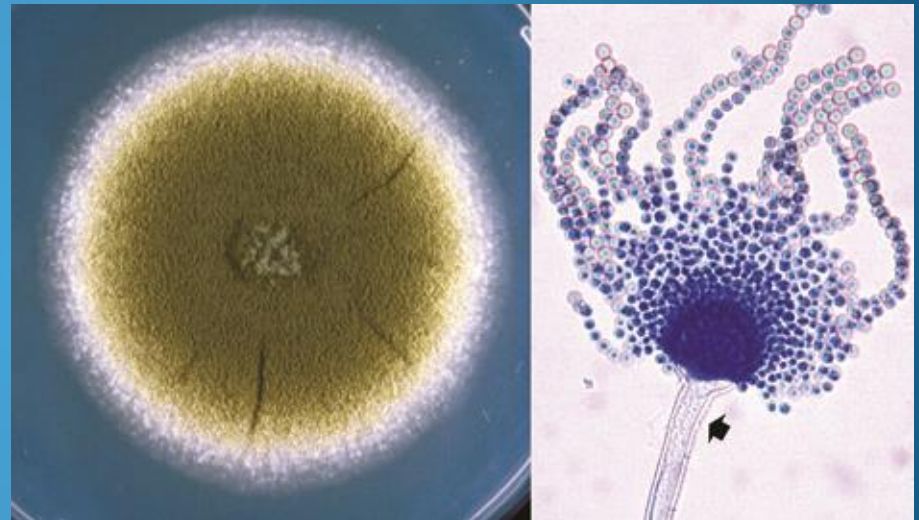
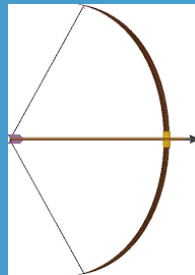


THUỐC KHÁNG VI NẤM



Bs. Nguyễn Thanh Liêm

Bộ môn Ký sinh – Khoa Y – ĐHYD TP. HCM

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cách phân loại thuốc kháng nấm
2. Trình bày được cơ chế tác động của các nhóm thuốc kháng nấm và cơ chế đề kháng thuốc.
3. Trình bày được dược động học của các thuốc kháng nấm và ứng dụng lâm sàng.
4. Trình bày được các độc tính thường gặp của thuốc kháng nấm.

NỘI DUNG

1. Phân loại thuốc kháng nấm
2. Vị trí đích của thuốc kháng nấm
3. Đặc điểm của từng nhóm thuốc kháng nấm
4. Cơ chế kháng thuốc

I. PHÂN LOẠI THUỐC KHÁNG NẤM

- Đường dùng thuốc:
 - Tác dụng toàn thân: tiêm, truyền tĩnh mạch, uống
 - Tác dụng tại chỗ: viên đặt, kem, nhũ dịch, mỡ, bột, xịt
- Vị trí đích của thuốc: thành tế bào, màng sinh chất, nhân tế bào, vị trí khác

II. VỊ TRÍ ĐÍCH CỦA THUỐC KHÁNG NẤM

1. Thành tế bào: ức chế tổng hợp glycan, chitin. Gây ly giải tế bào.

- **Echinocandins**: Caspofungin, Micafungin
- **Nikkomycin**

II. VỊ TRÍ ĐÍCH CỦA THUỐC KHÁNG NẤM

2. Màng sinh chất:

- Gắn trực tiếp với ergosterol, hình thành những kênh xuyên màng, tăng tính thấm màng làm mất kali, gây chết tế bào. **Polyenes:**
Amphotericin B, nystatin
- Ức chế sinh tổng hợp ergosterol. **Allynamines,**
Imidazoles, Triazoles

II. VỊ TRÍ ĐÍCH CỦA THUỐC KHÁNG NẤM

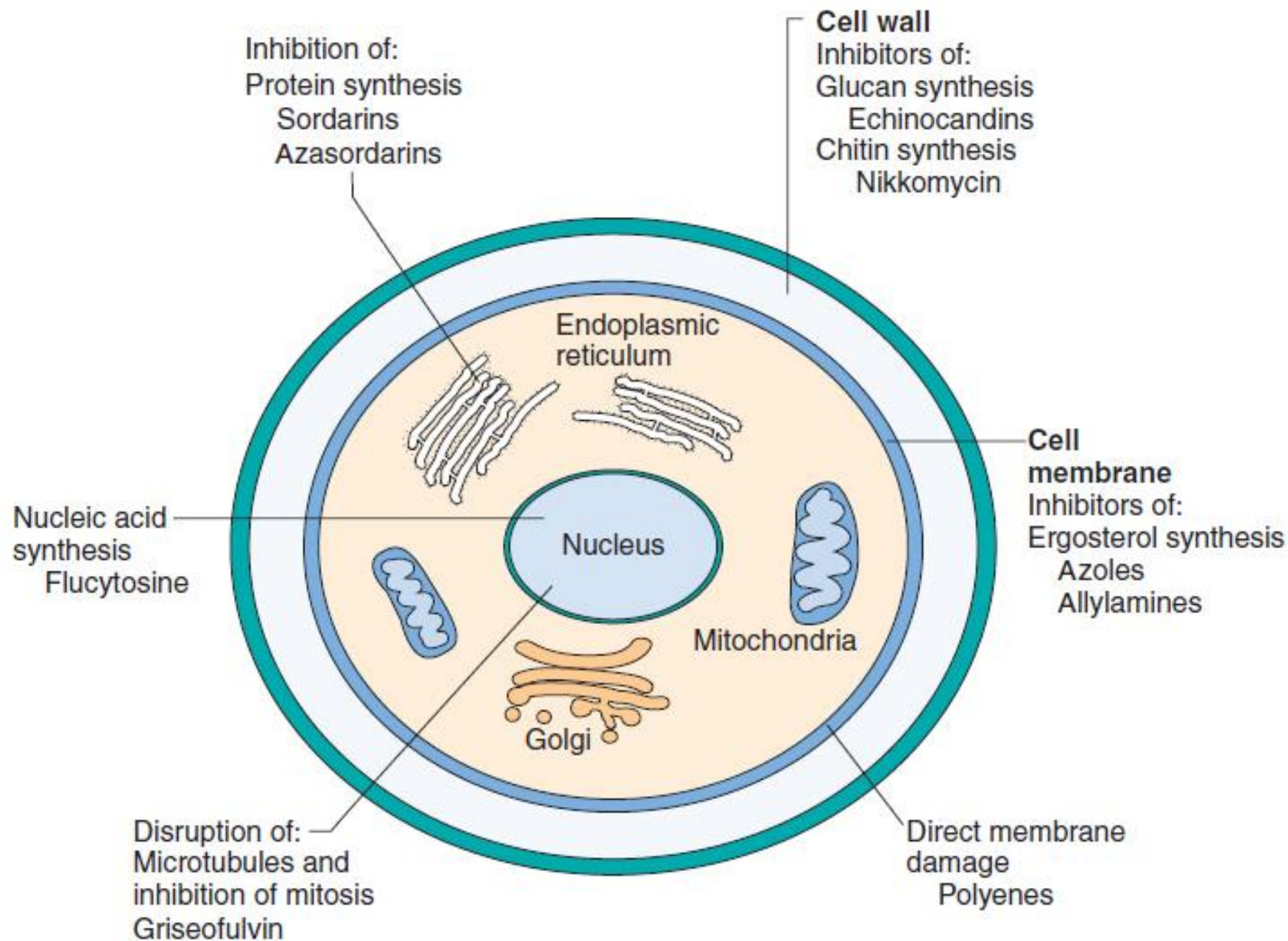
3. Nhân tế bào:

- Ức chế tổng hợp DNA/RNA: **Pyrimidine:**
Flucytosine
- Ức chế sự phân bào: **Griseofulvine**

