АНТИМИКОТИКИ, ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВА РАЗВИТИЯ, КАК НАПРАВЛЕНИЯ В 2020 ГОДУ

ANTIMYCOTICS, HISTORY AND DEVELOPMENT PROSPECTS, AS DIRECTIONS IN 2020

УДК 54

Иванова Екатерина Владиславовна, студент, Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева

Научный руководитель: Цаплин Григорий Валерьевич ассистент кафедры химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева; младший научный сотрудник лаборатории №13 ИОХ РАН

Ivanova Ekaterina Vladislavovna, student, D. I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology, k.katarinawest@gmail.com

Scientific adviser: Tsaplin Grigory Valerievich Assistant of the Department of Chemistry and Technology of Organic Synthesis DI. Mendeleev; Junior Researcher, Laboratory No. 13, Institute of Organic Chemistry, RAS

Аннотация

В данной работе автором проведен литературный обзор на тему антимикотиков, включающий в себя обзор мирового и Российского рынка продукции, разбор механизмов действия и механизмов устойчивости, а так же краткое описание самых актуальных препаратов на лето 2020 года. На основании данного исследования автором сделан вывод о том, что исследование ранее неизвестных механизмов антимикотических препаратов является социально-важным направлением в современной науке.

Summary

In this work, the author conducted a literary review on the topic of antimycotics, including an overview of the world and Russian product markets, an analysis of the mechanisms of action and mechanisms of resistance, as well as a brief description of the most relevant drugs for the summer of 2020. On the basis of this study, the author concluded that the study of previously unknown mechanisms of antimycotic drugs is a socially important area in modern science.

Ключевые слова: Антимикотики, медицина, механизм действия, механизм устойчивости, рынок противогрибковых препаратов, фунгициды, азолы, полиены, аллиламины**.**

Key words: Antimycotics, medicine, mechanism of action, mechanism of resistance, antifungal drugs market, fungicides, azoles, polyenes, allylamines.

Антимикотики.

Современный медицинский прогресс обладает значительными темпами по сравнению с тем, что было даже 10 лет назад, в связи с этим появляется проблема увеличения числа пациентов с ослабленным иммунитетом, что ведет к увеличению числа клинически значимых грибковых инфекций. Для лечения грибковых инфекций применяют лекарственные средства, обладающие фунгицидным или фунгистатическим действием и называемые – противогрибковые средства или антимикотики. Постоянное использование противогрибковых препаратов привело к развитию лекарственной устойчивости. Наиболее распространенные механизмы развития резистентности связаны с изменениями в ферментативных путях.

Мировой и Российский рынок.

В 2017 году объем мирового рынка противогрибковых препаратов оценивался в $ 11,3 млрд. Растущая Распространенность грибковых инфекций, таких как аспергиллез и кандидоз, является одним из ключевых факторов, стимулирующих рынок. Грибковые инфекции охватывают как системные, так и поверхностные инфекции, включая инфекции кожи, глаз, рта и влагалища. Кроме того, рост числа пациентов, страдающих от внутрибольничных или внутрибольничных инфекций и

инфекционных заболеваний, будет способствовать ускорению роста рынка в течение прогнозируемого периода.

По данным ежемесячного розничного аудита компании ЗАО «Группа ДСМ» (DSM Group), в июне 2018 года через аптеки было реализовано 4,0 млн. упаковок (+0,1% относительно мая 2018 г.) антимикотических лекарственных препаратов на сумму 1,2 млрд. рублей (+0,9%). По сравнению с июнем 2017 года продажи лекарств упали на 3,4% в стоимостном выражении и на 5,7% в натуральном. За месяц средневзвешенная стоимость одной упаковки увеличилась на 0,7% и составила 309,7 рублей, относительно июня прошлого года цена возросла на 2,5%.

В первом полугодии 2018 года объем реализации противогрибковых средств составил 21,8 млн. упаковок при емкости рынка 6,7 млрд. рублей. В сравнении с аналогичным периодом 2017 года продажи антимикотиков выросли на 3,0% в рублях и на 0,6% в упаковках.

В июне 2018 года ТОП-3 бренда заняли более половины рынка в рублях: «Экзодерил» (25,5%), «Микодерил» (18,0%) и «Лоцерил» (11,1%). При этом наибольшим спросом пользуется

«Салициловая Кислота» с долей на рынке 28,8% в натуральном выражении.

