

Pregled zdravil za zdravljenje glivičnih okužb na primarnem nivoju



Tatjana Lejko-Zupanc
Klinika za infekcijske bolezni,
Medicinska fakulteta



Razkritje

Govornik ali član svetovalnih odborov podjetij:

- Sobi, Pfizer, MSD, Aventis, Pharmedica;



Dejavniki, ki vplivajo na porast invazivnih glivičnih okužb v bolnišnicah

- intenzivnost kemoterapevtskih režimov;
- večje število presaditev krvotvornih matičnih celic;
- naraščanje presaditev solidnih organov;
- enote EIT – bolniki po težkih kirurških posegih, na totalni parenteralni prehrani, dolgotrajni CVK;
- COVID-19, influenza...



Glive na primarnem nivoju

- Lokalne okužbe (kandidoza, mikrosporija, tinea, onikomikoze)
- Nadaljevanje bolnišnično predpisanega zdravljenja
- Ne povsem potrjene indikacije (astma....)
- Povsem nepotrjene indikacije



Kandida

- ▣ Vulvovaginalna
- ▣ Orofaringealna
- ▣ Intertriginozni dermatitis
- ▣ Plenični dermatitis
- ▣ Paronihija in onihomikoza

Aspergiloza

Aspergiloza predstavlja spekter bolezni, ki jih povzročajo člani rodu *Aspergillus*.

Te bolezni so:

- (1) mikotoksikoza zaradi uživanja kontaminirane hrane;
- (2) alergija in njene posledice zaradi prisotnosti konidijev ali prehodne rasti organizma v telesnih odprtinah;
- (3) kolonizacija v pre-eksistentnih votlinah in mrtvih tkivih;
- (4) invazivna, vnetna, granulomatozna, nekrotizirajoča bolezen pljuč in drugih organov;
- (5) sistemska, diseminirana bolezen.

NAČIN DELOVANJA ANTIMIKOTIKOV

acetyl-Co-A

skvaleni

azoli

lanosterol

amfotericin B

ergosterol

sinteza
nukleinskih
kislin

5-flucitozin

sinteza β (1,3)-D-
glukana

kandini





Starejši antimikotiki

- ▀ Grizeofulvin
- ▀ ketokonazol
- ▀ flukonazol – varen, ozek spekter
- ▀ itrakonazol – širok spekter, problemi z resorbcijo in interakcijami
- ▀ Lokalno zdravljenje - nistatin



Flukonazol

- deluje proti večini vrst kandide, razen proti *C. krusei* (intrinzično odporna)
- *C. glabrata* kaže različne stopnje odpornosti proti flukonazolu;
- deluje na glive rodu *Coccidioides* in na kriptokoke;
- nima aktivnosti proti plesnim.



Flukonazol

- Biološka uporabnost skoraj 90%.
- Na absorpcijo ne vplivata kislost želodčnega soka in prisotnost hrane.
- Dobro prehaja v različna tkiva in tudi v osrednje živčevje.
- Razpolovni čas 22 do 31 ur (odmerjanje 1x/dan).
- V nespremenjeni obliki se skoraj v celoti izloči skozi ledvice.



Flukonazol

- Zdravljenje vseh oblik kandidoze, tudi za najtežje sistemske oblike, ki jih povzročajo zanj občutljive vrste kandid.
- Zdravljenje kriptokokoze in večine endemskih mikoz.
- Zaščitno (profilaktično) za preprečevanje glivičnih okužb, zlasti pri bolnikih s HIV/aidsom in pri nevtropeničnih bolnikih.



Flukonazol: stranski učinki in součinkovanje z drugimi zdravili

- Zelo varen.
- Možne so prebavne težave, otekanje obraza, izpuščaji in srbečica.
- Redke so hujše alergične reakcije ali okvara jeter.
- Flukonazol je močan inhibitor nekaterih jetrnih encimov.