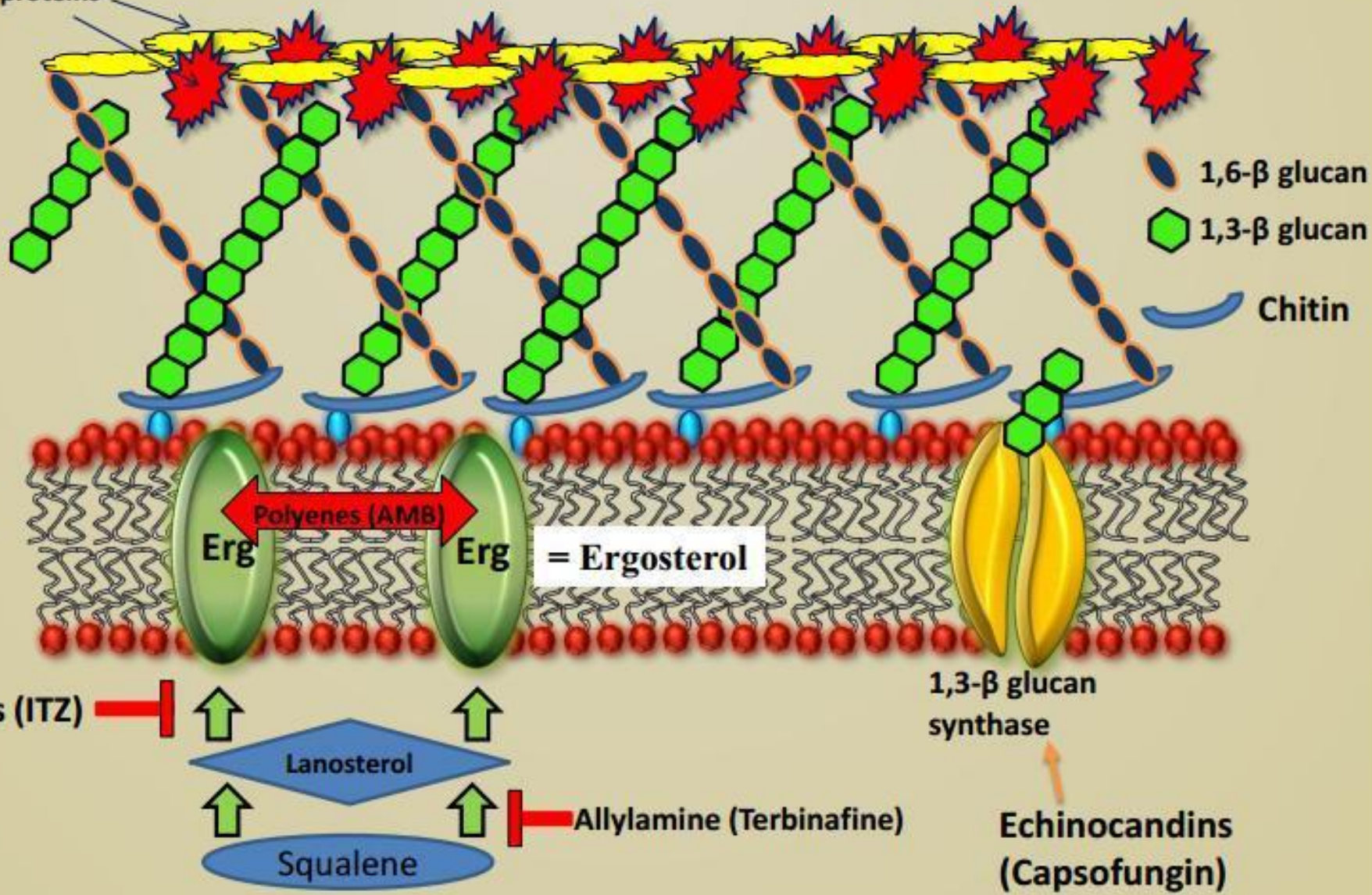
II. VỊ TRÍ ĐÍCH CỦA THUỐC KHÁNG NẤM

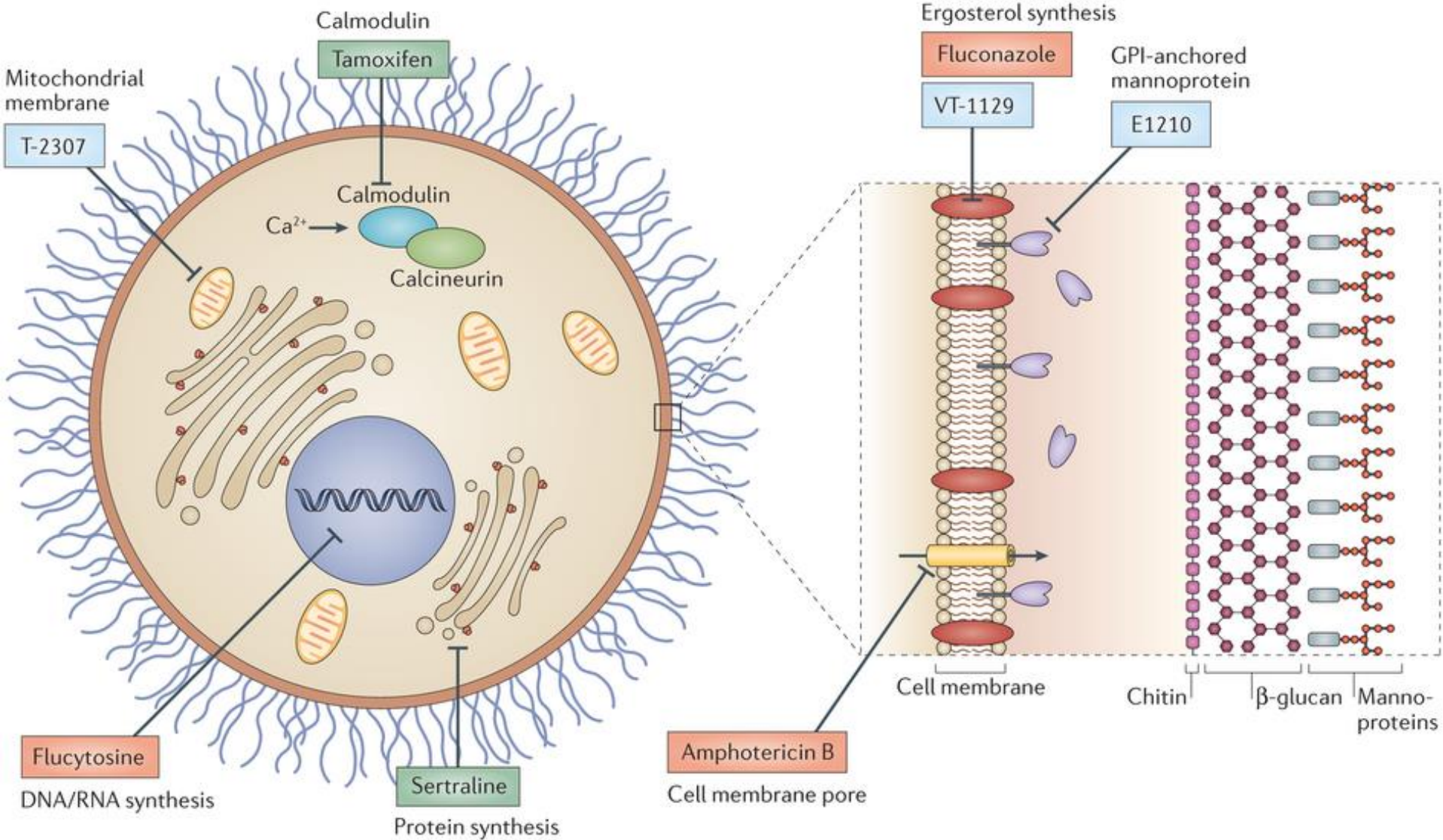
4. Vị trí khác:

- Ức chế tổng hợp Protein: **Sordarins, Azasordarins, Sertraline**
- Ức chế gắn kết Calmodulin: **Tamoxifen**



Manno-proteins





THUỐC KHÁNG NẤM

Thành tế bào

1. **Echinocandins:**
 - Caspofungin
 - Micafungin
2. **Nikkomycin**

Màng sinh chất

1. **Imidazoles:** Ketoconazole, Miconazole, Clotrimazole
2. **Triazoles:** Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole
3. **Polyenes:**
 - Amphotericin B,
 - Nystatin
4. **Allynamines:**
 - Terbinafine

Nhân tế bào

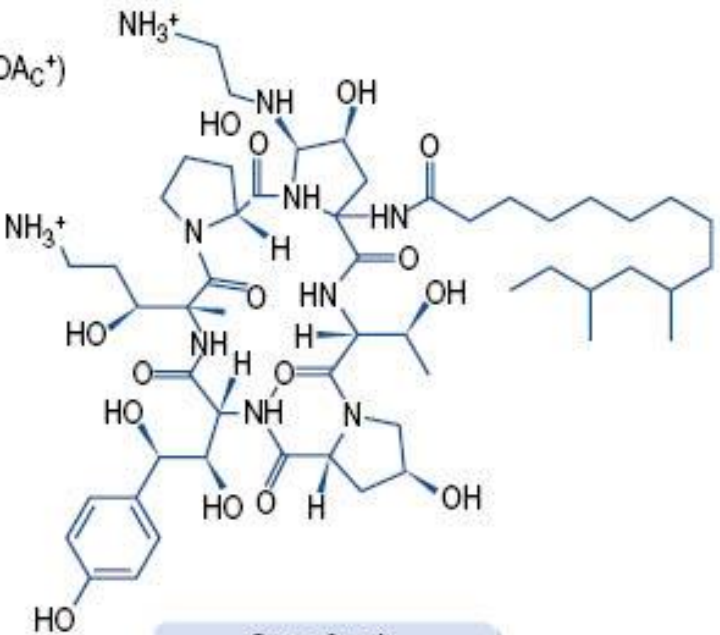
1. **Pyrimidine:**
 - Flucytosine
2. **Griseofulvine**

