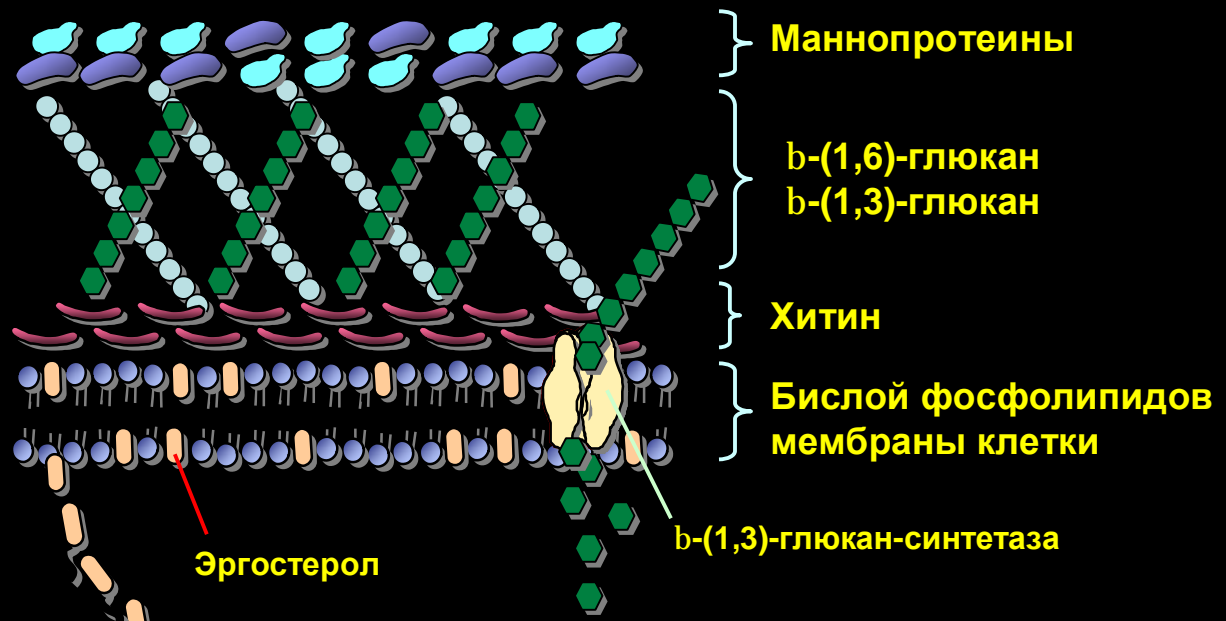
- ü Аллиламины синтетические фунгицидные агенты, являющиеся ингибиторами фермента скваленоэпоксидазы, который вместе со скваленциклазой переводит сквален в ланостерол.
- ü В стенке гриба, если сквален не переходит в ланостерол, конверсия ланостерола в эргостерол блокируется.
- ü В результате истощения эргостерола повреждается клеточная мембрана гриба.