Классификация

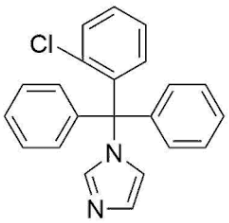
Антимикотики – это большой и разнообразный класс соединений, которые могут иметь не только природное, но и синтетическое происхождении. Классификация противогрибковых препаратов происходит на основании химической структуры, в свою очередь разделение идет на несколько групп, которые отличаются между собой спектрами активности, клиническому и фармакокинетическому применению при различных грибковых инфекция.

Таблица 1. Классификация противогрибковых агентов

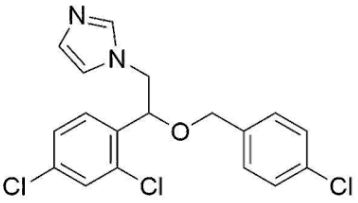
Группы	**Представители**	**Системное или местное применение**
Полиены	Нистатин	
	Леворин	

		Натамицин	
		Амфотерицин В	
Азолы	Имидазолы	Кетоконазол	Системное
		Клотримазол	Местное
		Миконазол	Местное
		Бифоназол	Местное
	Триазолы	Флуконазол	Системное
		Итраконазол	Системное
Аллиламины		Тербинафин	Системное
		Нафтифин	Местное
Препараты разных химических групп		Гризеофульвин	Системное
		Флуцитозин	Системное
		Хлорнитрофенол	Местное
		Калия йодид	Системное

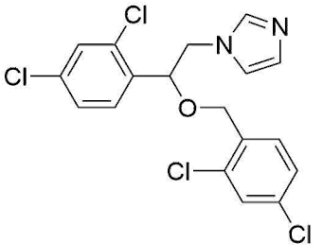
Только четыре класса лекарственных препаратов нацелены на три различных метаболитических пути грибка и используются в клинической практике для системного лечения грибковых заболеваний. Это - фторпиримидины, полиены, азолы, эхинокандины. Другие классы, например морфолины и аллиламины используются только в качестве местных агентов из-за недостаточной эффективности или серьезных побочных эффектов при системном введении.



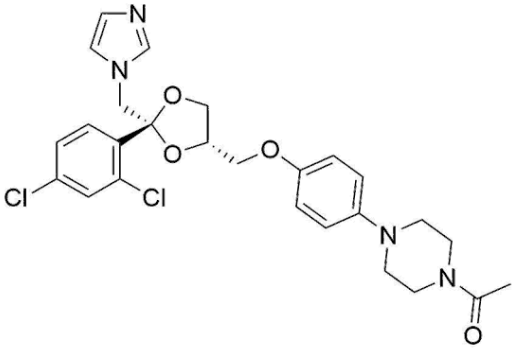
а



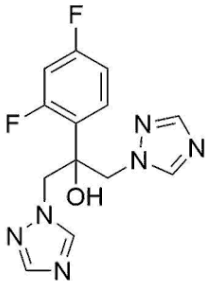
б



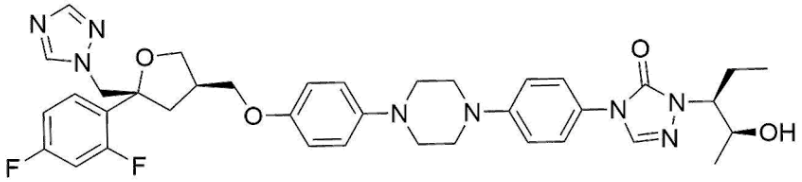
в



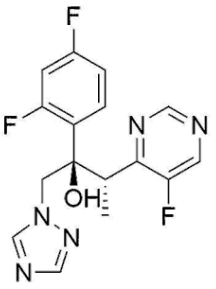
г



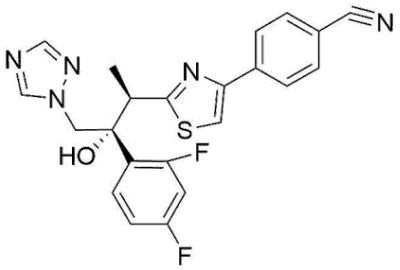
е



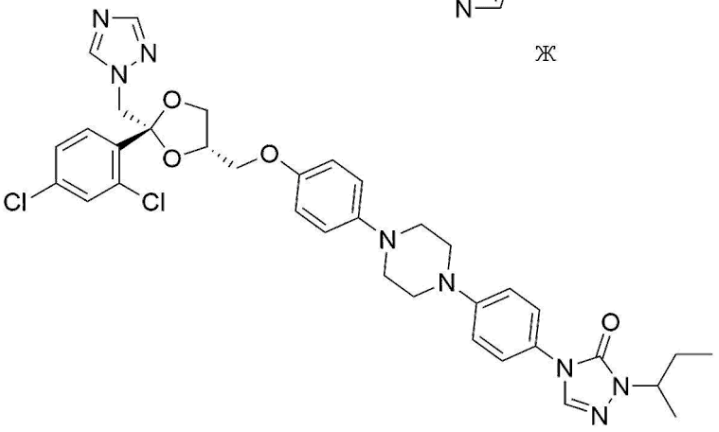
з



ж



и



д

Рисунок 1. Химические структуры основных азольных фунгицидоы, четыре производных имидазола: клотримазол (а), эконазол (б), миконазол (в), и кетоконазол (г), два производных 1,2,4-триазола: итраконазол (д) и флуконазол (е), а также три 1,2,4-триазольных производных нового поколения: вориконазол (ж), позаконазол (з), аравуконазол (и).

