

GOMBAELLENES HATÓANYAGOK

Bodnár Edina dr.

Debreceni Egyetem OEC,
Bőrgyógyászati Klinika,
Debrecen



O L O . H U

A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

Gombás fertőzések a szervezetben bárhol kialakulhatnak, és különböző súlyosságúak lehetnek. Gombák az enyhe felületes bőrfertőzésektől az életet veszélyeztető sepsis állapotig bármilyen betegséget okozhatnak. Számos gombaellenes hatóanyagot ismerünk, amelyet a fertőzés helyének és súlyosságának, illetve a beteg esetleges társbetegségeinek, a szedett gyógyszereinek megfelelően kell megválasztanunk. A hazánkban forgalomban lévő különböző gombaellenes hatóanyagokat ismerteti a szerző.

Az emberi szervezetet megbetegítő gombák okozta fertőzések száma emelkedő tendenciát mutat. Ebben szerepet játszanak szociális, higiénés tényezők, illetve az egyre nagyobb számban kialakult szekunder immundeficienciák. Szekunder immundeficienciát kiváltó tényezők közé sorolandók a tumorok, illetve az ezek miatt alkalmazott citosztatikumok és sugárkezelések, egyéb, immunrendszerbe beavatkozó terápiák elterjedése, illetve a HIV fertőzés is. A normál bőr- és nyálkahártyaflóra megváltozása miatt kialakult mycosisokban szerepet játszanak a széles körben alkalmazott antibiotikumok, illetve a lokális dezinficiens készítmények is. Diabétesz, pajzsmirigy- és autoimmun betegségben szenvedő egyéneknél, illetve olyanoknál, akik párás, nedves környezetben dolgoznak, szintén gyakrabban fordulnak elő gombák okozta fertőzések. A kórokozók egy része föltétlen, míg másik része fakultatív patogén. Föltétlen patogén gombák ép immunrendszer esetén is kiváltják a fertőzést, ezeket primer fertőzésnek nevezzük. Fakultatív patogén gombák primer vagy szekunder immundeficiens állapotban ún. szekunder fertőzést okoznak. A humán gombafertőzések lokális és szisztémás fertőzésekre oszthatók. Lokális fertőzések a bőrön, illetve genitális és gasztrointesztinális traktus nyálkahártyákon alakulnak ki, míg a szisztémás fertőzések a belső szerveket betegítik meg. A lokális fertőzések is feloszthatók superficiális, felületi és mély, kután-szubkután fertőzésekre. Szuperficiális mycosisok esetén a gombák a felületi keratinizált szöveteket (bőr, haj,

köröm) támadják meg, nem terjednek a mély szövetek felé. Ilyen fertőzéseket legtöbbször dermatophyton gombák okoznak. Mély gombás fertőzések esetén a fertőzést legtöbbször hajlamossító tényezők fennállása és/vagy trauma inokuláció révén fakultatív patogén gombák (sarjadzó-, penészgombák, illetve ritkábban dimorf gombák) okozzák. Szisztémás mycosisok legtöbbször immunkárosodott egyéneknél alakulnak ki, de előfordulhatnak ép immunrendszer esetén magas csíraszám esetén is. Szisztémás gombafertőzést sarjadzó- és penészgombák okozhatnak (1, 2).

Az utóbbi évtizedekben a gombaellenes hatóanyagok száma nagymértékben megnőtt, amit a korábban alkalmazott molekulák kémiai változtatása vagy a már meglévő gyógyszerek szerkezeti átalakítása (pl. liposzómás, lipid-komplexes, ciclodextrines készítmények), illetve új molekulák kifejlesztése révén jöttek létre (2).

A hatékony szisztémás kezeléshez elengedhetetlen a kórokozó tenyésztése, illetve egyes esetekben az antimikotikum-érzékenység megállapítása. Ezek a vizsgálatok bonyolultak, hosszadalmasak és speciális szakértelmet igényelnek (3).