Строение грибковой клетки

Грибковая
клетка



Клеточная мембрана и
клеточная стенка



Маннопротеины

β -(1,6)-глюкан
 β -(1,3)-глюкан

Хитин

Бислой фосфолипидов
мембраны клетки

Эргостерол

β -(1,3)-глюкан-синтетаза

Синтез
эргостерола

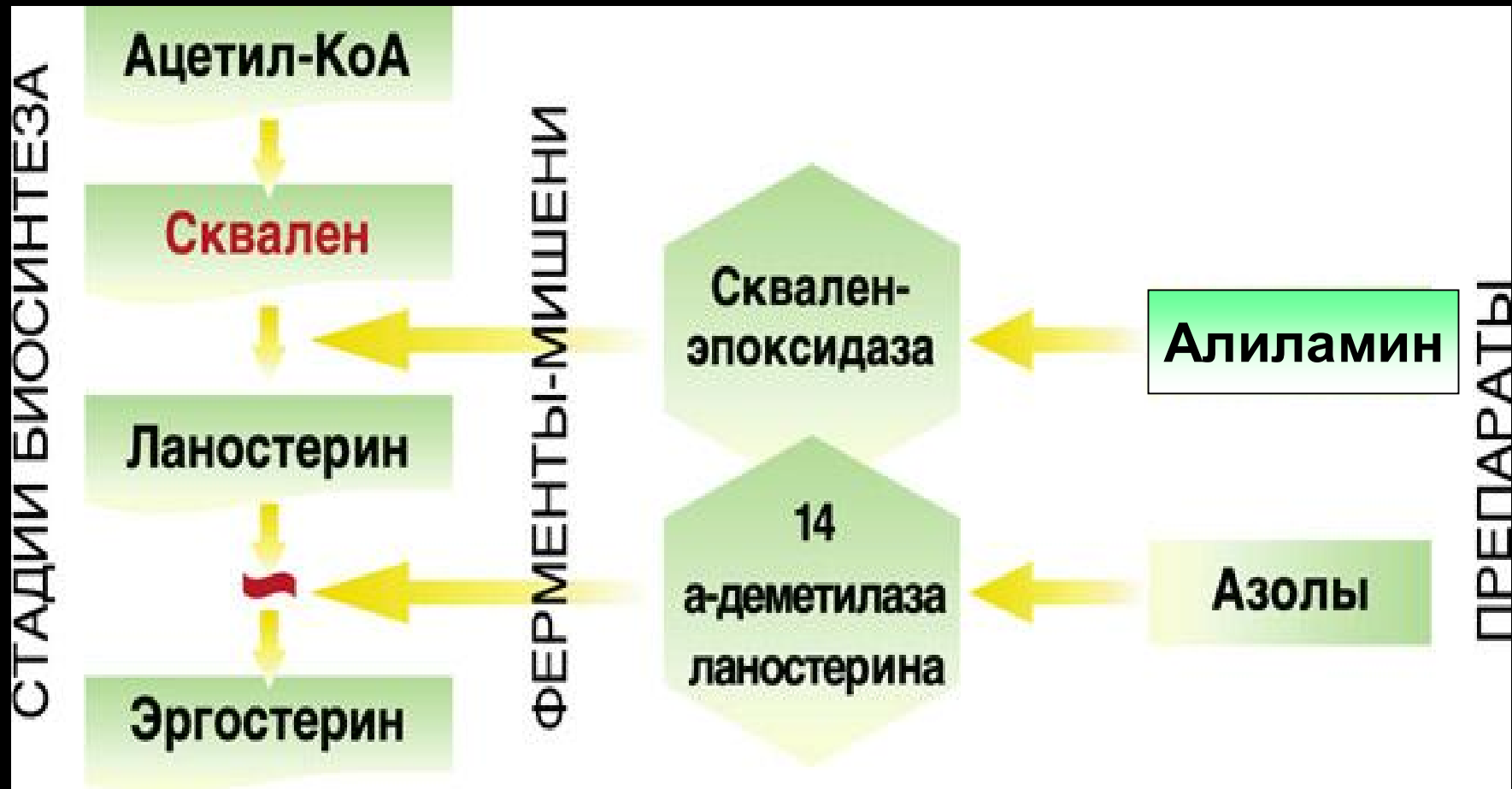
Сквален

РНК/ДНК синтез



Мишени антимикотиков

Стадии биосинтеза эргостерина и ферменты-мишени, на которые действуют антимикотики.



Чувствительность грибов к антимикотическим препаратам системного действия

Грибы	Амф - В	Кетоконазол	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Каспофунгин	Тербинафин
C.albicans	++	++	++	++	++	++	+
C.tropicalis	++	++	++	++	++	++	+
C.parapsilosis	++	++	++	++	++	+	+
C.glabrata	+	+	0	+	++	++	+
C.krusei	+	+	0	+	++	+	+
C.lusitaniae	0	+	++	+	++	+	+

Чувствительность грибов к антимикотическим препаратам системного действия

Грибы	Амф - В	Кетоконазол	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Каспофунгин	Тербинафин
Aspergillus spp.	++	0	0	+	++	++	+
Cryptococcus neoformans	++	+	++	+	+	0	+
Histoplasma capsulatum	++	+	+	+	+	+	+
M. furfur	+	+	+	+	+	+	++?!
Возбудители мукормикоза	+	+	+	+	0	+	+
Возбудители бластомикоза	++	+	+	+	+	+	+
Дерматомицеты	0	+	+	+	+	0	++

Аллиламины

Спектр активности

ü К ним чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), *M.furfur*, кандиды, аспергиллы, гистоплазмы, бластомицеты, криптококк, споротрикс, возбудители хромомикоза.