Известно, что основной проблемой в лечении противогрибковыми препаратами является появление устойчивых штаммов грибов. Первым этапом в предотвращении появления такой проблемы является изучение механизмов действия и механизмов устойчивости препаратов.

Таблица 2. Классификация антимикотиков по механизму их действия

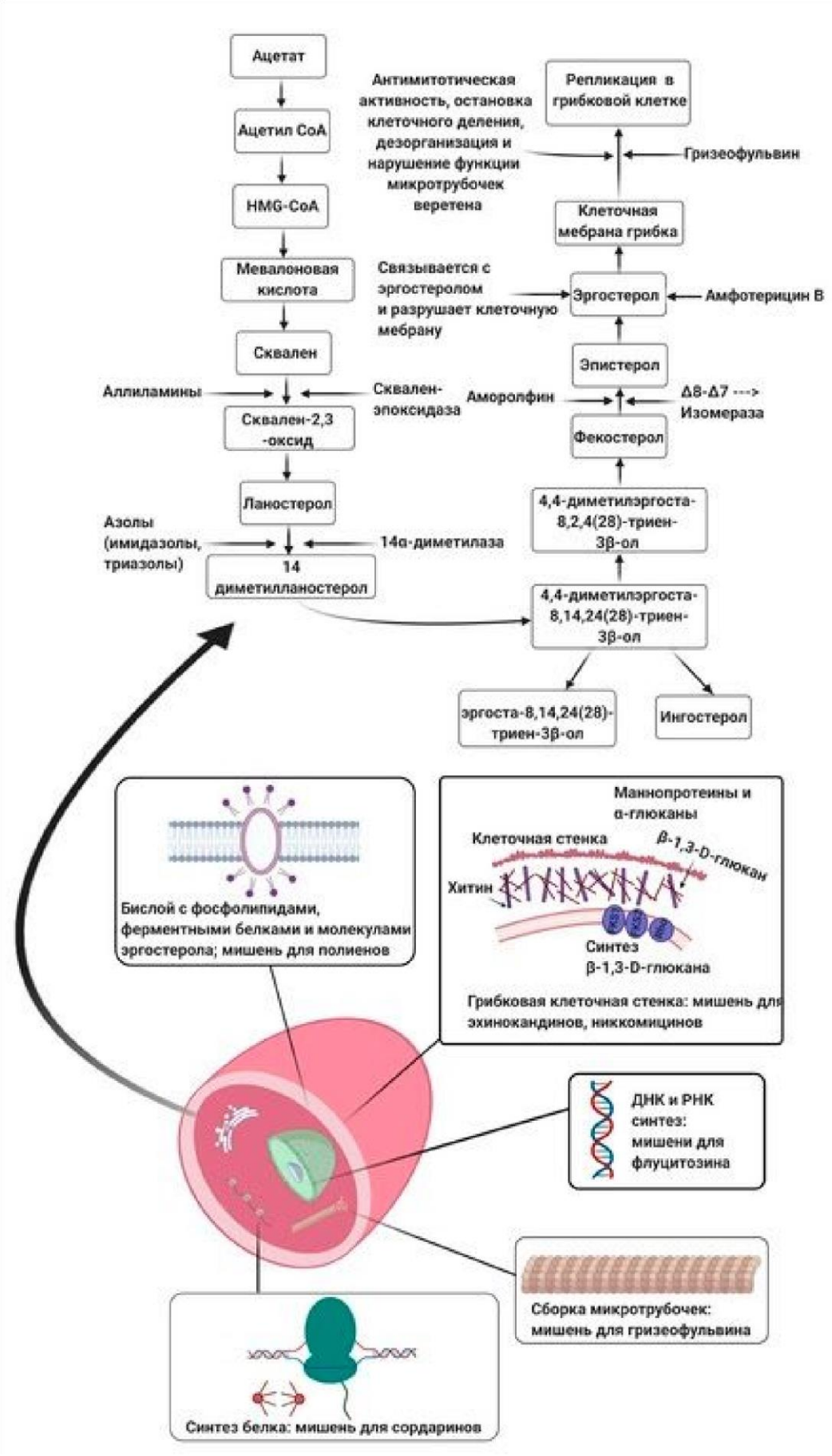
Класс препаратов	**Препарат**	**Торговое название**	**Механизм действия**	**Механизм устойчивости**
Полиены	Амфотерицин В	Фунгизон	Взаимодействие с эргостеролом, интеркаляция мембраны грибка, увеличение проницаемости мембраны для одновалентных и двухвалентный катионов, гибель клеток	отсутствие эргостерола (потеря функциональной мутации в ERG3 или ERG6) снижение содержания эргостерола в клетках
	Липидные составы	Амбисом Абелцет Амфотек		
	Липосомальный нистатин	Ниотрак	Похож на амфотерицин В	