Itrakonazol

- Deluje proti različnim glivam, vključno s kriptokoki, aspergili, proti večini endemskih gliv (npr. *Histoplasma* spp., *Blastomyces* spp., *Coccidioides* spp.) ter proti večini vrst kandide.
- Deluje tudi proti dermatofitom, ne pa proti glivam rodu *Scedosporum*, *Fusarium*, *Scopulariopsis* ali proti zigomicetam.



Itrakonazol

- Po oralni aplikaciji je absorpcija itrakonazola zelo nepredvidljiva.
- Raztopina ima boljšo biološko uporabnost kot kapsule, ki jih je treba jemati s hrano.
- Raztopina se bolje resorbira brez hrane.
- Zdravilo se močno veže na plazemske beljakovine in slabo prehaja skozi krvno možgansko pregrado.
- V koži in kožnih priveskih se koncentracije itrakonazola vzdržujejo dalj časa.



Itrakonazol - indikacije

- Zdravljenje histoplazmoze, blastomikoze, ezofagealne in vaginalne kandidoze.
- Peroralno zdravljenje aspergiloze in febrilne nevtropenije:
- Profilaksa glivičnih okužb pri hematoloških bolnikih.
- Zdravljenje alergične bronhoalveolarne aspergiloze.



Itrakonazol: stranski učinki in součinkovanje z drugimi zdravili

- Slabost, bruhanje, izpuščaj, Stevens-Johnsonov sindrom in okvara jeter.
- Za živali je teratogen.
- Itrakonazol je substrat za encim CYP3A4 in P-glikoprotein (P-gp). Obenem je itrakonazol močan zaviralec CYP3A4:
- Istočana uporaba zdravil, ki podaljšujejo QT dobo, je kontraindicirana.

Vorikonazol

- ▶ triazol, strukturno podoben flukonazolu;
- ▶ fungiciden za plesni (*Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium*);
- ▶ ne deluje na zigomicete;
- ▶ metabolizem preko jetrnih citokrom P450 encimov;
- ▶ povezan s prehodnimi motnjami vida pri ~30% bolnikov.



Farmakokinetične lastnosti vorikonazola

- biološka uporabnost peroralne oblike: 90%
- dobra porazdelitev, tudi v likvor
- nelinearna farmakokinetika pri odraslih
- nepredvidljiva presnova v jetrih (CYP450)
- ➔ nepredvidljiva serumska koncentracija
- nosilec parenteralne oblike se pri ledvični odpovedi ne more izločati

Součinkovanja vorikonazola

↓ vorikonazol

- karbamazepin
- dolgo delujoči barbiturati
- rifampicin
- rifabutin ☞
- fenitoin ☞

Povišane koncentracije zdravil

- astemizol
- cisaprid
- ergot alkaloidi
- kinidin
- sirolimus
- terfenadin
- omeprazol
- Ciklosporin - nefrotoksičnost
- takrolimus
- Varfarin – motnje koagulacije
- Sulfoniluree - hipoglikemija
- statini
- vinka alkaloidi
- zaviralci Ca kanalov - hipotenzija
- Benzodiazepini



POSAKONAZOL

- Širok spekter (tudi plesni; deluje na Zigomicete);
- odlična aktivnost na živalskih modelih (Kirkpatrick, 2001)
- Oralni (variabilna biološka razpoložljivost); dobra toleranca, linearna kinetika do 800 mg
- Suspenzija in tablete
- Študije za invazivne okužbe, profilaksa pri visokem tveganju.



Farmakokinetika posakonazola

- se dobro resorbira; zaužitje skupaj s hrano (maščobe) dvigne koncentracije; absorbcija je nasičena pri odmerku 800 mg/dan;
- presnova v 14%;
- 66% se eliminira nespremenjenega v blatu;
- se ne izloča skozi ledvice;
- pri hujši jetrni okvari se $t/2$ lahko podaljša.