Аллиламины

Спектр активности

ü Тербинафин неэффективен при лечении отрубевидного лишая (*M.furfur*), поскольку создаваемые им концентрации в роговом слое не высоки для достаточного лечебного эффекта.

Аллиламины

Показания

- ü Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория (при ограниченном поражении - местно, при распространенном -внутри).
- ü Микоз волосистой части головы (внутри).
- ü Онихомикоз (внутри).
- ü Хромомикоз (внутри).
- ü Кандидоз кожи (местно).
- ü Отрубевидный лишай (местно).

Тербинафин (ламизил)

Фармакокинетика

- ü Тербинафин хорошо всасывается в ЖКТ, причем биодоступность практически не зависит от приема пищи.
- ü Практически полностью (на 99%) связывается с белками плазмы. Обладая высокой липофильностью, тербинафин распределяется во многие ткани.
- ü Диффундируя через кожу, а также выделяясь с секретами сальных и потовых желез, создает высокие концентрации в роговом слое эпидермиса в 75 раз, а в эпидермисе и дерме - в 25 раз превышающие плазменные.
- ü Метаболизируется в печени, выводится почками.
- ü Период полувыведения — 11–17 ч, возрастает при почечной и печеночной недостаточности.

Тербинафин (ламизил)

Фармакокинетика

- ü При местном применении системная абсорбция тербинафина менее 5%, нафтифина — 4–6%.
- ü Препараты создают высокие концентрации в различных слоях кожи, превышающие МПК для основных возбудителей дерматомикозов.
- ü Всосавшаяся порция нафтифина частично метаболизируется в печени, выводится с мочой и с калом.

Аллиламины

Нежелательные реакции

Тербинафин внутрь

- Ø ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, изменения и потеря вкуса.
- Ø ЦНС: головная боль, головокружение.
- Ø Аллергические реакции: сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона.
- Ø Гематологические реакции: нейтропения, панцитопения.
- Ø Печень: повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность.
- Ø Другие: артралгия, миалгия.

Аллиламины

Нежелательные реакции

Тербинафин, нафтифин -местно

∅ Кожа: зуд, жжение, гиперемия, сухость.

Тербинафин (ламизил)

Дозировка

Взрослые

- ü Внутрь - по 0,25 г/сут. в один прием в течение 2-6 недель, при онихомикозах - 1,5-3 месяца. При клиренсе креатинина меньше 50 мл/мин и при тяжелых нарушениях функции печени доза снижается в 2 раза.
- ü Местно - 2 раза в сутки в течение 1- 4 недель.

Дети старше 2 лет

- ü Внутрь:
- ü при массе тела меньше 20 кг - 0,0625 г/сут,
- ü 20 - 40 кг - 0,125 г/сут.,
- ü более 40 кг - 0,25 г/сут. в один прием.

Тербинафин (ламизил)

Формы выпуска

- Таблетки по 0,125 г и 0,25 г;
- Крем, 1%;
- Спрей, 1%;
- Раствор, 1%.

Флуцитозин

- ∅ **5-фторцитозин (флуцитозин, анкотил)** синтетический аналог цитозина был направленно синтезирован в 1957 году для лечения лейкемии, однако в связи с отсутствием цитотоксичности его не использовали для этих целей.
- ∅ **Антифунгальная активность 5-фторцитозина** была открыта позднее и впервые доказана в 1963 г. на экспериментальных моделях кандидоза.

Флуцитозин

∅ 5-фторцитозин подавляет пиримидиновый метаболизм, необходимый для синтеза РНК и белка грибных клеток.

Флуцитозин

Спектр действия

- ü Спектр действия препарата неширок и ограничивается дрожжеподобными грибами (рода *Candida*), *Cryptococcus neoformans*, а также возбудителями хромобластомикоза.
- Ø Однако при хромомикозе флуцитозин является единственно эффективным препаратом.