Фторпиримидины	Флуктозин	Ламизил	Транспортировка в восприимчивые грибы цитозин-пермеазой, а затем дезаминирование в активную форму (5-FU) цитозин деаминазой, где препарат препятствует синтезу ДНК / РНК.	
Азолы	Кетоконазол	Низорал	Ингибирование C14 -деметилазы, накопление ланостерола, приводящее к нарушению клеточной мембраны гриба, фунгистаз	Отток, опосредованный транспортерами с множественными лекарственными средствами, снижает сродство к Erg11p мутациями, повышающими регуляцию изменений ERG11 в пути биосинтеза эргостерола
	Флуканазол	Дифлюкан	Как кетоконазол, но более селективное ингибирование	
	Итраконазол	Споранокс	Идентично флуконазолу	
	Вориконазол		Идентично флуконазолу	
	Позаконазол		Идентично флуконазолу	
Эхинокандины	Капсофунгин	Канкидас	Ингибирование синтеза глюкана на	изменение сродства эхинокандинов к

	Микафунгин (FK463)		клеточной стенке, что приводит к восприимчивости грибковых клеток к осмотическому лизису. Похож на каспофунгин	β (1,3) -глюкансинтазе\
Аллиламины	Тербинафин	Ламизил	Ингибирование скваленэпоксидазы, приводящее к истощению эргостерола и накоплению токсичных	Не известен
			стеринов, фунгистазу	

Механизм действия.

В предыдущем пункте мы рассмотрели классификацию антимикотиков в зависимости от классов, к которым они принадлежат. В сводной таблице кратко представлен механизм действия каждого из классов антимикотиков. Для полноценной картины стоит описать механизм действия.


Ацетат
Ацетил CoA
HMG-CoA
Мевалоновая кислота
Сквален
Аллиламины
Сквален-эпоксидаза
Сквален-2,3 -оксид
Ланостерол
Азолы (имидазолы, триазолы)
14α-диметилаза
14 диметилланостерол
Антимитотическая активность, остановка клеточного деления, дезорганизация и нарушение функции микротрубочек веретена
Репликация в грибковой клетке
Гризеофульвин
Клеточная мебрана грибка
Связывается с эргостеролом и разрушает клеточную мебрану
Эргостерол
Амфотерицин B
Эпистерол
Аморолфин
Δ8-Δ7 ---> Изомераза
Фекостерол
4,4-диметилэргоста-8,2,4(28)-триен-3β-ол
4,4-диметилэргоста-8,14,24(28)-триен-3β-ол
эргоста-8,14,24(28)-триен-3β-ол
Ингостерол
Бислой с фосфолипидами, ферментными белками и молекулами эргостерола; мишень для полиенов
Маннопротеины и α-глюканы
Клеточная стенка
β-1,3-D-глюкан
Хитин
Синтез β-1,3-D-глюкана
Грибковая клеточная стенка: мишень для эхинокандинов, никкомицинов
ДНК и РНК синтез: мишени для флуцитозина
Сборка микротрубочек: мишень для гризеофульвина
Синтез белка: мишень для сордаринов

Современные аналоги.

