

# Echinokandyny – nowa grupa leków przeciwgrzybiczych

## Echinocandin – new group of antifungal drugs

### Streszczenie:

Echinokandyny są wielkocząsteczkowymi antybiotykami lipopeptydowymi, które zakłócają proces powstawania ściany komórkowej grzybów. Te nowe leki są inhibitorami syntezy  $\beta$  – (1,3)-D-glukanu. Wykazują szybkie działanie grzybobójcze w stosunku do większości *Candida spp* i grzybostatyczne w stosunku do *Aspergillus spp*. Obecnie dla użytku klinicznego dostępne są trzy półsyntetyczne pochodne echinokandyny: kaspofungina, mykafungina i anidulafungina. Leki te są podawane raz na dobę w formie dożylnych wlewów. Ich skuteczność w terapii kandydozy jest podobna do amfoterycyny B, przy zdecydowanie niższej toksyczności.

### Słowa kluczowe:

Echinokandyny, anidulafungina, kaspofungina, mykafungina

### Abstract:

The echinocandins are large lipopeptide molecules, with a mechanism of action that targets a structural component of the fungal cell wall. These new drugs are inhibitors of  $\beta$  – (1,3)-glucan synthesis. The echinocandins are rapidly fungicidal against most *Candida spp* and fungistatic against *Aspergillus spp*. Three semi-synthetic echinocandin derivatives are available for clinical use: caspofungin, micafungin, and anidulafungin. These drugs are administered as a once-a-day, intravenous formulation. Results observed in therapy of candidemia and invasive candidiasis suggest equivalent efficacy to amphotericin B, with substantially fewer toxic effects.

### Key words:

Echinocandin, anidulafungin, caspofungin, micafungin



mgr farm. Krzesimir Ciura,  
dr hab. n. farm. Joanna Nowakowska  
Katedra i Zakład Chemii Fizycznej  
Wydział Farmaceutyczny,  
Gdański Uniwersytet Medyczny

które może wywołać, w tym działanie nefro- i hepatotoksyczne.

Nową obiecującą grupą leków o działaniu przeciwgrzybiczym są echinokandyny. Związki te charakteryzują się większym spektrum działania i mniejszą toksycznością, przez co są lepiej tolerowane przez pacjentów, niż dotychczas stosowane leki przeciwgrzybicze. Echinokandyny należą do antybiotyków lipopeptydowych o masie cząsteczkowej około 1200 g/mol. Są związkami wielkocząsteczkowymi uzyskiwanymi przez wykorzystanie procesów biotechnologicznych. W ich strukturze obecny jest pierścień utworzony z aminokwasów, do którego przyłączone są łańcuchy lipidowe. Pierwszym lekiem należącym do tej grupy była zidentyfikowana w roku 1974 anidulafungina. W roku 2006 lek ten został zarejestrowany przez FDA pod handlową nazwą Ecalta (w USA Eraxis) przez firmę Pfizer. W roku 1989 została zidentyfikowana kaspofungina (nazwa handlowa Cancidas), którą firma Merck wprowadziła na rynek amerykański i europejski w roku 2001. Ostatnim wprowadzonym na rynek przedstawicielem tej klasy leków jest mykafungina (nazwa handlowa Mycamine – Astellas Pharma) odkryta w roku 1990, a zarejestrowana w USA w roku 2005, natomiast na terenie Unii

Zatwierdzono do publikacji: listopad 2013 r.

W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby zachorowań na grzybicę układowe. Związany on jest z wydłużeniem się życia pacjentów cierpiących na choroby upośledzające funkcjonowanie układu odpornościowego oraz coraz szerszym stosowaniem w praktyce klinicznej silnych leków immunosupresyjnych i glikokortykosteroidów, zwłaszcza u pacjentów po przeszczepach. Przyczyną rozwoju grzybic może być również prowadzona wcześniej długotrwała farmakoterapia antybiotykami lub podawanie leków przeciwnowotworowych. Zakażenia wywołane przez grzyby mogą mieć charakter powierzchniowy i rozwijać się na skórze lub błonach śluzowych. Mogą również mieć charakter głęboki i obejmować swoim zasięgiem narządy i układy, jak też przyjmować postać zakażenia uogólnionego nazywanego fungecją.

Niewielka jest liczba gatunków grzybów, które są bezwzględnie chorobotwórcze (np. *Histoplasma*, *Blastomyces*) dla człowieka i wywołują zakażenia tak-

że u ludzi z prawidłowo działającym układem immunologicznym. W praktyce klinicznej najczęściej spotykane są zakażenia wywołane przez szczepy oportunistyczne, głównie przez grzyby z rodzaju *Candida* (około 60 proc.- 80 proc. zakażeń) i *Aspergillus* u chorych z upośledzonym działaniem układu immunologicznego. Szczególnie narażeni są pacjenci cierpiący na neutropenię głęboką (< 500 granulocytów na  $m^3$ ) i długotrwałą limfopenię. Grupę największego ryzyka zarówno pod względem częstości infekcji jak i śmiertelności stanowią chorzy po przeszczepach narządów, przede wszystkim allogenicznym komórki krwiotwórczych.