Vị trí khác

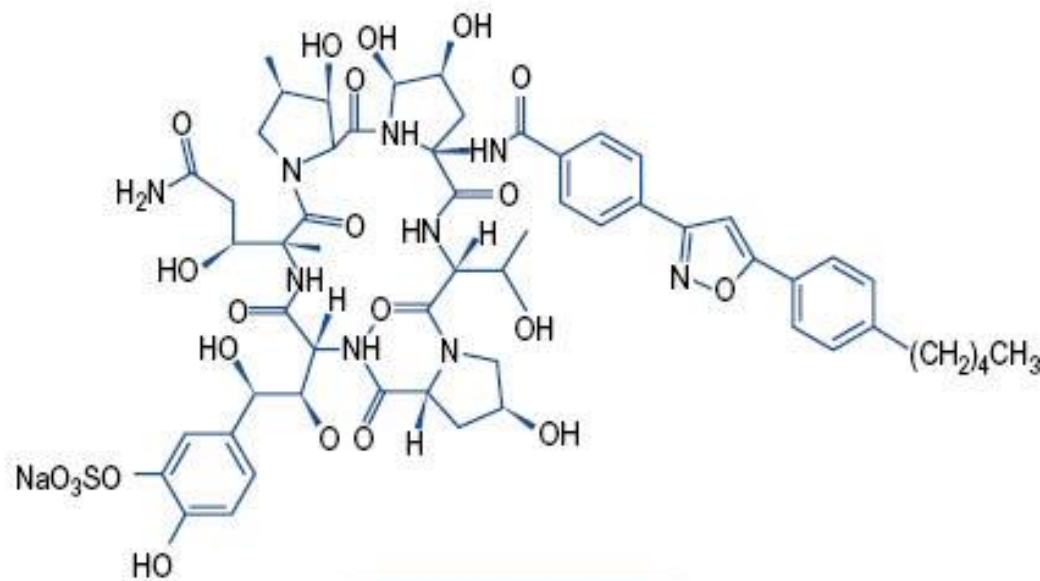
1. **Sordarins, Azasordarin, Sertraline**
2. **Tamoxifen**



III. ĐẶC ĐIỂM CỦA TỪNG NHÓM THUỐC KHÁNG NẤM

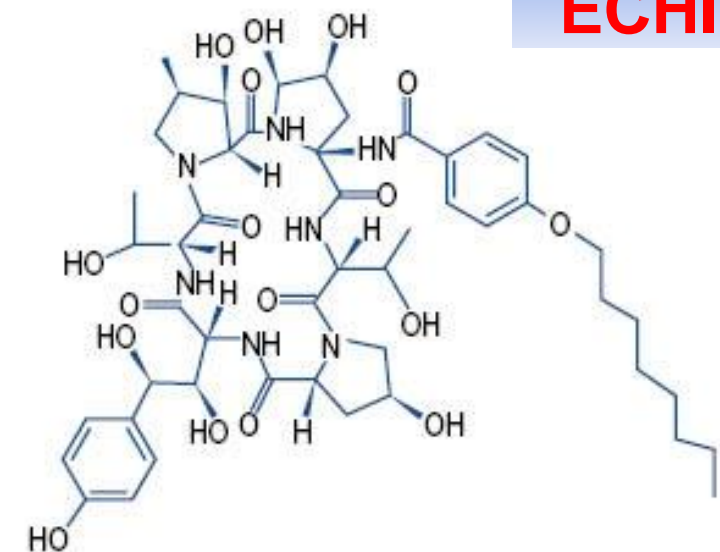


Caspofungin

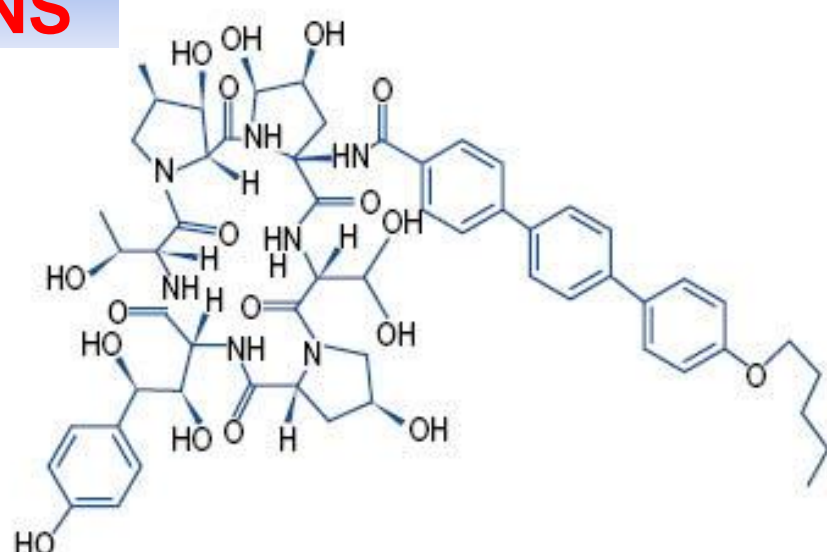


Micafungin

ECHINOCANDINS



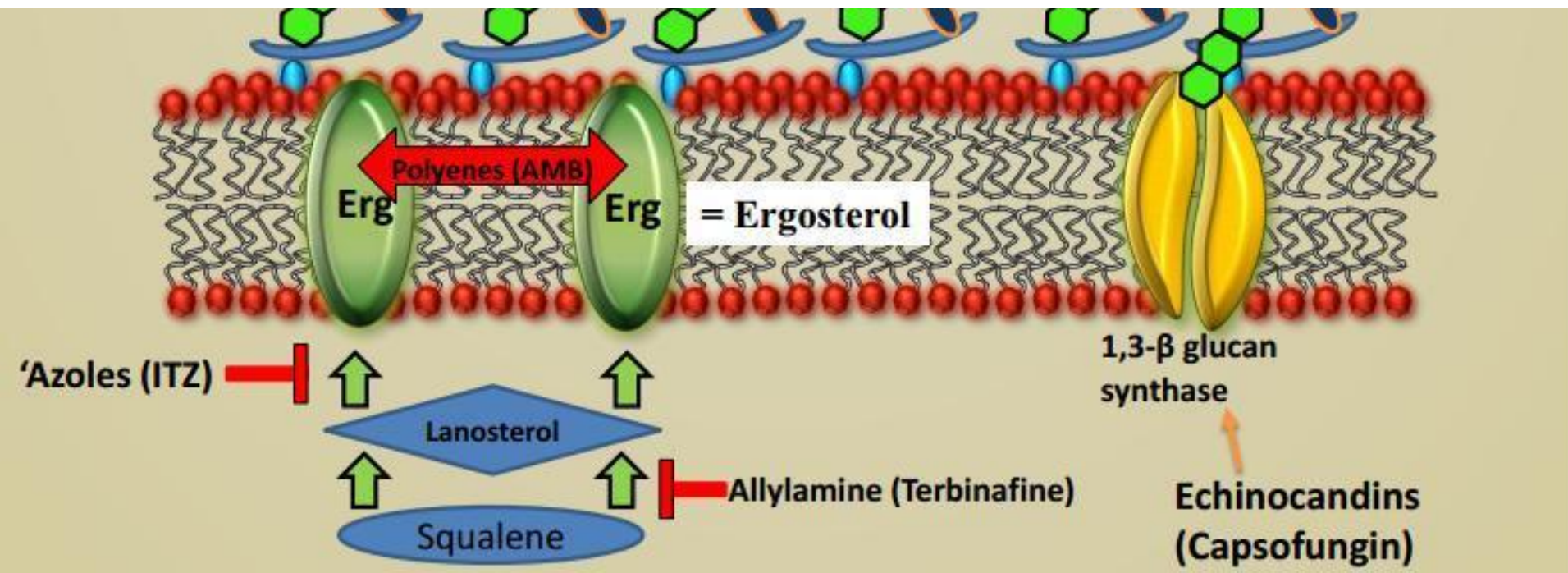
Cilofungin



Anidulafungin

CƠ CHẾ

- Ức chế tổng hợp 1,3 β -glucan bằng cách ức chế 1,3 β -glucan synthase. Đưa đến tăng tính thấm thành tế bào và ly giải tế bào