Izavukonazol

- Novejši triazol;
- Širok spekter;
- Proučinkovina se metabolizira v učinkovino;
- Dobra biološka razpoložljivost;
- Nekoliko manj stranskih učinkov kot vorikonazol;
- Ne podaljša QT dobe;
- Predpisuje se na predlog specialista (v glavnem hematatoonkološki bolniki)



Razlike med azoli

- vorikonazol in posakonazol aktivna proti sevom odpornim na flukonazol; možna navzkrižna rezistenca;
- fungicidna proti aspergilusu posa > vori;
- Posa in isavuko aktivna proti zigomicetam, vori ne;
- Vsi delujejo na kriptokoke;
- potencial za interakcije vori >> posa = izavuko;
- aktivni proti glivam vrste *Fusarium* in *Scedosporium*.

Azoli in nosečnost

	Nosečnost	Dojenje
Flukonazol	Povezava s kongenitalnimi anomalijami (visoki odmerki, dalj časa) v prvem trimestru (podobno sindromu Antley Bixler)*; Premalo podatkov o varnosti kasneje v nosečnosti; Nasprotujoči podatki o teratogenosti nizkih odmerkov;	Varen
Itrakonazol	Bolj pogosto splavi, ni priporočljiv med nosečnostjo;	Ni priporočljiv
Vorikonazol	Teratogen in embriotoksičen za živali;	Ni priporočljiv
Posakonazol	Teratogen pri živalih, ni podatkov za uporabo pri ljudeh	Ni priporočljiv

*kraniosinostoza



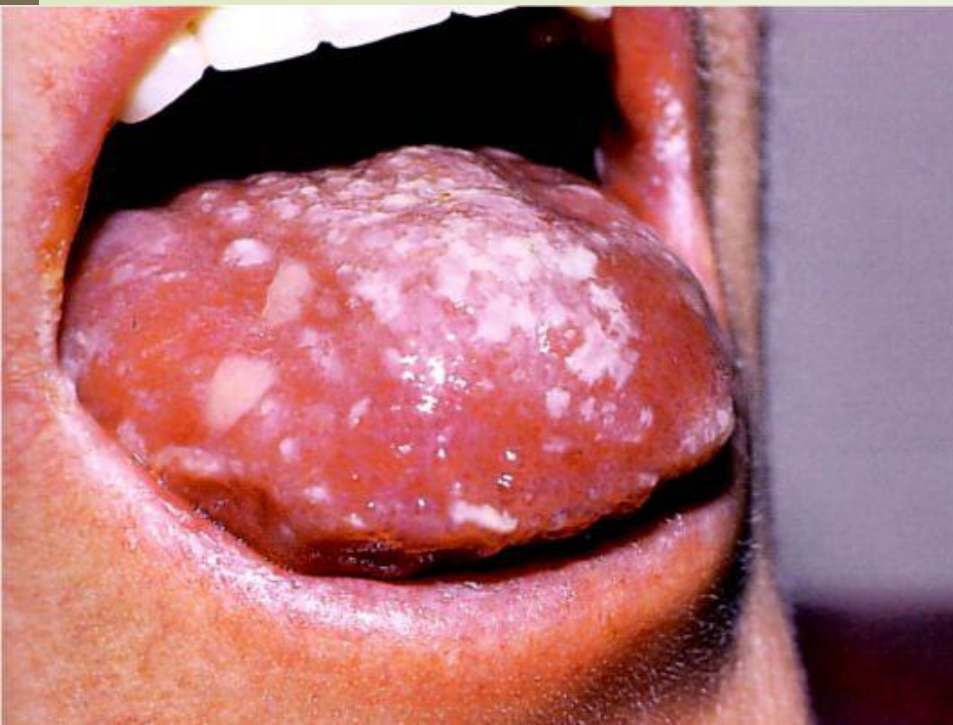
Nosečnost - terbinafin

- Verjetno varen v nosečnosti;
- Topična oblika bolj varna kot sistemska;
- Izloča se v mleku – ni priporočljiv med dojenjem.