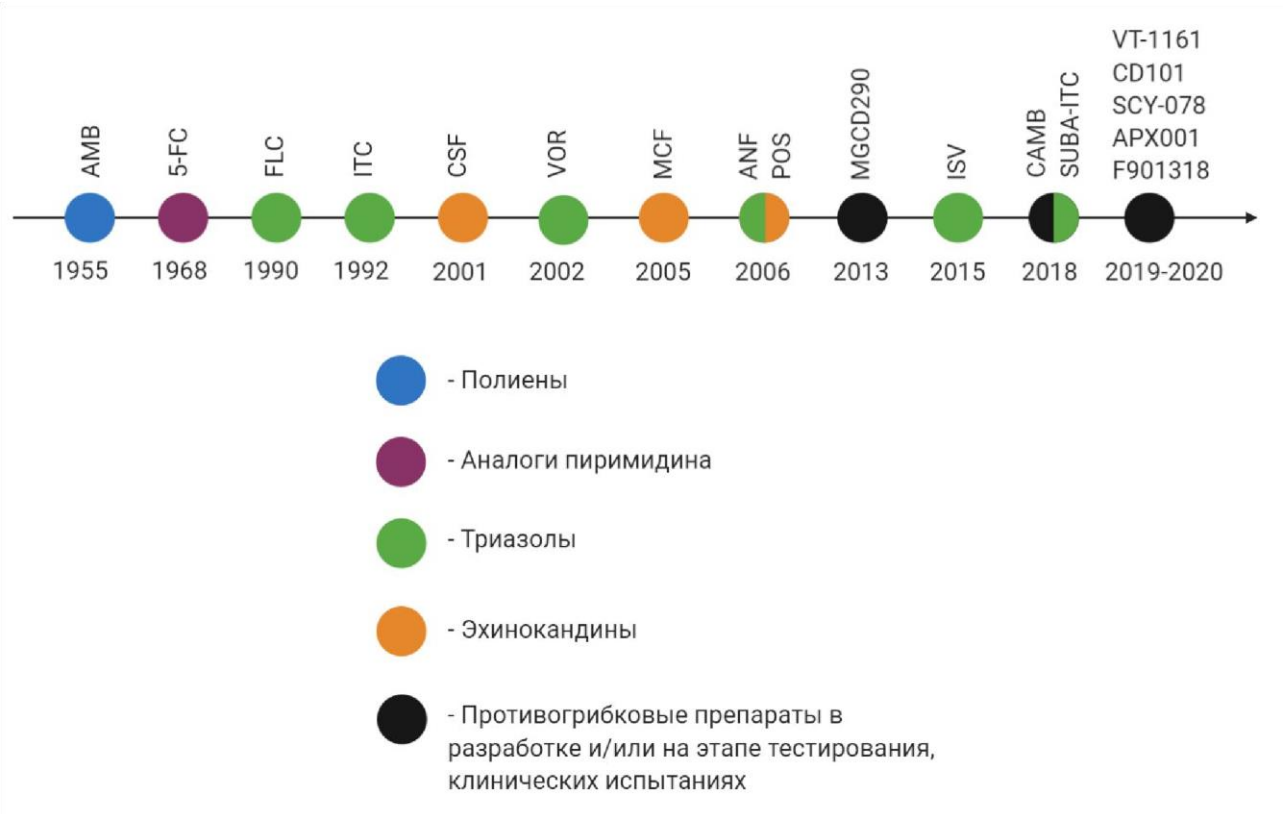


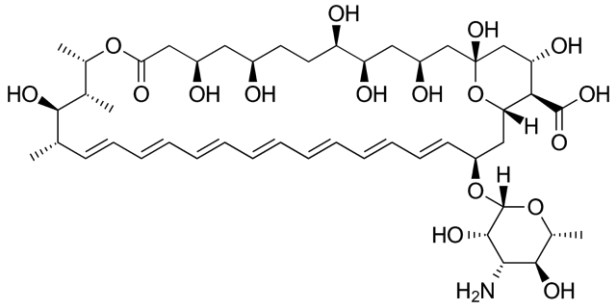
Рис 2. Time-line открытия противогрибковых агентов. AMB = амфотерицин B, 5-FC = флуцитозин, FLC = флуконазол, ITC = итраконазол, CSF = каспофунгин, VOR = вориконазол, MCF = микафунгин, POS = позаконазол, ANF = анидулафунгин, ISV = изавуконазол, SUBA-ITC = супер биодоступный итраконазол.

MGCD290

Противогрибковый ингибитор фермента гистондеацетилазы Hos2 (HDAC) (MGCD290); MG-3290; MGCD-290 **.**

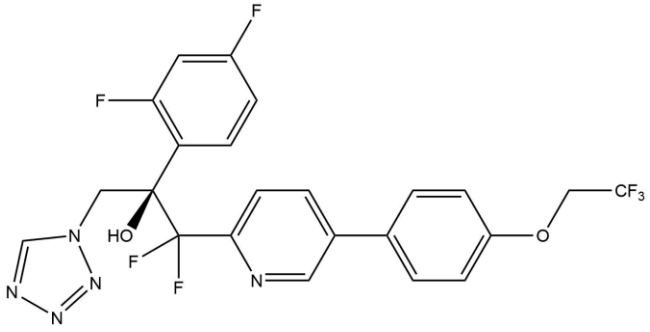
Обладает активностью in vitro, как ингибитор грибковой гистондеацетилазы (HDAC) Hos2 MGCD290. В сочетании с азолами против азолустойчивых дрожжей и плесени. Таким образом, MGCD290 продемонстрировал синергизм in vitro с азолами в отношении большинства протестированных клинических изолятов, включая многие устойчивые к азолам изоляты.