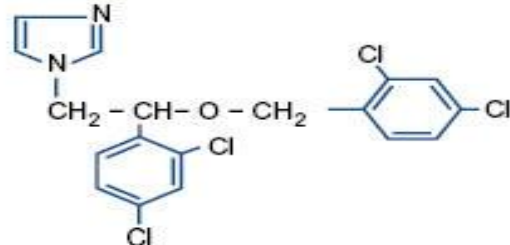


AZOLES

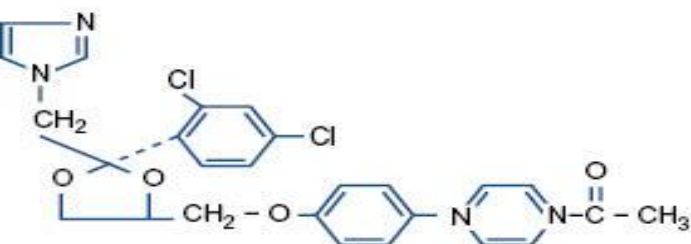
Imidazoles	Triazoles
<ul style="list-style-type: none">• Ketoconazole• Miconazole• Clotrimazole	<ul style="list-style-type: none">• Fluconazole• Itraconazole• Voriconazole



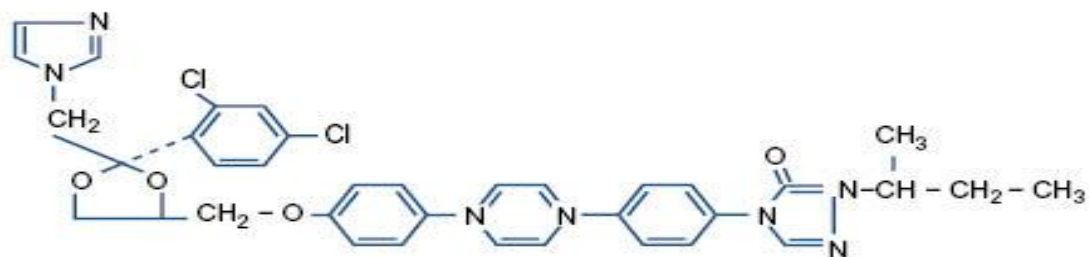
Clotrimazole



Miconazole



Ketoconazole



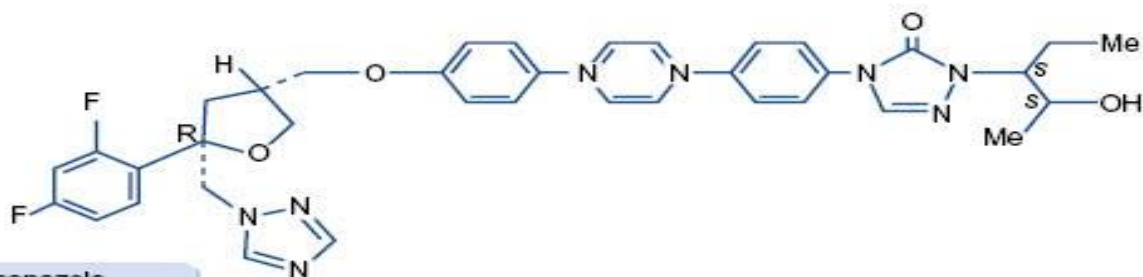
Itraconazole



Fluconazole



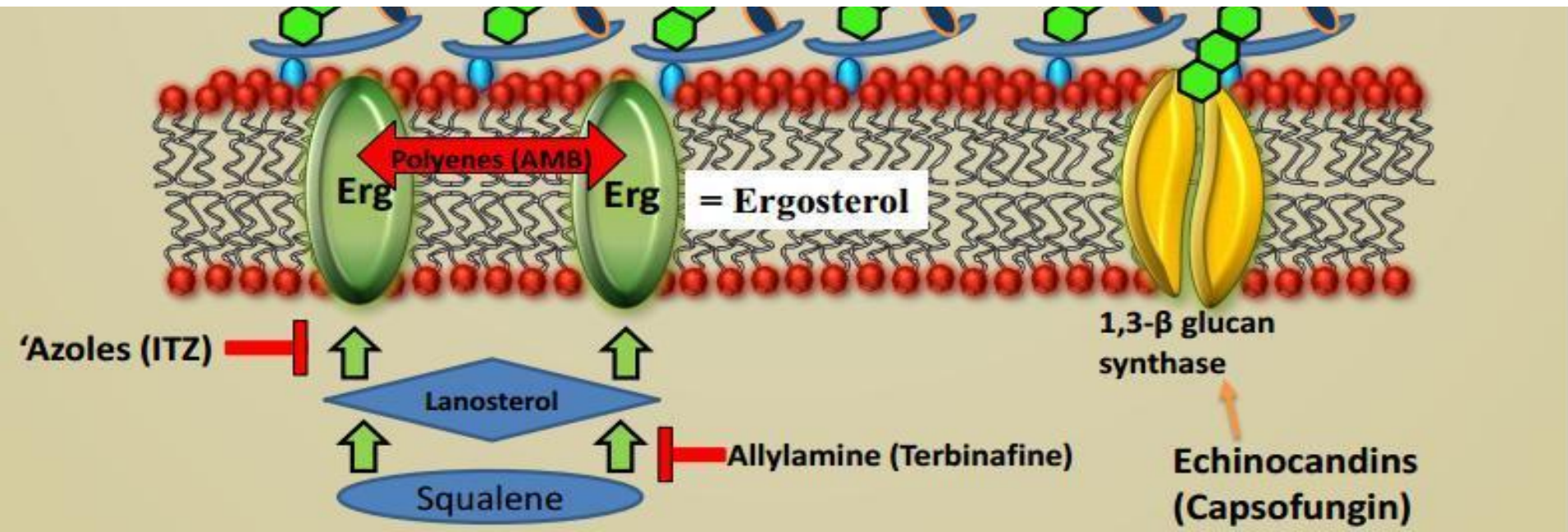
Voriconazole

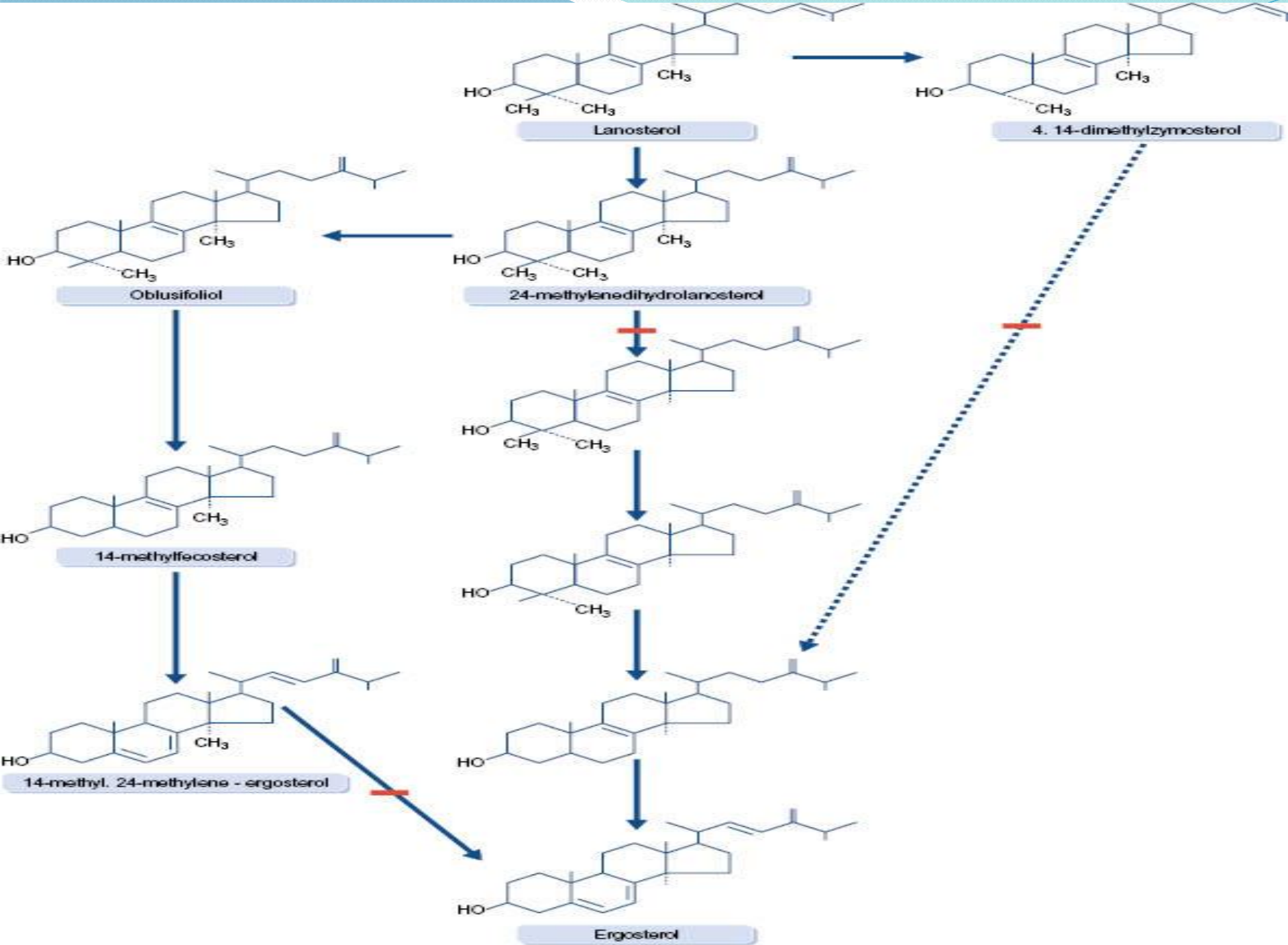


Posaconazole

AZOLES

- Ức chế các Enzym phụ thuộc cytochrom P450 của vi nấm, dẫn đến ức chế tổng hợp ergosterol của tế bào vi nấm





KETOCONAZOLE

- **Phổ kháng nấm** Tác dụng chủ yếu đối với vi nấm *Candida sp.*, và các vi nấm ngoài da, lang ben
- **Dược động học:**
 - Uống dễ hấp thu, nhưng cần môi trường acid để hòa tan và hấp thu (nếu dùng cùng kháng H₂ sẽ làm giảm hấp thu mạnh).
 - Dùng ngoài da có tác dụng tại chỗ



KETOCONAZOLE

- Gắn vào protein huyết tương 84% đến 99%, chủ yếu là albumin
- Vào dịch não tủy không đáng kể
- Chuyển hóa: oxy hóa thoái giáng các vòng imidazole và piperazine, sự khử alkyl oxy hóa và hydroxy hóa vòng nhân thơm

KETOCONAZOLE

- Thời gian bán thải tăng theo liều
- 13% thải qua nước tiểu, trong đó 2 – 4% ở dạng không chuyển hóa
- Đường thải chính là mật và ống tiêu hóa

KETOCONAZOLE

- **Độc tính:**

- Ức chế cả cytochrome P450, làm cản trở sinh tổng hợp hormon thượng thận, sinh dục, ở đàn ông gây chứng vú to, giảm Libido; ở phụ nữ gây loạn kinh nguyệt, vô sinh.
- Làm tăng độc tính của thuốc kết hợp cùng chuyển hoá qua P450.
- Buồn nôn, chán ăn, dị ứng, tăng men gan