LOKÁLIS GOMBAELLENES SZEREK

Lokális kezelésre használt szereket superficiális mycosisok esetén, a fertőzés lokalizációja szerint különböző formában alkalma-



ASPECIFIKUS HATÓANYAGOK		ANTISZEPTIKUMOK	
		➢ Jód (pl. Betadine oldat, kenőcs, Spir. Iodosalicylatus) ➢ Savak (ecetsav, benzoésav – Sol. antimycotica FoNo, szalicilsav – Ung. sulfur. salic. FoNo, bórsav – Glycerinum boraxatum FoNo, Ung. Boraxatum FoNo) ➢ Alkoholok ➢ Aldehidek ➢ Szerves klórvegyületek (hexachlorophen – Spars. Hexachloropheni FoNo, chlorhexidin, chlorchinaldol, chlorphenesin) ➢ Kén – Ung.sulfur.salic. FoNo ➢ Festékek (fuchsin – Sol. Castellani, merbrominum – Sol. Merbromini FoNo) ➢ Undecilénsav – Lubex emulzió	
SPECIFIKUS HATÓANYAGOK		SEJTMEMBRÁN SZINTÉZIS GÁTLÓK	SEJTMEMBRÁN FUNKCIÓ GÁTLÓK
		Azolok ➢ Imidazolok – Clotrimazol (pl. Canesten oldat, krém, hüvelytabletta) – Miconazol (Mycosolon kenőcs) – Econazol (Pevaryl krém, hüvelykúp) – Bifonazol (Canesten Plus spray, Canespro kenőcs) – Ketoconazol (Nizoral krém, sampon) – Omoconazol (Mikogal krém, oldat, hüvelykúp) – Flutrimazol (Micetal gél, krém, oldat) – Fenticonazol (Lomexin krém) – Sertaconazol (Zalain krém) Allylaminok ➢ Terbinafin (Lamisil oldat, gél, krém, spray, Terbisil krém) ➢ Naftifine (Exoderil krém, oldat) Morfolinok ➢ Amorolfin (Loceryl körömlakk) Thiocarbamátok ➢ Tolnaftat (Digifungin kenőcs, hintőpor) Pyridon származékok ➢ Ciclopirox olamin (Batrafen körömlakk, krém, oldat, Kitonail körömlakk)	Polién makrolidok ➢ Natamycin (Pimafucin krém)

1. táblázat:
Lokális gombaelel-
nes hatóanyagok

zunk. Bőrfertőzések esetén oldat, szuszpenzió, spray, kenőcs, krém, hintőpor, genitális nyálkahártya-fertőzés esetén krém, hüvelytabletta és kúp, míg a gyomor-bél traktus fertőzése esetén tabletták formájában alkalmazzuk a hatóanyagokat. Mivel ezek fel nem szívódó készítmények, csak lokális hatást fejtenek ki. A lokális hatóanyagoknak két nagy csoportja ismert az aspecifikus és specifikus szerek (1. táblázat).

Az aspecifikus lokális szereknek antibakteriális és fungisztikus hatásuk van, összefoglaló néven antiszeptikumok, dezinficiensek. Olcsó készítmények, ezért széles körben alkalmazzuk őket.

Specifikusan gombára ható lokális szerek (1. táblázat) közül a polién makrolidok közül a Nystatint legtöbbször orálisan, drazsé formájában alkalmazzuk gasztrointesztinális candidiasis kezelésére, de kúp, kenőcs formájában candida okozta vaginitisben, illetve oldat formájában soor orisban is használható. Alapvetően fungisztikus, fungicid hatást csak a MIC négyszeres koncentrációjával lehet elérni. Hatékony candida, dermatophyton, cryp-

tococcus, histoplasma és blastomyces fertőzések esetén. A molekula vízben nagyon rosszul oldódik, bőrről, nyálkahártyákról csak jelentéktelen mennyiség szívódik fel. Rezisztencia in vivo nem alakul ki. Mellékhatásként ritkán átmeneti étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés előfordul.