Грибковоый ингибитор HDAC, MGCD290 способен усиливать активность азолов как ограниченного, так и расширенного спектра в отношении широкого набора устойчивых дрожжей и нитчатых грибов. Агент MGCD290 оказывает благоприятное влияние на MIC различных азолов, что приводит к переходу от устойчивости к восприимчивости. Кроме того, молекула, предположительно ингибирующая KDAC Hos2, MGCD290, проявляет синергетическую активность с азолами иэхинокандинами против разнообразных лекарственно-устойчивых клинических изолятов C. albicans. Эти исследования были ограничены анализом in vitro, но исследования in vivo в сочетании с предварительными клиническими испытаниями подтвердили использование MGCD290 в сочетании с флуконазолом.



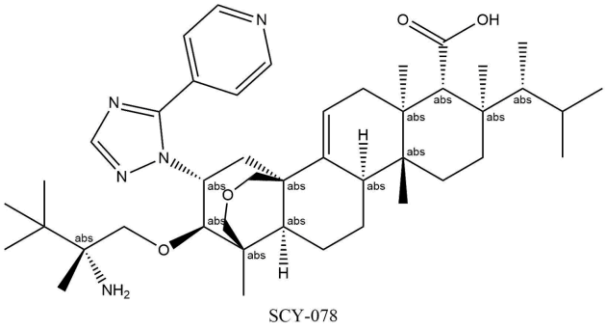
CAMB

Дезоксихолат амфотерицина B (cAMB) Был стандартом терапии на протяжении десятилетий, хотя проблемы с токсичностью привели к появлению версий на основе липидов [липидный комплекс амфотерицина B (ABLC);



VT-1161 Отесеконазол

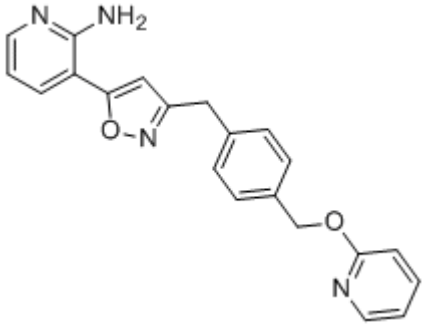
Отесаконазол (VT-1161), который в настоящее время находится в фазе III клинических испытаний, ингибирует фермент грибного цитохрома P450 (CYP), имеет необнаружимые уровни связывания с ферментами CYP человека и проявляет активность, аналогичную VRC, в анализах минимальной ингибирующей концентрации (MIC).



SCY-078

SCY-078

структура, отличная от обычных эхинокандинов, полученных из энфумафунгина (Heasley et al., 2012; Onishi et al., 2000), которая завершила фазу 2 клинических испытаний, с высокими показателями клинических излечений по сравнению с флуконазолом и имеющая несерьезные побочные эффекты. Это безопасный препарат с ежедневным пероральным введением, такой же мощный, как каспофунгин, обладает активностью против видов Candida и Aspergillus, в том числе устойчивых к азолам и эхинокандинам. К сожалению, этот препарат проявлял слабую активность при лечении инфекций Mucor и Fusarium.



APX001

универсальное пролекарство APX001A, которое является первым в своем классе кандидатом на низкомолекулярные лекарственные средства, которое ингибирует

высококонсервативный грибковый фермент Gwt1, нарушая рост основных грибковых патогенов. В многочисленных неклинических исследованиях APX001A продемонстрировал

широкую спектральную активность против распространенных видов Candida spp. И Aspergillus spp., Включая штаммы с множественной лекарственной устойчивостью, включая Candida auris, и редкие, трудно поддающиеся лечению плесени, включая Fusarium spp., Scedosporium spp. а так же грибы из порядка Mucorales. APX001 может поставляться как в пероральном, так и внутривенном составе. Инвазивные инфекции, вызванные Aspergillus, Fusarium, Scedosporium и грибами из отряда Mucorales, особенно трудно поддаются лечению, что приводит к высокой смертности (50-80%), даже когда пациенты получают стандартное лечение.

