

A stylized, light-colored illustration of a plant with several leaves and a cluster of small, round buds or flowers, positioned on the left side of the slide, partially overlapping the dark brown background.

PREGLED ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE GLIVIČNIH OKUŽB NA PRIMARNEM NIVOJU

Tatjana Lejko-Zupanc

Dejavniki, ki vplivajo na porast invazivnih glivičnih okužb v bolnišnicah

- porast okužbe z virusom HIV;
- 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...

Glive na primarnem nivoju

- Lokalne okužbe (kandidoza, mikrosporija, tineja, 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.

Starejši antimikotiki

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

Nistatin

- polien;
- uporaba omejena na lokalno zdravljenje;
- absorpcija zdravila je minimalna;
- deluje na večino kvasovk in plesni;
- vliva na sintezo ergosterola;
- zdravljenje oralne ali vaginalne kandidoze ter za zaščito pred glivami pri bolnikih, okuženih s HIV ali pred kemoterapijo.

Grizeofulvin

- Starejši antimikotik;
- Zavira delitev glivične celice;
- Deluje predvsem na povzročitelje kožnih glivičnih okužb (ne *Candida*, *Malassezia furfur*);
- Indikacija: zdravljenje glivičnih okužb kože in nohtov;
- Dnevni odmerek 500 do 1000 mg



AZOLI

Mehanizem delovanja

- inhibicija sinteze ergosterola (encim lanosterol 14 α -demetilaza;
- ergosterol poglavitna sestavina glivične celične membrane;
- zaradi posebne strukture posakonazola manjša možnost za nastanek odpornosti oz. za navzkrižno odpornost z drugimi azoli

Farmakokinetika starejših azolov

	Ketokonazol	Flukonazol	Itrakonazol
Biološka uporabnost	75	90	55-75
Vezava na B	99%	11%	99%
Razpolovni čas	7-10 ur	30 ur	21 ur
Presnova v jetrih	da	ne	da
Pot izločanja	jetra	ledvice	jetra
Prehod preko KM bariere	< 10%	> 79%	< 10%

Učinkovitost in vitro

	Kvasovke		Plesni	
	n	MIC ₉₀	n	MIC ₉₀
POS	18.351	1	4499	1
ITRA	15.673	1	3204	4
FLU	16.105	16	1779	256
VOR	7772	0,5	1826	2
AMB	13.353	1	3013	2

Toksičnost

	L-amb	Vori	Posa	Anidula	Kaspo	Mika
jetrna	++	+	+	+	+	+
ledvična	++	-	-	-	-	-
hemato	+	NR	+	NR	+	+
infuzija	++	-	NA	+	+	+
elektroliti	++	+	+/-	+	+	NR

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 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

- astemizol
- cisaprid
- ergot alkaloidi
- kvinidin
- sirolimus
- terfenadin
- omeprazol
- ciklosporin
- takrolimus
- varfarin
- sulfoniluree
- statini
- vinka alkaloidid
- zaviralci Ca kanalov
- 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
- Ni še intravenskega preparata
- 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.

Razlike med azoli

- vorikonazol in posakonazol aktivna proti sevom odpornim na flukonazol; možna navzkrižna rezistenca;
- fungicidna proti aspergilusu posa > vori;
- posa aktiven proti zigomicetam, vori ne;
- oba delujeta na kriptokoke;
- potencial za interakcije vori >> posa;
- aktivna proti glivam vrste *Fusarium* in *Scedosporium*.

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

Profilaksa invazivnih glivičnih okužb pri nevtropeničnih bolnikih z AML/MDS in intenzivno kemoterapijo

- primerjalna randomizirana;
- primerjava FLU/ITRA (standard);
- POS 200 mg 3x/dan;
- boljši kot primerjalna zdravila (manj breakthrough, manj antimikotikov, manjša smrtnost);
- manj dokazanih invazivnih glivičnih okužb;
- manj aspergiloze;
- manjša smrtnost zaradi vseh vzrokov po 100 dneh (14% vs 21%).

Profilaksa invazivnih glivičnih okužb – bolniki z GVHD po alogenski presaditvi KMC

- randomizirana (flukonazol – 299 b. vs. posakonazol – 301 b.);
- celokupna učinkovitost za preprečevanje invazivnih glivičnih okužb primerljiva;
- POS je bil bolj učinkovit kot FLU za preprečevanje “breakthrough” invazivne aspergiloze;
- smrtnost zaradi invazivnih glivičnih okužb manjša v skupini, ki je prejela POS.

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	

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 mesecev ²

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

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;
Večje lezije	Grizeofulvin, 10-20 mg/kg/dan, minimalno 6 tednov.

Zaključek

- Glivične okužbe v bolnišnici pomembno vplivajo na preživetje najtežjih bolnikov.
- Na primarnem nivouj 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