CLOTRIMAZOLE và MICONAZOLE

- Thuộc nhóm Imidazoles dùng ngoài. Bôi ngoài da chỉ hấp thu 0,5%; bôi âm đạo, hấp thu 3 - 10%.



ITRACONAZOLE

- **Phổ kháng nấm:** *Talaromyes marneffe*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, một số loài *Candida sp.*, các vi nấm ngoài da, lang ben.



ITRACONAZOLE

Dược động học:

- Hấp thu qua đường uống khoảng 30%, hấp thu tối đa ngay sau khi ăn, hoặc dùng chung với nước uống có tính acid
- Nồng độ đỉnh đạt được trong huyết tương sau 2 – 5 giờ.

ITRACONAZOLE

Dược động học:

- Thời gian bán hủy là 17 giờ sau khi dùng một liều đơn và tăng lên 34 – 42 giờ sau khi lặp lại nhiều liều.
- Trên lâm sàng, người ta hay dùng thuốc với liều cao trong 3 ngày đầu (loading dose), uống kèm theo nước Coca-cola

ITRACONAZOLE

- Chuyển hóa ở gan thành hydroxy-itraconazole
- Nồng độ ổn định thường đạt được sau 15 ngày
- Gắn vào protein huyết tương tới 99,8%. Gắn vào các mô sừng (da, móng) với nồng độ cao hơn huyết tương 4 lần và giữ rất lâu từ vài tuần đến vài tháng sau ngừng điều trị. Áp dụng nhịp điều trị trong điều trị nấm móng.

ITRACONAZOLE

- Thải trừ ở dạng chất chuyển hóa không hoạt tính, khoảng 35% trong nước tiểu và 54% trong phân.
- **Độc tính:** ít, vì ức chế P450 đặc hiệu của tế bào nấm

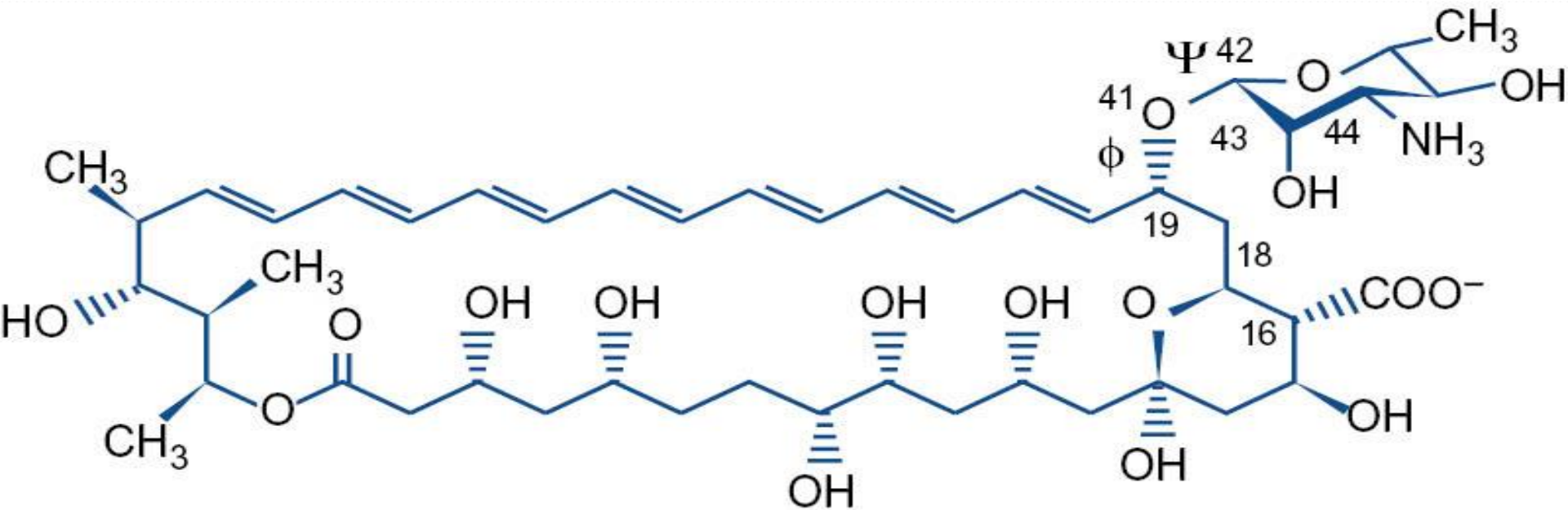
FLUCONAZOLE

- **Phổ kháng nấm:** chủ yếu với nấm *Candida albicans*, và *Cryptococcus neoformans*
- **Dược động học:** Uống hấp thu hoàn toàn, không chịu ảnh hưởng của thức ăn hay acid dịch vị. Gắn vào protein huyết tương 11 -12%, khoảng 90% thải qua thận dưới dạng không đổi. Nồng độ trong dịch não tủy đạt 50 - 90% nồng độ huyết tương.
- **Độc tính:** ít gặp, tăng men gan