Leczenie grzybic stało się problematyczne również w wyniku szybko rozwijającej się lekoodporności tych patogenów. Amfoterycyna B (antybiotyk polienowy) jest lekiem z wyboru w terapii ciężkich grzybic głębokich. Jednak nie zawsze antybiotyk ten jest skuteczny, a ponadto jego stosowanie jest znacząco ograniczane poprzez liczne, silne działania niepożądane,

Europejskiej – w 2008. Wszystkie dostępne na rynku echinokandyny sprzedawane są w formie proszków do sporządzenia wlewu dożylnego. W zależności od producenta i substancji czynnej różnią się dawką, substancjami pomocniczymi i trwałością.

### Wskazania terapeutyczne

Wszystkie dostępne na rynku echinokandyny przeznaczone są do leczenia inwazyjnej kandydozy. Poszczególne preparaty różnią się od siebie wskazaniami dodatkowymi. Ecalta przeznaczona jest dla pacjentów dorosłych, u których infekcji grzybiczej nie towarzyszy neutropenia. Cancidas stosowany jest w terapii zarówno osób dorosłych, jak i młodzieży oraz dzieci. Dodatkowo może być wykorzystany w leczeniu empirycznym przy podejrzeniu zakażenia grzybiczego oraz w leczeniu aspergilozy inwazyjnej, gdy występuje oporność na terapię lub nietolerancja amfoterycyny B (również jej preparatów lizosomalnych) i (lub) itrakonazolu. Mycamine może być również stosowany u osób powyżej 16 roku życia w leczeniu kandydozy przelyku, gdy właściwe jest zastosowanie leczenia dożylnego. Dodatkowym wskazaniem tego leku jest zapobieganie zakażeniom wywołanym przez *Candida* u pacjentów otrzymujących przeszczep szpiku kostnego, lub u których może wystąpić neutropenia przez 10 dni lub dłużej.

### Mechanizm działania

Leki oddziałują na proces syntezy ściany komórkowej grzyba, konkretnie hamując syntezę  $\beta$ -(1,3)-D-glukanu. Co ważne – oddziałują na substancje, które nie są obecne w szlakach biochemicznych człowieka, przez co udało się znacząco zmniejszyć ich działania niepożądane. Echinokandyny są inhibitorami niekompetencyjnymi syntazy (1,3)-D-glukanu, odpowiedzialnej za utrzymanie sztywności i integralności ściany komórkowej. W wyniku zakłócenia tej syntezy komórki grzyba stają się wrażliwe na ciśnienie osmotyczne i wówczas łatwo dochodzi do lizy komórki. Antybiotyki lipopetydowe, ze względu na swój odmienny mechanizm działania, wykazują synergistyczne działanie z pozostałymi lekami przeciwgrzybiczymi. Połączenia

Tabela 1. Podstawowe parametry farmakokinetyczne\*.

	Kaspofungina	Anidulafungina	Mykafungina
C max 70–75 mg/dzień* ( $\mu\text{g/mL}$ )	12,1	10,9	3,44
T $\frac{1}{2}$ (h)	10,6	11-17	18,1
Klirens CL (mL/min)	10-12,5	10,5	12,5-19,2
Objętość dystrybucji (L/kg)	brak danych	0,26	0,57
Stopień wiązania się z białkami	96%	99,8%	84%

\* Anidulafungina podawana jako dawka nasycająca 150 mg, a następnie 75 mg na dobę, kaspofunginą 70 mg / dobę

takie są stosowane tylko w farmakoterapii bardzo ciężkich stanów grzybic układowych lub grzybic lekoopornych. Echinokandyny stosowane były w połączeniu zarówno z azolami jak i amfoterycyną B. W badaniach obserwowano niewielki wzrost skuteczności przeciwgrzybiczej, zarówno na grzyby z rodziny *Candida* jak i *Aspergillus spp.*

### Farmakokinetyka

Echinokandyny, które należą do związków wielkocząsteczkowych, nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Słabo penetrują do oun, gałki ocznej i pęcherza moczowego. Wszystkie obecnie dostępne na rynku antybiotyki lipopetydowe o działaniu przeciwgrzybiczym wykazują po podaniu dożylnym liniową kinetykę. W tabeli 1 przedstawiono ich podstawowe parametry farmakokinetyczne. Kaspofungina i mykafungina wykazują duże podobieństwo pod względem właściwości farmakokinetycznych, natomiast anidulafungina znacząco się od nich różni. Związek ten posiada około dwukrotnie mniejsze  $C_{\text{max}}$  i AUC. Echinokandyny silnie wiążą się z białkami osocza, głównie z albuminami. Mykafungina wykazuje również zdolność do wiązania się z  $\alpha$ -1-kwasową glikoproteiną.