A makrolid natamycin tartalmú készítményeket a szem gombás megbetegedéseiben, illetve száj- és genitális candidiasis esetén alkalmazhatunk.

Az imidazolok nagy koncentrációban fungicid hatásúak, emellett baktérium és protozoon elleni hatással is rendelkeznek. Gátolják a candidák, dermatophytonok, aspergillus, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, a mucor és paracoccidioides törzsek növekedését. Az imidazolok közé a clotrimazol, miconazol, econazol, ketokonazol, omoconazol, flutrimazol, bifonazol, fenticonazol, sertaconazol vegyületeket soroljuk (4). Intakt bőrről és hüvelyből csekély mennyiségük szívódik fel, amely utána a májban metabolizálódnak és az epével választódnak ki. Dermatophytonok okozta bőrfertőzések és pityriasis versico-



SEJTMEMBRÁN SZINTÉZIS GÁTLÓK	SEJTMEMBRÁN FUNKCIÓ GÁTLÓK	NUKLEINSAV SZINTÉZIS GÁTLÓK	MITÓZIS -GÁTLÓK
Azolok ▶ Imidazolok – Ketoconazol (pl. Nizoral tbl.) ▶ Triazolok – Fluconazol (pl. Diflucan, Mycosyst kapsz., inf.) – Itraconazol (pl. Orungal, Itracyst kapsz., inf.) – Voriconazol (Vfend tbl., inf.) – Posaconazol (Noxafil szuszp.)	Polién makrolidok ▶ Nystatin (Nystatin draszté) ▶ Amphotericin B (pl. Abelcet, Amphocil, Fungizone inf.)	Fluorocytosin (Ancotil tbl., inf.)	Griseofulvin (Griseofulvin tbl.)
Allylaminok ▶ Terbinafin (pl. Myconafine, Terbisil, Lamisil, Terbinafin, Tineal tbl.)			
Echinocandinok ▶ Caspofungin (Candidas inf.) ▶ Micafungin (Mycamine inf.) ▶ Anidulafungin (Ecalta inf.)			

2. táblázat:
Specifikus szisztémás gombaellenes hatóanyagok

lor esetén 4-6 hét, genitális candidiasisban 7-14 nap kezelési idő szükséges.

Az allylamin *terbinafin* és *naftifin* lokálisan a candida és dermatophyton törzsek mellett a *Malassezia furfur* is hatékony.

A morfolinszármazék *amorolfin* nem szívódik fel a bőr- és nyálkahártya-felszínekről, a körömbe is raktározódik, ezért candida és dermatophytonok okozta dermatomycosisokban és onychomycosisban is alkalmazható. Krémként alkalmazva a bőrben 24-74 óráig, körömlakk formában alkalmazva a körömbe egy héten át aktív koncentrációt mutat, így elegendő heti egy alkalommal kezelni az érintett körmöt.

A thiocarbamat *tolnaftat* dermatophytonok okozta fertőzésekben és pityriasis versicolor kezelésére használható, candidák ellen hatástalan. A kezelés ideje 2-3 hét.

A *ciclopirox olamin* fungicid hatású candida és dermatophytonok esetén, fungisztikus *Pityrosporum orbicularé*.

SZISZTÉMÁS GOMBAELLENES SZEREK

A szisztémásan alkalmazott antimikotikumok csoportosítása a 2. táblázatban található.

A makrolid *amphotericin B* gátolja a *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, a *Candida albicans*, a *Blastomyces dermatitidis*, a *Sporothrix schenckii* és az aspergillus törzsek szaporodását. Koncentrációtól függően fungicid vagy fungisztikus hatású. Candida fajoknál rezisztencia alakulhat ki a hatóanyaggal szemben. Intravénás alkalmazása javasolt, mivel per os adva a gasztrointesztinális traktusból alig szívódik