Terbinafin



- Deluje na sintezo ergosterola (encim skvalenska epoksidaza);
- Izloča se z izločki lojnic in prehaja v roženo plast kože in nohtov;
- Deluje zlasti na glive, ki povzročajo okužbe kože;
- Odmerek 250 mg 1x dnevno



KANDIDOZA – MUKOKUTANA
ONIHOMIKOZA



Zdravljenje okužb s kandido

Okužba	Zdravilo	Odmerek/način	Alternativa
Kandidoza			
Vaginalna	Flukonazol	150 mg po 1x	Itrakonazol 200 mg po 2x/d dan
Vaginalna-rekurentna	Flukonazol	150 mg po 1x/teden	
Urinarna	Flukonazol	200 mg iv ali po 1x/d 7 do 14 dni	Amfotericin B 0,3 -0,5 mg/kg/d iv 1 do 7 dni ; Flucitozin 25 mg/kg po 4x/d do 7 dni;

Zdravljenje okužb s kandido

Okužba	Zdravilo	Odmerek/način	Alternativa
Orofaringealna ali Ezofagealna	Flukonazol ALI	200 mg iv ali po 1x, nato 100-200 mg 1x/d 2-3 tedne ;	Vorikonazol 200 mg po 2x/d 1 – 3 tedne ; Itrakonazol 200 mg po 1.dan, nato 100 mg/d 20 1-3 tedne ; Posakonazol 100 mg 2x/d 1. dan, nato 100 mg 1x/dan 1-3 tedne; Amfotericin B 0,3 -0,5 mg/kg/d iv 1-3 tedne.

Aspergiloza

Okužba	Zdravilo	Odmerek/način	Alternativa
Aspergiloza	Vorikonazol	6 mg/kg iv na 12 ur 1.dan, nato 4 mg/kg iv/12 ur , nato 200- 300 mg po 2x/d ≥ 10 tednov; ALI	Posakonazol 200 mg po 3x-4x/d, nato 200 mg 2x/d; ALI
	Amfotericin B	1-1.5 mg/kg iv.	Kaspofungin 70 mg iv 1x/d 1.dan, nato 50 mg iv 1x/d
Alergična bronhoalveolarna aspergiloza	Itrakonazol	200 mg 2x dnevno p.o. 16 tednov	

ONIHOMIKOZA



Tinea pedis



Sistemsko zdravljenje tinee pedis in onihomikoze

Okužba	Zdravilo	Odmerek/način	Alternativa
Onihomikoza	Terbinafin	250 mg po 1x/d 12 tednov*; ALI	
	Itrakonazol	200 mg 1x dnevno p.o. 3 mesece ²	Flukonazol 150-300 mg po 1x tedensko 6-12 mesecev²
Tinea pedis	Terbinafin	250 mg po 1x/d 2 tedna	Flukonazol 150-300 mg po 1x tedensko 2-6 tednov
Trajanje zdravljenja za okužbe nohtov na nogah. Za okužbe nohtov na rokah je priporočeno trajanje zdravljenja s terbinafinom 6 tednov, z itrakonazolom 2 meseca in s flukonazolom 3-6 mesecev			

Tinea corporis, mikrosporija





Sistemsko zdravljenje tinea corporis (tudi mikrosporija)

Male dobro omejene lezije

**Terbinafin 250 mg/dan 2 tedna;
Itrakonazol 200 mg/dan 1 teden;
Flukonazol 250 mg/teden 2-4 tedne;**



Zaključek

- Glivne okužbe v bolnišnici pomembno vplivajo na preživetje najtežjih bolnikov.
- Na primarnem nivoju v glavnem kožne in povrhnje okužbe.
- Paleta zdravil je široka, zato je potrebno poznati značilnosti in indikacije za uporabo posameznih antimikotikov.
- Neustrezna uporaba antimikotikov povečuje možnost za toksične stranske učinke zdravil in nastanek odpornosti