Kaspofungina ulega powolnemu metabolizmowi poprzez hydrolizę i N-acetylację, zdarza się również że dochodzi do samorzutnego otwarcia pierścienia. Następnie związek ulega degradacji do pojedynczych aminokwasów. Kaspofungina i jej metabolity wydalone są w 41 proc. przez nerki, a w 35 proc. z kałem.

Anidulafungina nie jest metabolizowana w wątrobie, nie powinna wpływać na inne leki, które są substratem dla enzymów mikrosomalnych. W jej przypad-

ku dochodzi do otwarcia pierścienia, a powstały związek nie posiada już aktywności przeciwgrzybiczej. Następnie ulega on systematycznej biodegradacji przez odłączanie aminokwasów tworzących pierścień.

Mykafungina jest obecnie jedynym dostępnym na rynku antybiotykiem lipopetydowym o działaniu przeciwgrzybiczym, który metabolizowany jest w wątrobie, przy czym przechodzi do formy: ketonowej (M1), metoksylowej (M2) oraz formy, w której łańcuch boczny ulega hydroksylacji przez cytochrom P450. Mykafungina w niewielkim stopniu jest inhibitorem CYP3A, wydalana jest głównie z kałem (około 70 proc. dawki w ciągu 28 dni).

### Dawkowanie

W pierwszym dniu leczenia Cancidas i Ecalta podawana jest dawka wysycająca, a następnie mniejsze dawki podtrzymujące. Dawkowanie Mycamine różni się w zależności od wskazania leczniczego. Producent zaleca dostosowanie dawki w zależności od ciężaru i wieku pacjenta.

### Działania niepożądane

Echinokandyny należą do leków lepiej tolerowanych od amfoterycyny B, nawet jej postaci liposomalnej. Działania niepożądane (o charakterze miejscowym jak i ogólnym) najczęściej były łagodne lub umiarkowane i rzadko wymagały przerwania leczenia. Do działań miejscowych można zaliczyć często obserwowane zapalenie żył w miejscu podania oraz rzadziej odnotowywane przypadki wystąpienia rumienia, ból lub wrażliwość na dotyk, świąd czy uczucie pieczenia. W przypadku działań niepożąda-

nych o charakterze ogólnym echinokandyny różnią się od siebie niektórymi z działań niepożądanych oraz ich częstością występowania. Należy pamiętać, że leki te były stosowane u pacjentów w ciężkim stanie z chorobami towarzyszącymi, wymagającymi jednoczesnego stosowania wielu leków.

Podawanie antybiotyków lipopeptydowych o działaniu przeciwrzybiczym często powodowało hipokaliemie, rzadziej natomiast obserwowana była hiperlikemia. W przypadku stosowania mykafunginy dodatkowo dość często obserwowano zmniejszenie stężenia magnezu i wapnia.

Podczas podawania echinokandyny odnotowywano wystąpienie anafilaksji. Zgłaszano również reakcje niepożądane, które prawdopodobnie wywołane były przez histaminę, w tym wysypkę, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, świąd, uczucie gorąca lub skurcz oskrzeli. W przypadku terapii skojarzonej z podawaniem itraconazolu częściej obserwowano u pacjentów wysypkę. Często po podaniu występował ból głowy. W przypadku anidulafunginy bólem głowy często towarzyszyły drgawki.

Spośród zaburzeń układu oddechowego, najczęściej obserwowana była duszność, występująca zwłaszcza u pacjentów przyjmujących kaspofunginę, natomiast niezbyt często podczas terapii z wykorzystaniem mykafunginy. Brak jest danych dotyczących częstości wystąpienia skurczu oskrzeli i duszności u pacjentów przyjmujących anidulafunginę. Zanotowano również zaburzenia funkcji wątroby, co w badaniach klinicznych objawiało się podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej oraz zwiększeniem stężenia fosfatazy

zasadowej we krwi. Dość często obserwowano również hiperbilirubinemię.