ФЛУЦИТОЗИН

Фармакокинетика

- ü Препарат выпускается в двух лекарственных формах - для внутривенного и энтерального применения.
- ü Флуцитозин в отличие от полиеновых антибиотиков довольно легко проникает через гематоэнцефалический барьер, и его концентрации в спинномозговой жидкости составляют около 75% от концентраций в плазме, что свидетельствует о возможности использования препарата при грибковом поражении ЦНС.
- ü Препарат выводится с мочой исключительно в неизменном виде.
- ü Период полувыведения составляет приблизительно 6 ч.

Флуцитозин

Побочные эффекты.

- ü Желудочно-кишечные дисфункции в виде тошноты, срыгиваний, однократной рвоты, реже - диареи.
- ü Гепатотоксичность может проявиться повышением активности трансаминаз в сыворотке крови.
- ü Со стороны почек отмечается главным образом нарушение азотовыделительной функции с нарастанием уровня мочевины и креатинина, но может иметь место и протеинурия, что, видимо, обусловлено интерстициальным поражением почек.
- ü Одним из серьезных побочных эффектов, возникающих при лечении флуцитозином, является миелотоксичность. При этом развивается угнетение костного мозга с лейкопенией и тромбоцитопенией.

Гризеофульвин

Ø Один из ранних природных антимикотиков, обладающий узким спектром активности. Продуцируется грибом рода *Penicillium*. Применяется только при дерматомикозах, вызванных грибами-дерматомицетами.

Гризеофульвин

Механизм действия

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

Гризеофульвин

Спектр активности

ü К гризеофульвину чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.). Другие грибы устойчивы.

Гризеофульвин

Фармакокинетика

- ∅ Препарат хорошо всасывается в ЖКТ.
- ∅ Биодоступность увеличивается при приеме с жирной пищей.
- ∅ Максимальная концентрация в крови отмечается через 4 ч.
- ∅ Высокие концентрации создаются в кератиновых слоях кожи, волос, ногтей. Только незначительная часть гризеофульвина распределяется в другие ткани и секреты.
- ∅ Метаболизируется в печени.
- ∅ Выводится с калом (36% в активной форме) и с мочой (менее 1%).
- ∅ Период полувыведения — 15–20 ч, при почечной недостаточности не изменяется.

Гризеофульвин

Нежелательные реакции

- ü ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ü Нервная система: головная боль, головокружение, бессонница, периферические невриты.
- ü Кожа: сыпь, зуд, фотодерматит.
- ü Гематологические реакции: гранулоцитопения, лейкопения.
- ü Печень: повышение активности трансаминаз, желтуха, гепатит.
- ü *Другие:* кандидоз полости рта, волчаночноподобный синдром.

Гризеофульвин

Показания

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

Гризеофульвин

<p>Табл. 0,125 г и 0,5 г Сусп. д/приема внутрь 125 мг/ 5 мл во флак.</p>	<p><i>Внутрь</i> Взрослые: 0,25–0,5 г каждые 12 ч Дети: 10 мг/кг/сут в 1–2 приема</p>	<ul style="list-style-type: none">ü Один из старейших антимикотиков для системного применения.ü Препарат резерва при дерматомикозах.ü При тяжелых поражениях уступает по эффективности системным азолам и тербинафину.
--	---	--

Калия йодид

- ü В качестве противогрибкового препарата калия йодид используется внутрь в виде концентрированного раствора (1,0 г/мл).
- ü Механизм действия точно неизвестен.

Калия йодид

Спектр активности

ü Активен в отношении многих грибов, но основное клиническое значение имеет действие на *S.schenckii* (Споротрихоз).

Калия йодид

Фармакокинетика

- Ø Быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ.
- Ø Распределяется преимущественно в щитовидную железу.
- Ø Накапливается также в слюнных железах, слизистой оболочке желудка, молочных железах.
- Ø Концентрации в слюне, желудочном соке и грудном молоке в 30 раз выше, чем в плазме крови.
- Ø Экскретируется в основном почками.

Калия йодид

Нежелательные реакции

- ü ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ü Эндокринная система: изменения функции щитовидной железы (необходим соответствующий клинический и лабораторный контроль).
- ü Реакции йодизма: сыпь, ринит, конъюнктивит, стоматит, ларингит, бронхит.
- ü Другие: лимфаденопатия, набухание подчелюстных слюнных желез.