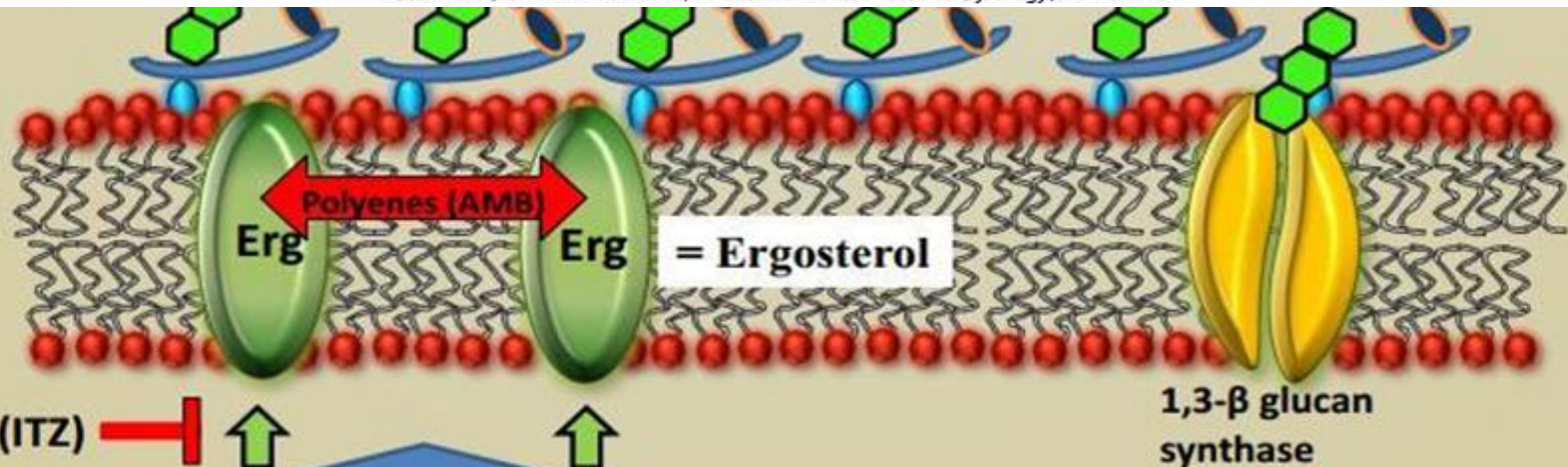
POLYENES

1. Amphotericin B deoxycholate
2. Amphotericin B lipid complex
3. Amphotericin B colloidal dispersion
4. Amphotericin B liposomal

CẤU TRÚC

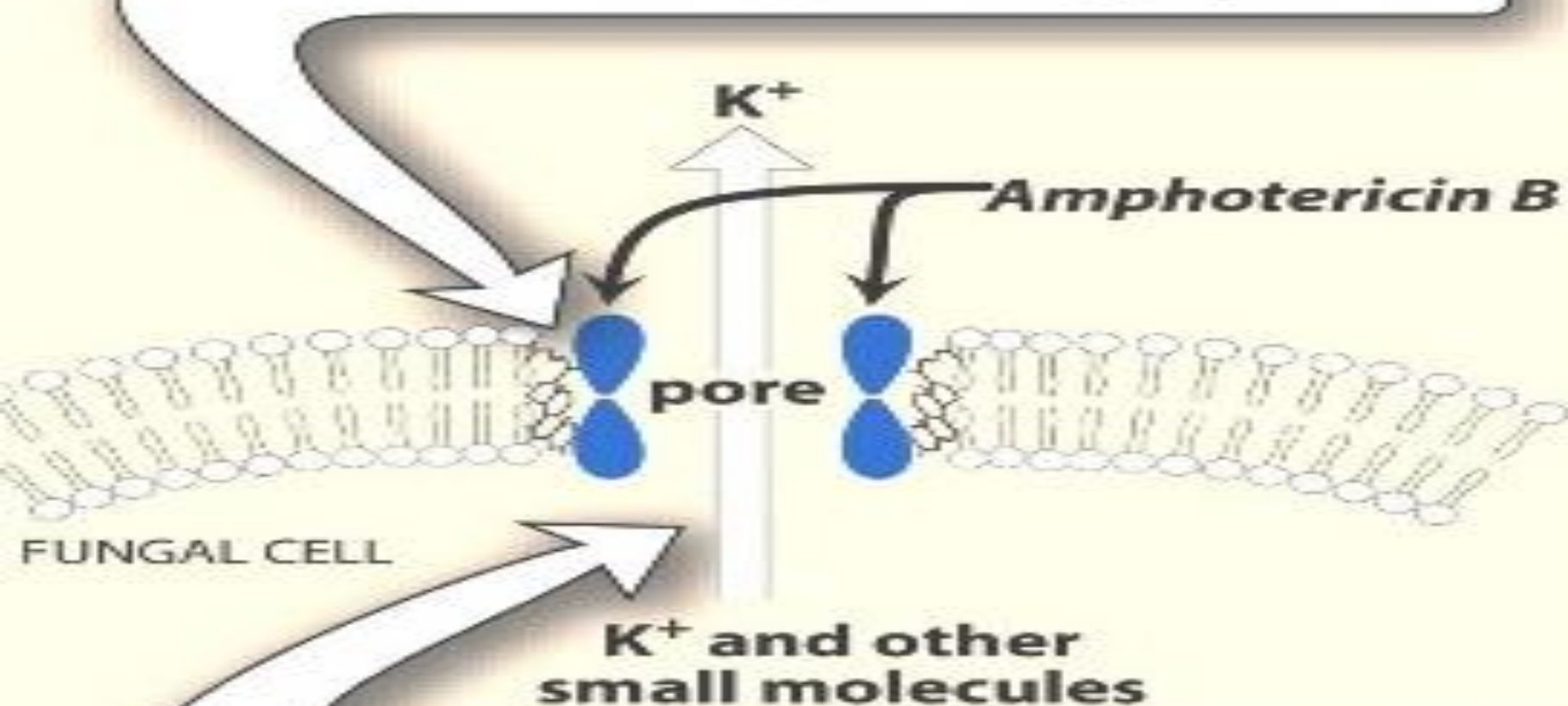


© Elsevier, Inc. 2009 Anaissie, McGinnis & Pfaller. *Clinical Mycology*, 2nd edition.



1

Amphotericin B interacts hydrophobically with ergosterol in the fungal cell membrane, forming a pore.

**2**

Potassium and other small molecules are lost through the pore, causing cell death.

CƠ CHẾ

- Amphotericin B gắn vào ergosterol của màng tế bào nấm, tạo nên các ống dẫn làm rò rỉ các ion và các phân tử nhỏ từ trong tế bào nấm ra ngoài, gây chết tế bào.
- Cản trở chức năng oxy hóa của các enzym liên quan đến màng

PHỔ KHÁNG NẤM

Candida sp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus sp.*,
Talaromyes marneffe, *Histoplasma capsulatum*,
Blastomyces dermatitidis, *Coccidioides immitis*,
Sporothrix schenckii



DƯỢC ĐỘNG HỌC

- Không hấp thu qua đường uống.
- Gắn vào protein huyết tương tới 95%, chủ yếu vào β -lipoprotein.
- Vào được dịch não tủy.
- Thời gian bán thải khoảng 15 ngày.
- Thải trừ chậm qua thận trong vài ngày.

ĐỘC TÍNH

- Độc tính liên quan đến việc truyền thuốc: run, sốt, buồn nôn, nhức đầu, hạ huyết áp.
- Tổn thương ống thận, đưa đến suy thận.
- Tăng thải K^+ , Mg^{++} .
- Thiếu máu do giảm sản xuất erythropoietin của thận.