fel. Átjut a vér-agy-gáton és a placentán is. Súlyos, disszeminált vagy szerveket érintő fertőzésekben, candida sepszisben, immun-suppresszív kezelésben részesülő betegek lázzal járó ismeretlen fertőzéseiben ajánlott alkalmazása. A kezelés mellékhatásaként szinte minden betegnél hidegrázás, láz, fejfájás, izom- és ízületi fájdalom alakul ki. Gasztrointesztinális tünetek, nefro- és hepatotoxicitás gyakran jelentkezik, emellett csontvelőkárosodás és hypokalaemia miatti szívritmuszavarok is előfordulnak. A kezelést általában 6-12 hétig kell folytatni. A toxikus mellékhatások csökkentése céljából fejlesztették ki a lipidekkel kombinált amphotericin B-t.

A nukleinsav szintézis gátló *fluorocytosin* antimikotikus spektruma szűk, gátolja számos candida, *cryptococcus*, *torulopsis* és néhány aspergillus törzs növekedését. Amphotericin B-vel szinergista hatású, együtt adva kisebb dózisok elegendők, így a toxicitás csökken. A gasztrointesztinális traktusból felszívódik, és bejut a liquorba is. A vesén keresztül választódik ki. Infúzió és tabletta formájában alkalmazható.

A mitózisgátló *griseofulvin* fungisztikus a dermatophyton törzsekre. A hatóanyag nagy része a differenciáció során keratinprekursor sejtekben rakódik le, így az újonnan növekedő keratinban (haj, köröm) kumulálódik, és megakadályozza a gombainváziót az új keratintartalmú sejtekbe. Teljes gyógyulás a régi keratin leválása után következik be, ezért hajfertőzés esetén 3-6 hétig, míg köröm érintettség esetén 3-6 hónapig per os tabletta formájában kell alkalmazni a készítményt. Direkt toxicitás révén fejfájást, hányingert, hányást, hasmenést, fotoszenzitivitást, hepatotoxicitást okozhat.

A sejtmembrán szintézis gátló *terbinafin* széles spektrumú antimikotikum, de klinikailag elsősorban dermatophytonok okozta fertőzésekben használatos. A dermatophytonok és candida fajok mellett a *Malassezia furfur*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* és *Sporothrix schenckii* törzsekre is fungicid hatású. Per os adás mellett a hatóanyag 70-80%-a felszívódik, a májban metabolizálódik, majd nagyrészt a vizelettel, 20%-ban a széklettel ürül. Az anyatejbe is kiválasztódik. A kumuláció helyéről igen lassan eliminálódik. Bőrfertőzésekben 2-4 hét, onychomycosisban 4 hónapig is adandó.

Az azolvegyületek hatásspektruma széles, csaknem valamennyi patogén gomba mellett számos Gram-pozitív coccusra is kiterjed, ha-

tása fungisztatikus. Az azolszármazékok közül az imidazol *ketoconazol*, illetve a triazol *fluconazol*, *itraconazol*, *voriconazol* és *posaconazol* szisztémás készítmények ismertek. A *ketoconazol* hatásspektrumát a lokális készítményeknél ismertettem. Per os adva savas környezet szükséges az oldódásához, ezért az antacidumok csökkentik felszívódását. A liquorba csak kis mennyiségben jut be. A májban metabolizálódik, nagymértékben az epével, kismértékben a vizelettel ürül. Hatása lassan alakul ki, ezért csak krónikus szuppresszív terápiára alkalmas. Mellékhatásként gasztrointesztinális panaszok, hepatotoxicitás, központi idegrendszeri zavar, szteroidanyagcsere-zavar miatt gynecomastia, alopecia és menesz-zavar jelentkezhet. Nyálkahártya fertőzésekben 1-2 hétig, bőrfertőzések esetén 3-8 hétig szükséges az alkalmazása. A *fluconazol* egyes candida (nem hat a *C. krusei*, a *C. glabrata* dóziszfüggő érzékenységet mutat) és dermatophyton törzsek mellett *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* és *aspergillus* fajokra hatékony. Per os és intravénásan is alkalmazható, a liquorban is magas koncentrációt ér el. Csak kismértékben metabolizálódik, 90%-ban változatlan formában a vizelettel ürül. Elsősorban candida fertőzések kezelésére alkalmazzák, de immunszupprimált és AIDS-betegek, valamint neutropeniás betegek gombás megbetegedésének profilaxisára is. Mellékhatásként transzaminázszint-emelkedést okozhat, veseelégtelenség esetén a dózist csökkenteni kell. Az *itraconazol* hatékony candida törzsek mellett *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Sporothrix schenckii* és *aspergillus* törzsekre. Per os adva a gasztrointesztinális traktusból lassan szívódik fel, nagyrészt a májban metabolizálódik, majd a vizelettel ürül. Szisztémás gombás fertőzésekben hatékony. A *voriconazol* hatásspektruma a

