

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА



ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

□ Противогрибковыми средствами

называют лекарственные вещества, которые применяются для лечения микозов — заболеваний, вызываемых патогенными или условно-патогенными грибами.

□ Выбор противогрибкового средства основан на клинической картине и на результатах лабораторных исследований на грибки.



? В последние десятилетия отмечается значительный рост грибковых заболеваний. Это связано со многими факторами и, в частности, с широким применением в медицинской практике антибиотиков широкого спектра действия, иммунодепрессантов и других групп ЛС

В связи с тенденцией к росту грибковых заболеваний (как поверхностных, так и тяжелых висцеральных микозов, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, онкогематологическими заболеваниями), развитием устойчивости возбудителей к имеющимся ЛС, выявлением видов грибов, ранее считавшихся непатогенными (в настоящее время потенциальными возбудителями микозов считаются около 400 видов грибов), возросла потребность в эффективных противогрибковых средствах

? Противогрибковые средства (антимикотики) — лекарственные средства, обладающие фунгицидным или фунгистатическим действием и применяемые для профилактики и лечения микозов.

Для лечения грибковых заболеваний используют ряд лекарственных средств, различных по происхождению (природные или синтетические),

- спектру и механизму действия,
- противогрибковому эффекту (фунгицидный или фунгистатический),
- показаниям к применению (местные или системные инфекции),
- способам назначения (внутрь, парентерально, наружно)

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Все грибковые заболевания можно разделить на 3 группы.

1. Первую группу составляют системные (глубокие) микозы, при которых поражаются внутренние органы и центральная нервная система.
2. Ко второй группе относятся поверхностные микозы (дерматомикозы) - грибковые поражения кожи, ногтей, волос, вызванные дерматофитами. К дерматомикозам относятся трихофития, микроспория, эпидермофития и др.
3. Третью группу составляют кандидамикозы. Возбудителем кандидамикозов обычно является *Candida albicans*. Чаще всего он поражает слизистые оболочки пищеварительного тракта, бронхов, половых органов.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

| Системные микозы | Дерматомикозы | Кандидамикозы |
|------------------|---------------|---------------|
| Амфотерицин В | | Амфотерицин В |
| Флуконазол | | Флуконазол |
| Итраконазол | | |
| Кетоконазол | Кетоконазол | |
| | Клотримазол | Клотримазол |
| | Миконазол | |
| | Гризеофульвин | |
| | Тербинафин | |
| | Эконазол | |
| | | Нистатин |

Классификация противогрибковых средств по происхождению

Полиены:

- Нистатин
- Леворин
- Натамицин
- Амфотерицин В
- Амфотерицин В
липосомальный

Имидозолы:

Для системного применения

- Кетоконазол
- Флуконазол
- Итраконазол

Для местного применения

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



? Триозолы:

- Флуконазол
- Итраконазол,
Вориконазол.

Препараты разных групп:

- Гризеофульвин
- Калия йодид
- Декарин
- Нафтифин
- Нитрофунгин
- Аморолфин
- Циклопирокс

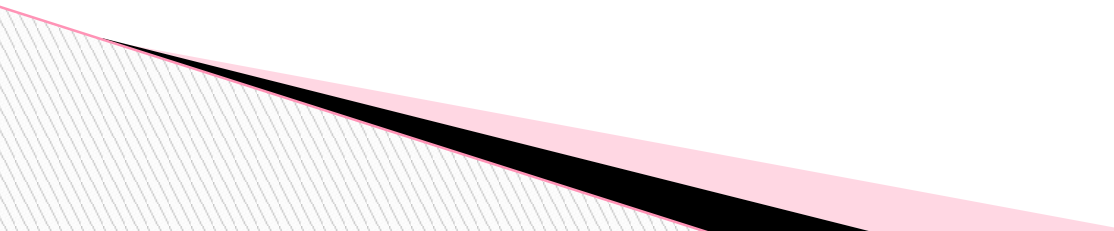
Таблица 3.2. Фармакокинетические параметры противогрибковых ЛС

| ЛС | $T_{1/2}$ | F, % | СВ, % | Абсорбция | Выведение | Распределение |
|---------------|-----------|------------|-------|---|--|---|
| Амфотерицин В | 15 дней | < 5 | 91—95 | Практически не всасывается из ЖКТ | Почками, в течение нескольких суток | Распределяется в большинстве органов и тканей, кроме спинномозговой жидкости. Данных о распределении препарата при местном применении нет |
| Кетоконазол | 7—10 ч | 75 | 99 | Хорошо всасывается из ЖКТ. Адсорбция ухудшается при повышении pH | Преимущественно с желчью в виде метаболитов | При местном, субконъюнктивальном введении или приеме внутрь хорошо проникает в роговицу. Практически не проникает в более глубокие отделы глазного яблока |
| Миконазол | 0,4—24 ч | Данных нет | | Полностью всасывается из ЖКТ после приема внутрь. Обладает небольшой абсорбцией при нанесении на кожу и слизистую | 50% — с калом в неизмененном виде, 10—20% — почками в виде метаболитов | Плохо проникает в цереброспинальную жидкость и бронхиальный секрет, хорошо — в синовиальную жидкость. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Данных о проникновении в ткани глаза нет |
| Нистатин | | Данных нет | | Практически не адсорбируется из ЖКТ и через неповрежденную слизистую и кожу | С калом в неизмененном виде | Данных о распределении препарата при местном применении нет |
| Флуконазол | 22—31 ч | > 80 | 11 | Хорошо всасывается из ЖКТ вне зависимости от приема пищи. Хорошо проникает в различные ткани и секреты организма | Почками в основном в неизмененном виде | При системном применении проходит гематофтальмический барьер и накапливается в различных тканях глаза в терапевтически значимой концентрации |