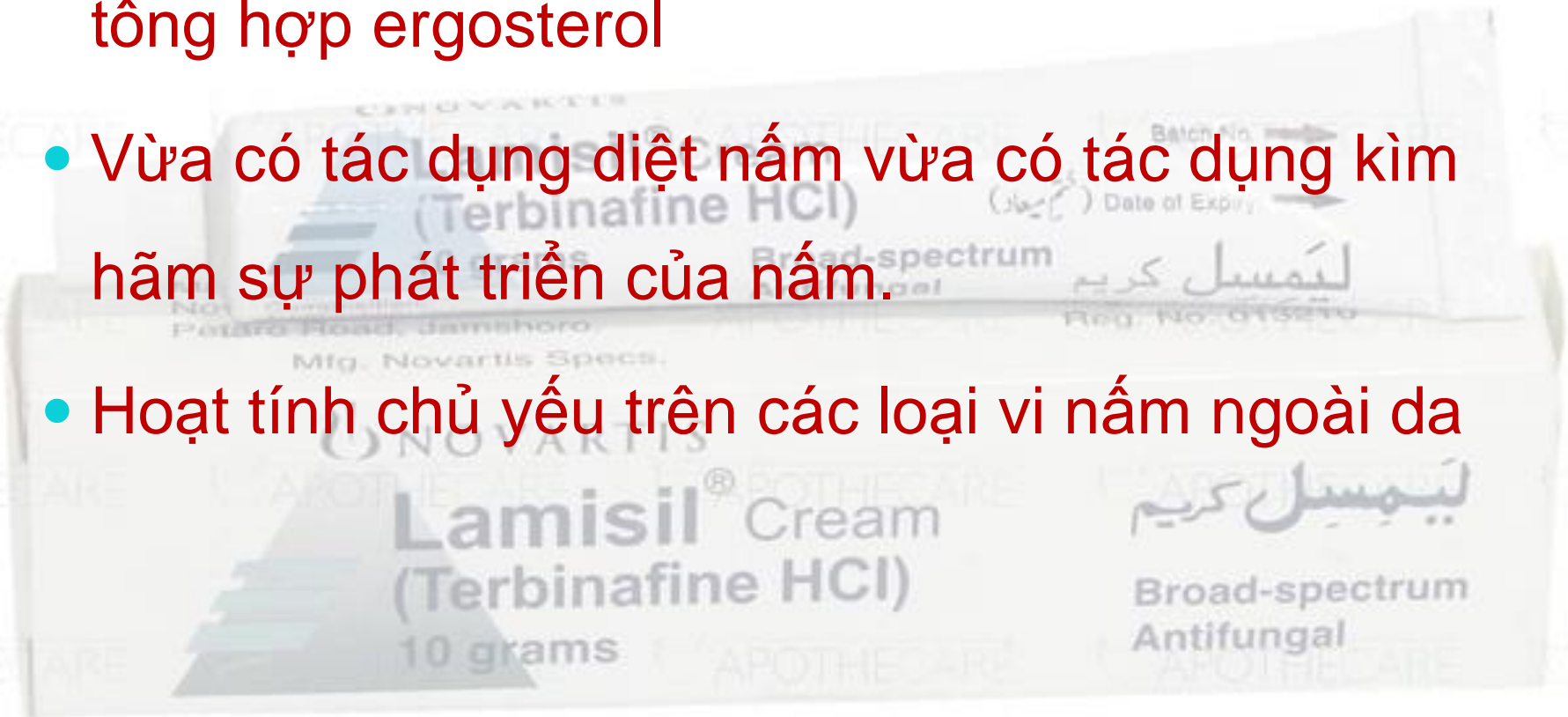
NYSTATIN

- Tương tự Amphotericin B cả về cấu trúc và cơ chế tác dụng, nhưng độc hơn nên chỉ để dùng ngoài vì không hấp thu qua da và niêm mạc.
- Tác dụng điều trị các loại nấm *Candida* sp. ở miệng, âm đạo và kẽ da



ALLYLAMINES: Terbinafine

- Ức chế squalene epoxidase, một enzym cần để tổng hợp ergosterol
- Vừa có tác dụng diệt nấm vừa có tác dụng kìm hãm sự phát triển của nấm.
- Hoạt tính chủ yếu trên các loại vi nấm ngoài da

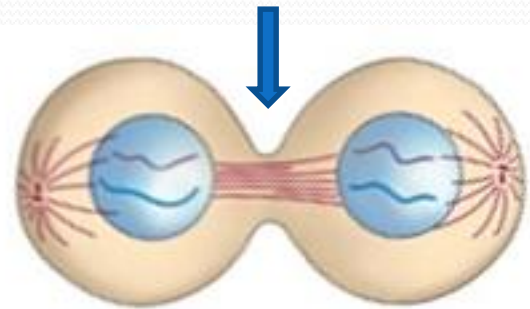


ALLYLAMINES: Terbinafine

- Khi xức trên da, dưới 5% được hấp thu vào cơ thể
- Các chất chuyển hóa không có tác dụng kháng nấm
- Đào thải qua phân và nước tiểu
- Thời gian bán hủy là 17 giờ

GRISEOFULVIN

- **Cơ chế:** Griseofulvin gắn vào protein tiểu quản, làm gãy thoi phân bào nên kìm hãm sự phát triển của nấm.
- **Phổ kháng nấm:** Hiệu quả đối với các vi nấm ngoài da
- **Độc tính:** Nhức đầu, viêm thần kinh, ngứa gà, mệt mỏi, nhìn mờ, rối loạn tiêu hóa

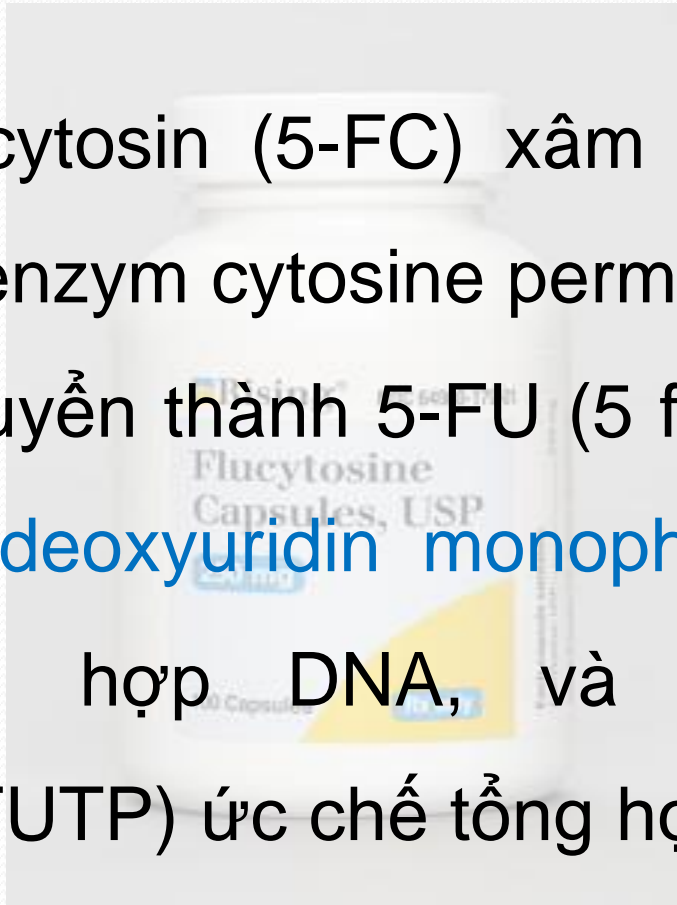


GRISEOFULVIN

- **Dược động học:** Hấp thu qua tiêu hóa thay đổi theo dạng thuốc và thức ăn. Chế phẩm siêu tinh thể có sinh khả dụng gấp rưỡi loại bột vi tinh thể. Thức ăn có mỡ sẽ dễ hấp thu vì thuốc không tan trong nước. Thuốc tích lũy trong tế bào tiền thân của keratin nên có tác dụng kháng lại sự xâm nhập của vi nấm.

PYRIMIDINE: FLUCYTOSIN

- **CƠ CHẾ:** Flucytosin (5-FC) xâm nhập được vào tế bào nấm nhờ enzym cytosine permease. Trong tế bào, 5-FC được chuyển thành 5-FU (5 fluorouracil), sau đó thành **5 fluorodeoxyuridin monophosphat** (F -dUMP) ức chế tổng hợp DNA, và thành **fluorouridin triphosphate** (FUTP) ức chế tổng hợp RNA.



PYRIMIDINE: FLUCYTOSIN

- Hoạt tính kháng nấm chủ yếu với *Cryptococcus sp.* Và *Candida sp.*
- Thuốc dễ bị kháng bởi vi nấm và có tác dụng hiệp đồng với các thuốc kháng nấm khác, nên phải dùng phối hợp với Amphotericin B hoặc Fluconazole

PYRIMIDINE: FLUCYTOSIN

Dược động học:

- Hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa (>90%)
- vào dịch não tủy với nồng độ bằng 65 -90% nồng độ huyết tương.
- Thải qua thận 80% dưới dạng không chuyển hoá.
- Thời gian bán hủy là 3 -6 giờ

PYRIMIDINE: FLUCYTOSIN

Độc tính:

- Do vi khuẩn đường ruột chuyển hoá flucytosin thành **5-flurouracil**, là hợp chất độc.
- Ức chế tủy xương, dẫn đến thiếu máu, giảm bạch cầu , giảm tiểu cầu.
- Rối loạn chức năng gan.
- Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, tiêu chảy.