fluconazolhoz hasonló, de a *C. glabrata* és *C. krusei* törzsekre is hat, illetve az *aspergillus* törzsek elleni hatása is jelentősen meghaladja a fluconazolét.

Az echinocandinok közé a *caspofungin*, *micalofungin*, *anidulafungin* (5) hatóanyagokat soroljuk. Candida törzsekre dóziszfüggő fungicid hatást fejtenek ki, fonalas gombákkal szemben inkább fungisztatikus hatásuk igazolódott. Terápiás szempontból előnyüknek tekinthető, hogy esetükben nem alakul ki keresztrezisztencia más antifungális szerekkel szemben.

ÖSSZEFOGLALÁS

A gombaellenes hatóanyagokat a kórokozónak megfelelően, a hatóanyagot tartalmazó készítmény formáját és a kezelési időt a fertőzés lokalizációjának és súlyosságának megfelelően kell megválasztani. Onychomycosis esetén, ha a körömmátrix is érintett, akkor a lokális kezelés mellett a kezelés hatékonysága szisztémás antimikotikum alkalmazásával jelentősen fokozható. A bőr gombás fertőzései esetén a lokális gombaellenes hatóanyagok lokális szteroiddal való kombinációjával a gyulladás mérsékelhető.

Ellentétben a fungicid készítményekkel, a fungisztatikus hatóanyagot tartalmazó terápiát addig kell alkalmazni, míg ép szövet nem váltja fel a fertőzöttet, egyébként a fertőzés recidivál.

Az antimikotikumok alkalmazása sok esetben polimorbid betegek esetében, részben tartós terápiaként válik szükségessé, ezért nagyon fontos a gyógyszerinterakciók figyelembevétele a terápia megválasztásánál.

A gombás betegségek klinikai jelentőségének fokozódása, illetve az egyre gyakrabban fellépő antimikotikumokkal szembeni szekunder rezisztencia magyarázza az újabb antifungális szerek folyamatos kutatását (5, 6, 7).

IRODALOM

1. Fürst Zs. Farmakológia. 2. kiadás Medicina Könyvkiadó; Budapest: 2004.
2. Szalka A. Az orvosi mikológia gyakorlati kérdései. Golden Book Kiadó; Budapest: 2000.
3. Simon Gy. Sarjadzógombák által okozott gombás fertőzések. Háziorvos Továbbképző Szemle 2009; 5: 254–9.
4. Croxall JD, Plosker GL. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. Drugs 2009; 69 (3): 339–359.
5. Fera MT, La Camera E, De Sarro A. New triazoles and echinocandins: mode of action, in vitro activity and mechanisms of resistance. Expert Rev Anti Infect Ther 2009; 7 (8): 981–998.
6. Abdel-Rhman MS, Scliman W, Habib F, et al. A new long-acting liposomal topical antifungal formula: human clinical study. Cornea 2012; 31 (2): 126–129.
7. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. Am J Med 2012; 125 (Suppl 1): S3–13.
8. Fortún J. Antifungal therapy update: new drugs and medical uses. Enferm Infect Microbiol Clin 2011; 29 (Suppl 5): 38–44.