При развитии выраженных НР следует уменьшить дозу или временно прекратить прием. Через 1–2 нед лечение можно возобновить в более низких дозах.

Калия йодид

Показания

∅ Споротрихоз: кожный, кожно-лимфатический.

Калия йодид

Лекарственные взаимодействия

ü При сочетании с препаратами калия или калийсберегающими диуретиками возможно развитие гиперкалиемии.

Калия йодид

Пор. (используется в виде р-ра 1 г/мл)

Внутри

Взрослые и дети: начальная доза — 5 кап. каждые 8–12 ч, затем разовую дозу повышают на 5 кап. в неделю и доводят до 25–40 кап. каждые 8–12 ч

Длительность курса — 2–4 мес.

Аморолфин

ü Синтетический антимикотик для местного применения (в виде лака для ногтей), являющийся производным морфолина.

Аморолфин

Механизм действия

∅ В зависимости от концентрации может оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное нарушением структуры клеточной мембраны грибов.

Аморолфин

Спектр активности

Ø Характеризуется широким спектром противогрибковой активности. К нему чувствительны *Candida* spp., дерматомицеты, *Pityrosporum* spp., *Cryptococcus* spp. и ряд других грибов.

Аморолфин

Фармакокинетика

∅ При местном применении хорошо проникает в ногтевую пластинку и ногтевое ложе. Системная абсорбция незначительна и не имеет клинического значения.

Аморолфин

Нежелательные реакции

∅ **Местные: жжение, зуд или раздражение кожи около ногтя, дисколорация ногтей (редко).**

Аморолфин

Показания

- ∅ **Онихомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки).**
- ∅ **Профилактика онихомикоза.**

Аморолфин

Противопоказания

- ∅ Гиперчувствительность к аморолфину.
- ∅ Беременность.
- ∅ Кормление грудью.
- ∅ Возраст до 6 лет.

Аморолфин

Лак д/ногтей 5% во флак. по 2,5 мл (в комплекте тампоны, лопатки и пилки для ногтей)

Местно
Лак наносят на пораженные ногти 1–2 раза в неделю. Периодически удаляют пораженную ногтевую ткань

Показания:
онихомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки); профилактика онихомикоза

Циклопирокс

ü Синтетический противогрибковый препарат для местного применения, имеющий широкий спектр активности. Механизм действия не установлен.

Циклопирокс

Спектр активности

- Ø К циклопироксу чувствительны *Candida* spp., дерматомицеты, *M.furfur*, *Cladosporium* spp. и многие другие грибы.
- Ø Действует также на некоторые грамположительные и грамотрицательные бактерии, микоплазмы и трихомонады, однако это не имеет практического значения.

Циклопирокс

Фармакокинетика

- ∅ При местном применении быстро проникает в различные слои кожи и ее придатки, создавая высокие локальные концентрации, в 20–30 раз превышающие МПК для основных возбудителей поверхностных микозов.
- ∅ При нанесении на обширные участки может незначительно всасываться (в крови обнаруживается 1,3% дозы), на 94–97% связывается с белками плазмы, выводится почками.
- ∅ Период полувыведения – 1,7 ч.

Циклопирокс

Нежелательные реакции

∅ Местные: жжение, зуд, раздражение, шелушение или гиперемия кожи.

Циклопирокс

Показания

- ∅ Дерматомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами.
- ∅ Онихомикоз (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки).
- ∅ Грибковый вагинит и вульвовагинит.
- ∅ Профилактика грибковых инфекций стоп (пудра в носки и/или обувь).

Циклопирокс

Крем 1% в тубах по 20 г и 50 г

Р-р 1% во флак. по 20 мл и 50 мл

Крем вагин. 1% в тубах по 40 г

Пудра 1% во флак. по 30 г

Местно

Крем или р-р наносят на пораженные участки кожи и слегка втирают 2 раза в сутки в течение 1–2 нед

Пудру периодически засыпают в обувь, носки или чулки

Интравагинально

Крем вводят с помощью прилагаемого аппликатора на ночь в течение 1–2 нед

Показания:

дерматомикоз, онихомикоз (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки), грибковые вагинит и вульвовагинит; профилактика грибковых инфекций стоп.

Не рекомендуется применять у детей до 6 лет

Спасибо за внимание