


# 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  $\beta$  (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 kandidate, 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 mikoze.
- 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 kandidate.
- 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 alkaloidid
- 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 hematoonkološki 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
<b>Kandidoza</b>			
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  ALI	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	<b>Posakonazol 200 mg po 3x-4x/d, nato 200 mg 2x/d;</b>  ALI
	Amfotericin B	1-1.5 mg/kg iv.	<b>Kaspofungin 70 mg iv 1x/d 1.dan, nato 50 mg iv 1x/d</b>
Alergična bronhoalveolarna aspergiloza	Itrakonazol	200 mg 2x dnevno p.o. 16 tednov	

# ONIHOMIKOZA



# Tinea pedis



© AAP



# 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 <sup>2</sup>	<b>Flukonazol 150-300 mg po 1x tedensko 6-12 mesecev<sup>2</sup></b>
Tinea pedis	Terbinafin	<b>250 mg po 1x/d 2 tedna</b>	<b>Flukonazol 150-300 mg po 1x tedensko 2-6 tednov</b>

**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