Механизм действия противогрибковых средств

Цитоплазматическая мембрана



- ? Связываются с эргостеролом — основным компонентом оболочки грибов, в результате чего в оболочке образуются гидрофильные поры, через которые из клетки выходят ионы и низкомолекулярные вещества, что приводит к гибели клетки.
 - ? Оказывают фунгицидное или фунгистатическое действие в зависимости от введенной дозы.
 - ? Поскольку в биомембранах макроорганизма эргостерол отсутствует, полиеновые антибиотики не обладают специфической токсичностью для человека.
- 

Нистатин и леворин

Спектр действия - узкий
(влияют на грибы рода
Candida)

Тип действия - варьирует от
фунгистатического
до фунгицидного





Показания:

- 1) кандидозный стоматит и эзофагит
- 2) гастроинтестинальный кандидоз
- 3) профилактика кандидозной суперинфекции при использовании антибактериальных средств широкого спектра действия
- 4) кандидозный вульвовагинит



Показания:

- 1) кандидозный стоматит и эзофагит
- 2) гастроинтестинальный кандидоз
- 3) кандидозный ринит
- 4) кандидозный и трихомонадный вульвовагинит
- 5) кандидозный баланопостит
- 6) глазные инфекции кандидозной и фузариозной этиологии

Амфотерицин Б

кандиды

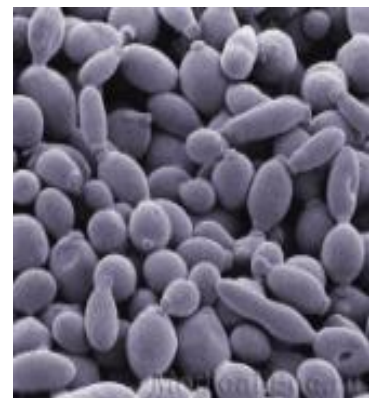


аспергиллы

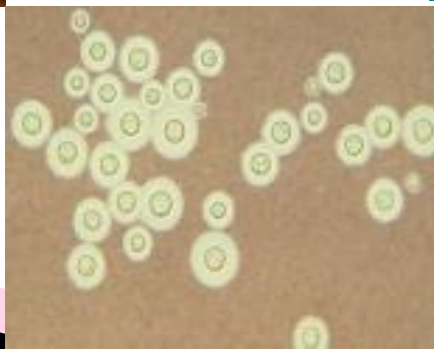
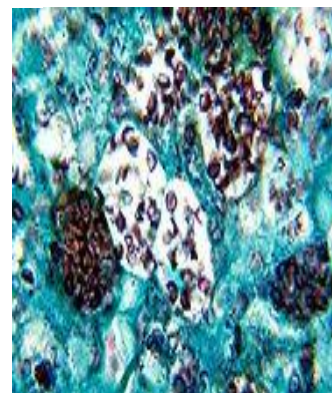


ГИСТОПЛАЗМЫ

бластомицеты



криптококк



Амфотерицин Б

Показания:

- 1) тяжелый кандидоз
- 2) тяжелые формы системных микозов (криптококкоз, гистоплазмоз, аспергилез, бластомикоз)





ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

АМФОТЕРИЦИН В

- ? Обладает широким спектром противогрибковой активности. Применяется по жизненным показаниям при тяжелых формах системных микозов.
- ? Не всасывается в желудочно-кишечном тракте, поэтому его применяют парентерально.
- ? Очень токсичен и вызывает многочисленные нежелательные побочные эффекты: нефротоксичность (гипокалиемия, гипомагниемия), нейротоксичность (парезы, тремор, судороги), гематотоксичность (анемия), лихорадка, артериальная гипотония, аллергические реакции, диспептические расстройства, местнораздражающее действие (флебиты).

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

ГРИЗЕОФУЛЬВИН

Griseofulvinum

Форма выпуска: таблетки 0,125

Гризеофульвин обладает узким спектром активности (трихофитоны, микроспорумы, эпидермофитоны). Не эффективен при кандидозе.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Гризеофульвин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, особенно при приеме с жирной пищей, и накапливается в кератинсодержащих тканях (кожа, ногти, волосы).

Препарат не убивает внедрившиеся в кератин грибы, а предотвращает инфицирование вновь образующегося кератина. Вновь образуемый во время лечения кератин содержит гризеофульвин и поэтому устойчив к грибковой инвазии. Таким образом, выздоровление наступает при полной замене инфицированного кератина.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Назначают при лечении больных, страдающих фавусом, трихофитией и микроспорией волосистой части головы и гладкой кожи, эпидермофитией гладкой кожи, вызванной трихофитомом, а также поражениями ногтей (онихомикозами), вызванными патогенными грибами (трихофитон, красный эпидермофитон). При инфекциях кожи и волос лечение проводят в течение 2-6 недель, ногтей - 6-12 мес.

Таблетки принимают внутрь во время еды (с 1 чайной ложкой растительного масла).

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Побочные эффекты:

- диспепсические расстройства,
 - нейротоксичность (головокружение, головная боль),
 - нарушение функций печени,
 - аллергические реакции.
- 