Podczas badań nad mykafunginą na szczurach zaobserwowano rozwój zmienionych hepatocytów (ang. FAH, *foci of altered hepatocytes*) i nowotworów wątrobowokomórkowych po 3-miesięcznym lub dłuższym okresie leczenia tych zwierząt. Nie można wykluczyć znaczenia tej obserwacji w terapii ludzi. W trakcie leczenia mykafunginą należy dokładnie monitorować czynność wątroby. Zaleca się przerwanie leczenia w momencie utrzymywania się znaczącego wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) aminotransferazy asparaginianowej, w celu zminimalizowania ryzyka regeneracji adaptacyjnej, w następstwie której istnieje możliwość tworzenia się nowotworów wątroby. Leczenie mykafunginą należy prowadzić po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub przewlekłymi chorobami wątroby stanowiącymi stany przednowotworowe, takimi jak zaawansowane włóknienie wątroby, marskość wątroby, wirusowe zapalenie wątroby, choroba wątroby u noworodków lub wrodzone niedobory enzymatyczne, lub u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki o właściwościach hepatotoksycznych i (lub) genotoksycznych.

### Specjalne grupy pacjentów

U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności modyfikowania dawki. W przypadku niewydolności wątroby tylko u pacjentów przyjmujących kaspofunginę konieczna jest korekcja dawki. Dotyczy to chorych z umiarkowaną niewydolnością wątroby (w skali Child-Pugh 7 do 9). Zalecane jest zmniejszenie jedynie dawki pod-

trzymującej leczenie do 35 mg, przy pozostawieniu dawki nasycającej podawanej pierwszego dnia w niezmienionej formie.

### Ciąża i karmienie piersią

Wszystkie leki należące do omawianej grupy w badaniach na zwierzętach przechodziły przez barierę łożyskową i powodowały efekty toksyczne u potomstwa. Zostały one zakwalifikowane do kategorii C i stosowane są w ciąży tylko w przypadku bezwzględnej konieczności. Brak jest danych dotyczących przechodzenia echinokandyn do mleka kobiet. Wiadomo, że w badaniach na zwierzętach stwierdzono ich wydzielanie do mleka.

### Podsumowanie

Echinokandyny posiadają unikatowy mechanizm działania polegający na blokowaniu syntezy  $\beta$ -(1,3)-D-glukanu, przez co zakłócają proces powstawania ściany komórkowej grzybów. Wykazują działanie grzybobójcze wobec *Candida spp.* i grzybostatyczne wobec *Aspergillus spp.*

Obecnie na rynku dostępne są trzy preparaty zawierające różne pochodne echinokandyny. Nie są wchłaniane z przewodu pokarmowego, podaje się je raz dziennie w powolnym wlewie dożylnym. Echinokandyny należą do leków lepiej tolerowanych od amfoterycyny B. Działania niepożądane mają z reguły łagodny lub umiarkowany charakter i bardzo rzadko są one przyczyną przerwania leczenia. Jednak, tak jak przy każdej nowo wprowadzonej na rynek grupie leków, ważna jest szczegółowa obserwacja pacjentów pod kątem bezpieczeństwa terapii.

Adres do korespondencji:  
e-mail: krzesimir.ciura@gmail.com

Wykaz piśmiennictwa u autorów

#### Zasady publikowania artykułów naukowych w „Gazecie Farmaceutycznej”

- Publikowane są artykuły z zakresu farmacji i medycyny
- Prace powinny być zaopatrzone w streszczenie (od 300 do 400 znaków) i słowa kluczowe (od 4 do 9) w języku polskim i angielskim
- Objętość pracy nie może przekraczać 15 tys. znaków, łącznie z tabelami, wykresami i piśmiennictwem
- Piśmiennictwo może zawierać co najwyżej 20 pozycji najistotniejszych dla publikowanej pracy, ułożonych wg kolejności cytowań z odpowiednio ponumerowanymi odsyłaczami, zgodnymi z zamieszczonymi w tekście
- Praca (tekst, tabele, rysunki, fotografie) powinna być przesłana w formie elektronicznej (na adres [gfarm@kwadryga.pl](mailto:gfarm@kwadryga.pl)), opatrzona następującymi danymi: nazwisko i imię autora, stopień naukowy i stanowisko, miejsce pracy, nr telefonu, e-mail, adres do korespondencji. Ponadto powinna być załączona zgoda na opublikowanie pracy (w wersji elektronicznej i drukowanej) oraz deklaracja dotycząca oryginalności artykułu
- Nadesłane prace recenzowane są anonimowo przez niezależnych ekspertów i zwalniane do druku po decyzji Redaktor Naczelnej
- Redakcja zastrzega sobie prawo do adiustacji i skracania nadesłanych tekstów, wprowadzania skrótów, niezbędnych poprawek stylistycznych i skrótów, wyboru materiału ikonograficznego lub niepublikowania nadesłanych materiałów
- © „Gazeta Farmaceutyczna”.