F901318 (олорофим)

Среди оротомидных соединений F901318 (F2G, Великобритания) был идентифицирован как сильное

противогрибковое лекарственное средство, которое нацелено на грибковую дигидрооротат-дегидрогеназу на пути пиримидинового пути de novo очень специфическим образом. Этот препарат показал низкую токсичность в клетках млекопитающих и хорошую переносимость в течение 1 фазы клинических исследований. Теперь он перешел на 2 фазу для профилактического применения у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Заключение:

Таким образом, в этой статье утверждается, что исследования, направленные на поиск новых и исследование ранее неизвестных механизмов антимикотических препаратов является не только перспективным, но и социально-важным направлением в современной науке.

Литература

1. Шихан Д. Дж., Хичкок С. А., Сибли С. М. Современные и появляющиеся азольные противогрибковые препараты // Обзоры клинической микробиологии. - 1999. - Т. 12. - № 1. - С. 40-79.
2. Сараволац Л. Д., Джонсон Л. Б., Кауфман С. А. Вориконазол: новый противогрибковый препарат триазол // Клинические инфекционные заболевания. - 2003. - Т. 36. - № 5. - С. 630-637.
3. Альбенгрес Э., Ле Луэт Х., Тиллемент Дж. П. Системные противогрибковые препараты // Лекарственная безопасность. - 1998. - Т. 18. - № 2. - С. 83-97.
4. Коэффициенты Ф. С., Браун А. Дж. П., Гоу Н. А. Р. Противогрибковые препараты: механизмы действия // Тенденции в микробиологии. - 2003. - Т. 11. - № 6. - С. 272-279.
5. Контойяннис Д. П., Льюис Р. Э. Противогрибковая лекарственная устойчивость патогенных грибов // Ланцет. - 2002. - Т. 359. - № 9312 .-- С. 1135-1144.

6. Чен С. С., Соррелл Т. С. Противогрибковые препараты // Медицинский журнал Австралии. - 2007. - Т. 187. - № 7. - С. 404.

7. Андриоль В. Т. Современная и будущая противогрибковая терапия: новые мишени для противогрибковых препаратов // Журнал антимикробной химиотерапии. - 1999. - Т. 44. - № 2. - С. 151-162.

8. Лиман С. А., Уолш Т. Дж. Системно вводимые противогрибковые препараты // Лекарства. - 1992. - Т. 44. - № 1. - С. 9-35.

9. Пфаллер М. А. Противогрибковая лекарственная устойчивость: механизмы, эпидемиология и последствия для лечения // Американский медицинский журнал. - 2012. - Т. 125. - № 1. - С. S3-S13.

10. Гупте М., Кулькарни П., Гангули Б. Противогрибковые антибиотики // Прикладная микробиология и биотехнология. - 2002. - Т. 58. - № 1. - С. 46-57.

11. Фромтлинг Р. А. Обзор с медицинской точки зрения важных противогрибковых производных азола // Обзоры клинической микробиологии. - 1988. - Т. 1. - Нет. 2. - С. 187-217.

12. Льюис Р. Э. Современные концепции в противогрибковой фармакологии // Труды клиники Майо. - Elsevier, 2011. - Т. 86. - № 8. - С. 805-817.

13. Гупта А. К., Саудер Д. Н., Шир Н. Х. Противогрибковые препараты: обзор. Часть I // Журнал Американской академии дерматологии. - 1994. - Т. 30. - № 5. - С. 677-698.

14. Вандепутте П., Феррари С., Косте А. Т. Противогрибковая резистентность и новые стратегии борьбы с грибковыми инфекциями // Международный журнал микробиологии. - 2012 .-- Т. 2012.

15. Гупта А. К., Саудер Д. Н., Шир Н. Х. Противогрибковые препараты: обзор. Часть II // Журнал Американской академии дерматологии. - 1994. - Т. 30. - № 6. - С. 911-933.

16. Александр Б. Д., Идеальный Дж. Р. Тенденции к противогрибковой резистентности к 2000 году // Наркотики. - 1997. - Т. 54. - № 5. - С. 657-678.

17. Houšť J., Spížek J., Havlíček V. Противогрибковые препараты // Метаболиты. - 2020. - Т. 10. - № 3. - С. 106.

18. Никола А.М., Альбукерке Р, Паес Х.К., Фернандес Л., Коста Ф.Ф., Киосима Е.С. и др. Противогрибковые препараты: новый взгляд на исследования и разработки. Pharmacol Ther 2018; 195: 21-38.

19. Ким А., Николау Д. П., Кути Дж. Л. Больничные расходы и результаты внутривенной противогрибковой терапии для пациентов с инвазивным аспергиллезом в США // Микозы. - 2011. - Т. 54. - № 5. - С. e301-e312.