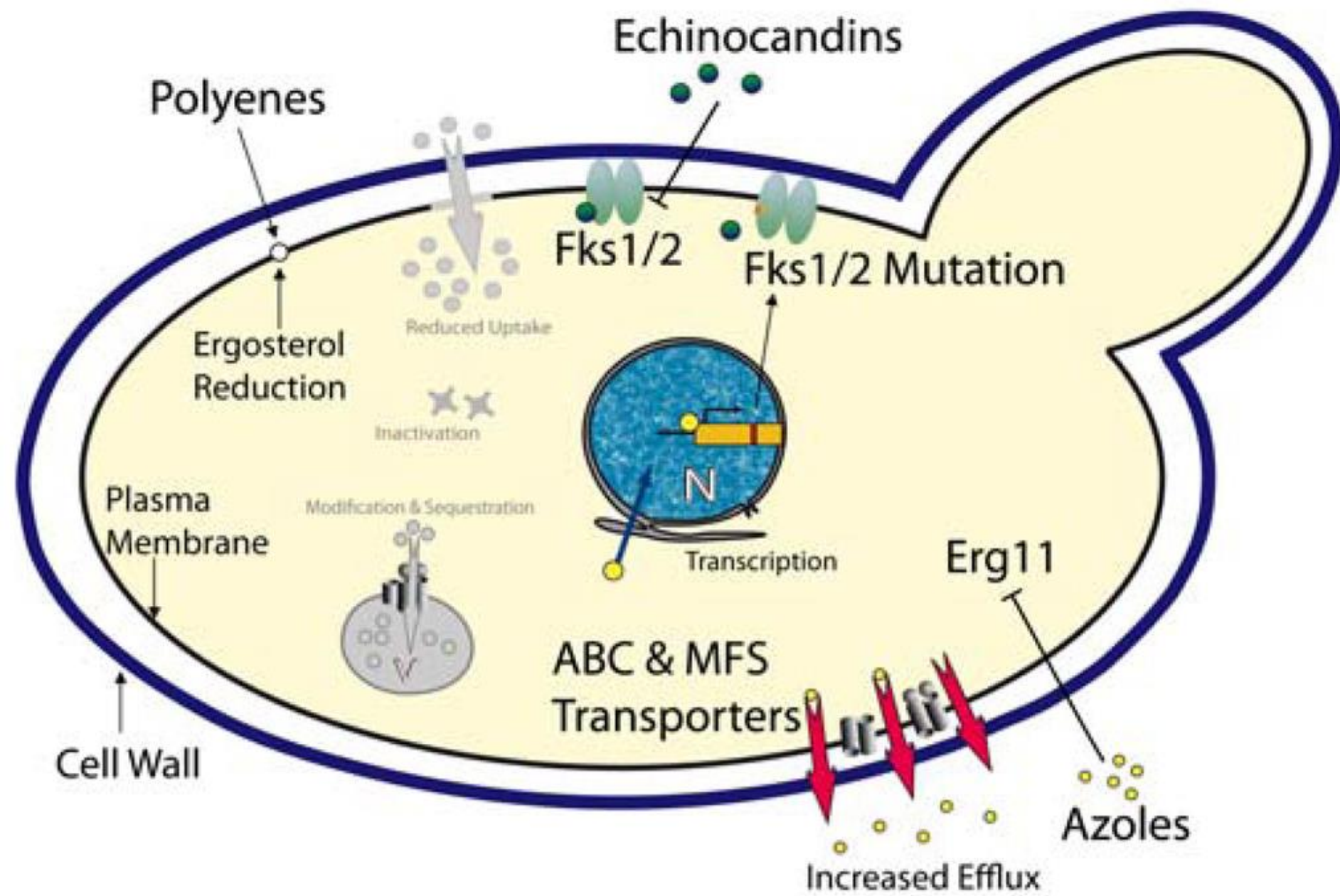
IV. CƠ CHẾ KHÁNG THUỐC

1. Thay đổi cách vận chuyển thuốc (transport alterations): bơm thuốc ngược ra
2. Thay đổi đích (target alteration): Erg11
3. Sử dụng đường bù (utilization of compensatory pathways): Erg3
4. Hình thành cấu trúc phức hợp đa bào (presence of complex multicellular structures): Biofilms

IV. CƠ CHẾ KHÁNG THUỐC

Một số đột biến gene:

- Đột biến gene ERG11 → Emzyme đích
- Gene MDR và CDR → Bơm thuốc ngược ra
- Gene FKS → Tiểu đơn vị của Emzyme đích.

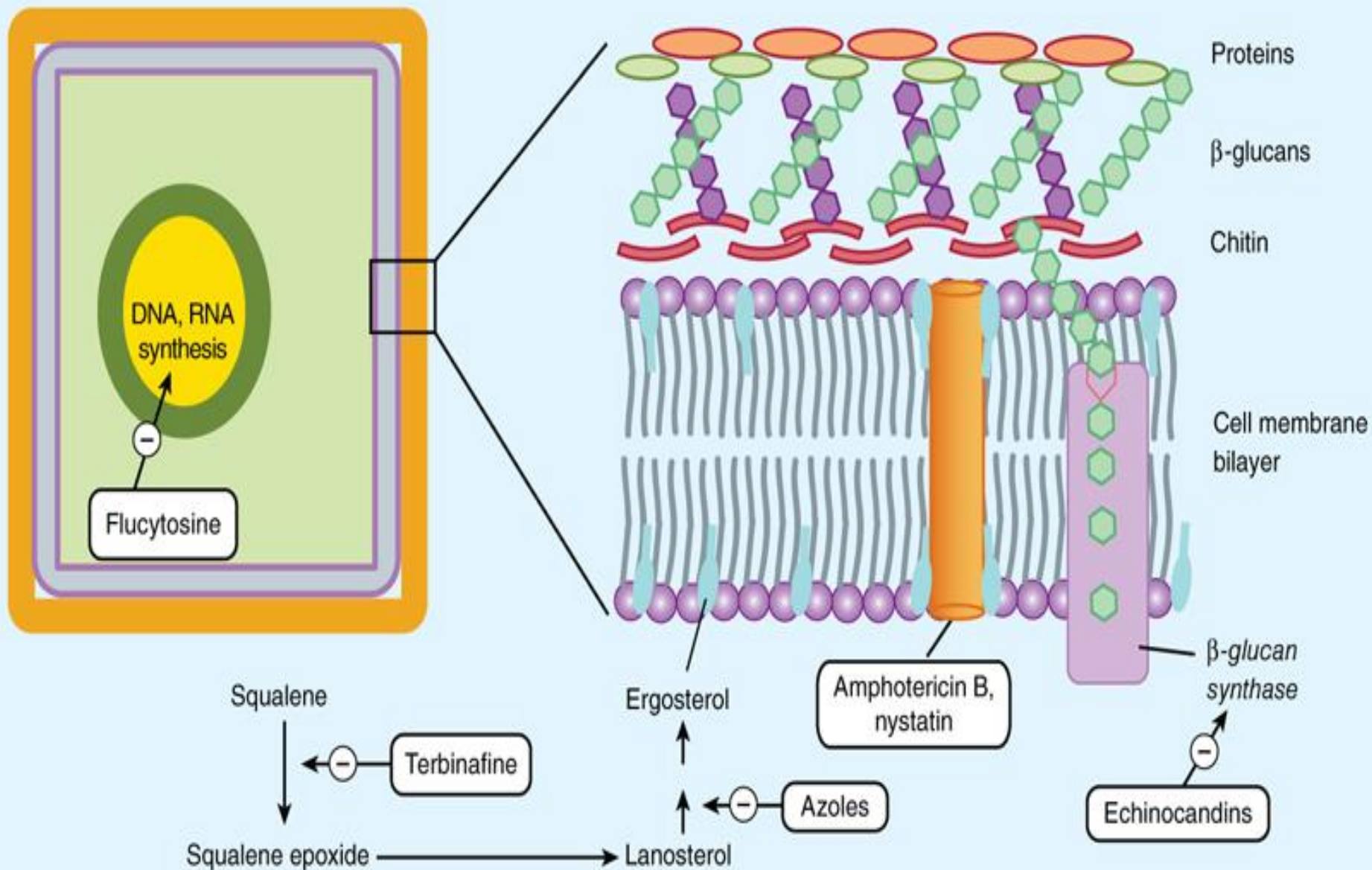


TÓM TẮT

- Màng tế bào vi nấm là vị trí có nhiều nhóm thuốc tác động lên nhiều nhất
- Thuốc kháng nấm có nhiều độc tính trên gan và thận
- Vi nấm có nhiều cơ chế khác nhau để đề kháng với thuốc kháng nấm.


Fungal cell

Fungal cell membrane and cell wall



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Xuân Mai (2015), ký sinh trùng y học, NXB y học, Tp. HCM, tr. 437 – 530.
2. Elias J. Anaissie, Michael R. McGinnis, Michael A. Pfaller (2009), clinical mycology, Elsevier, Churchill Livingstone, pp. 161 – 195.
3. Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, , Michael A. Pfaller (2016), Medical Microbiology, Elsevier, Philadelphia, pp. 595 – 606.

- 
- Sinh viên nhớ làm feedback cho nội dung bài giảng và phương pháp giảng dạy.
 - Email: liem1088@yahoo.com