20. Хуан А. М. и соавт. Комбинированная терапия для лечения мукормикоза: исследование доказательств // Текущие отчеты о грибковых инфекциях. - 2015. - Т. 9. - № 2. - С. 94-110.

21. Пфаллер М. А. и соавт. Активность MGCD290, ингибитора гистондеацетилазы Hos2, в сочетании с азольными противогрибковыми средствами против оппортунистических грибковых патогенов // Журнал клинической микробиологии. - 2009. - Т. 47. - № 12. - С. 3797-3804.

22. Роббинс Н., Райт Г. Д., Коуэн Л. Е. Противогрибковые препараты: современное вооружение и разработка новых агентов // Грибное королевство. - 2017 .-- С. 903-922.

Literature

1. Sheehan D. J., Hitchcock C. A., Sibley C. M. Current and emerging azole antifungal agents //Clinical microbiology reviews. – 1999. – Т. 12. – №. 1. – С. 40-79.
2. Saravolatz L. D., Johnson L. B., Kauffman C. A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent //Clinical Infectious Diseases. – 2003. – Т. 36. – №. 5. – С. 630-637.
3. Albengres E., Le Louët H., Tillement J. P. Systemic antifungal agents //Drug safety. – 1998. – Т. 18. – №. 2. – С. 83-97.
4. Odds F. C., Brown A. J. P., Gow N. A. R. Antifungal agents: mechanisms of action //Trends in microbiology. – 2003. – Т. 11. – №. 6. – С. 272-279.
5. Kontoyiannis D. P., Lewis R. E. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi //The Lancet. – 2002. – Т. 359. – №. 9312. – С. 1135-1144.
6. Chen S. C. A., Sorrell T. C. Antifungal agents //Medical Journal of Australia. – 2007. – Т. 187. – №. 7. – С. 404.

7. Andriole V. T. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal agents //Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 1999. – Т. 44. – №. 2. – С. 151-162.
8. Lyman C. A., Walsh T. J. Systemically administered antifungal agents //Drugs. – 1992. – Т. 44. – №. 1. – С. 9-35.
9. Pfaller M. A. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment //The American journal of medicine. – 2012. – Т. 125. – №. 1. – С. S3-S13.
10. Gupte M., Kulkarni P., Ganguli B. Antifungal antibiotics //Applied microbiology and biotechnology. – 2002. – Т. 58. – №. 1. – С. 46-57.
11. Fromtling R. A. Overview of medically important antifungal azole derivatives //Clinical microbiology reviews. – 1988. – Т. 1. – №. 2. – С. 187-217.
12. Lewis R. E. Current concepts in antifungal pharmacology //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2011. – Т. 86. – №. 8. – С. 805-817.
13. Gupta A. K., Sauder D. N., Shear N. H. Antifungal agents: an overview. Part I //Journal of the American Academy of Dermatology. – 1994. – Т. 30. – №. 5. – С. 677-698.
14. Vandeputte P., Ferrari S., Coste A. T. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections //International journal of microbiology. – 2012. – Т. 2012.
15. Gupta A. K., Sauder D. N., Shear N. H. Antifungal agents: an overview. Part II //Journal of the American Academy of Dermatology. – 1994. – Т. 30. – №. 6. – С. 911-933.
16. Alexander B. D., Perfect J. R. Antifungal resistance trends towards the year 2000 //Drugs. – 1997. – Т. 54. – №. 5. – С. 657-678.
17. Houšť J., Spížek J., Havlíček V. Antifungal Drugs //Metabolites. – 2020. – Т. 10. – №. 3. – С. 106.
18. Nicola AM, Albuquerque P, Paes HC, Fernandes L, Costa FF, Kioshima ES, et al. Antifungal drugs: new insights in research & development. Pharmacol Ther 2018;195:21–38.
19. Kim A., Nicolau D. P., Kuti J. L. Hospital costs and outcomes among intravenous antifungal therapies for patients with invasive aspergillosis in the United States //Mycoses. – 2011. – Т. 54. – №. 5. – С. e301-e312.

20. Huang A. M. et al. Combination Therapy for the Treatment of Mucormycosis: Examining the Evidence //Current Fungal Infection Reports. – 2015. – Т. 9. – №. 2. – С. 94-110.
21. Pfaller M. A. et al. Activity of MGCD290, a Hos2 histone deacetylase inhibitor, in combination with azole antifungals against opportunistic fungal pathogens //Journal of clinical microbiology. – 2009. – Т. 47. – №. 12. – С. 3797-3804.
22. Robbins N., Wright G. D., Cowen L. E. Antifungal drugs: the current armamentarium and development of new agents //The Fungal Kingdom. – 2017. – С. 903-922.