

1837
2017
ΧΡΟΝΙΑ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

Νικόλαος Ι. Αντωνάκος
Παθολόγος – Ακαδημαϊκός Υπότροφος

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών - Ιατρική Σχολή



ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

○ ΠΟΛΥΕΝΙΑ

- Νυστατίνη
- Αμφοτερικίνη Β

○ ΑΖΟΛΕΣ

○ ΕΧΙΝΟΚΑΝΔΙΝΕΣ

○ ΦΛΟΥΟΡΟΠΥΡΙΜΙΔΙΝΕΣ (5-FC)

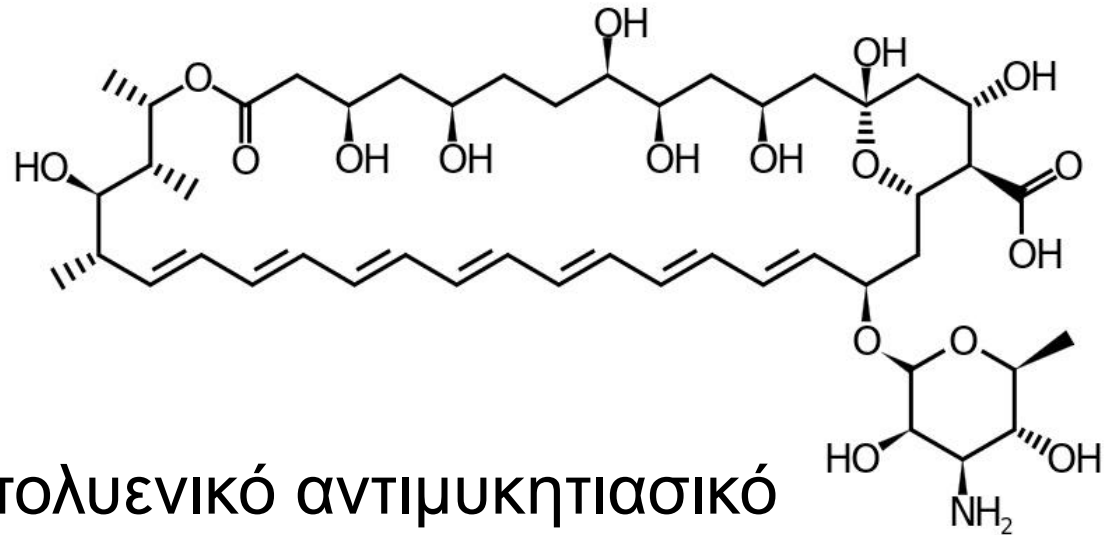
○ ΑΛΛΥΛΑΜΙΝΕΣ (Τερμπιναφίνη)

○ ΔΙΑΦΟΡΑ (Γκριζεοφουλβίνη, κ.α.)





ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β



- Μάκροκυκλικό πολυενικό αντιμυκητιασικό
- Απομόνωση από *Streptomyces nodosus*
- Αμφότερική ουσία:
 - Λιπόφιλο μόριο, αδιάλυτο στο νερό
 - Δεν απορροφάται από το πεπτικό
 - Δεν χορηγείται ενδομυϊκά
 - Χορήγηση IV με μορφή μικυλίων (Δεοξυχολική ή «Κλασική μορφή», Fungizone®)

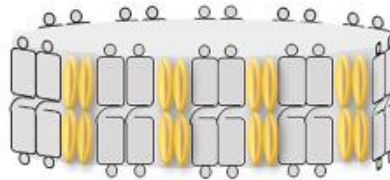




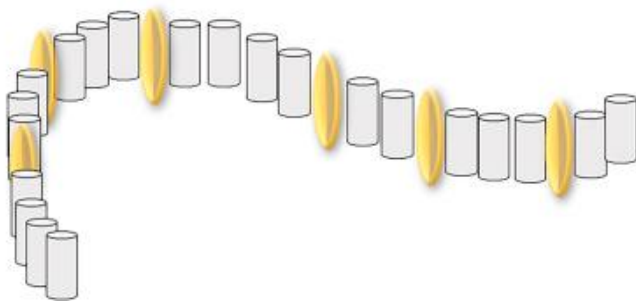
Fungizone®
~ 35 nm



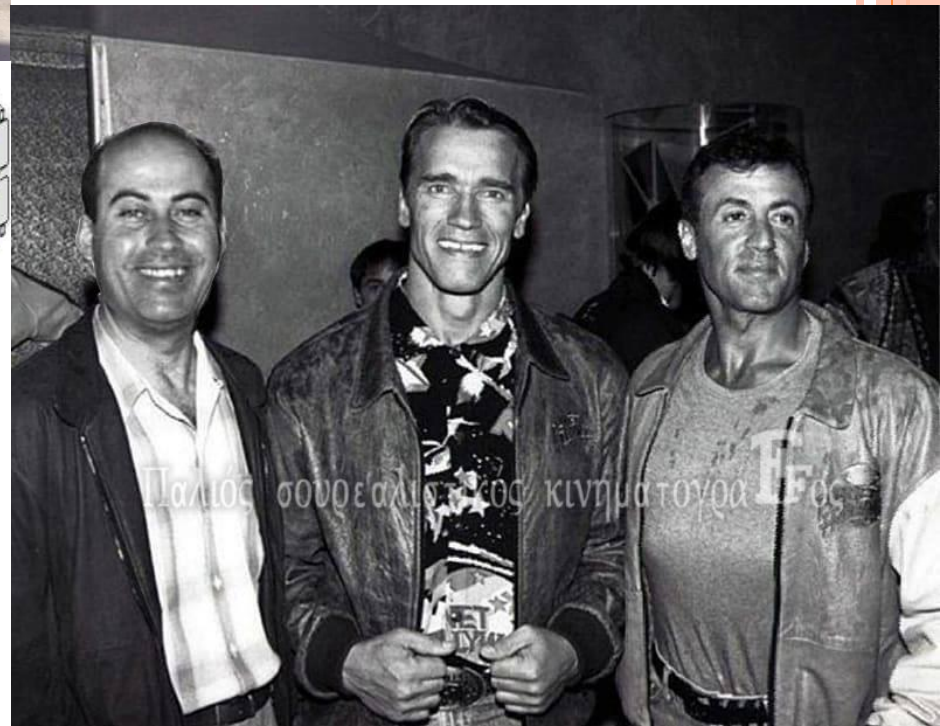
Ambisome®
~ 60 - 80 nm

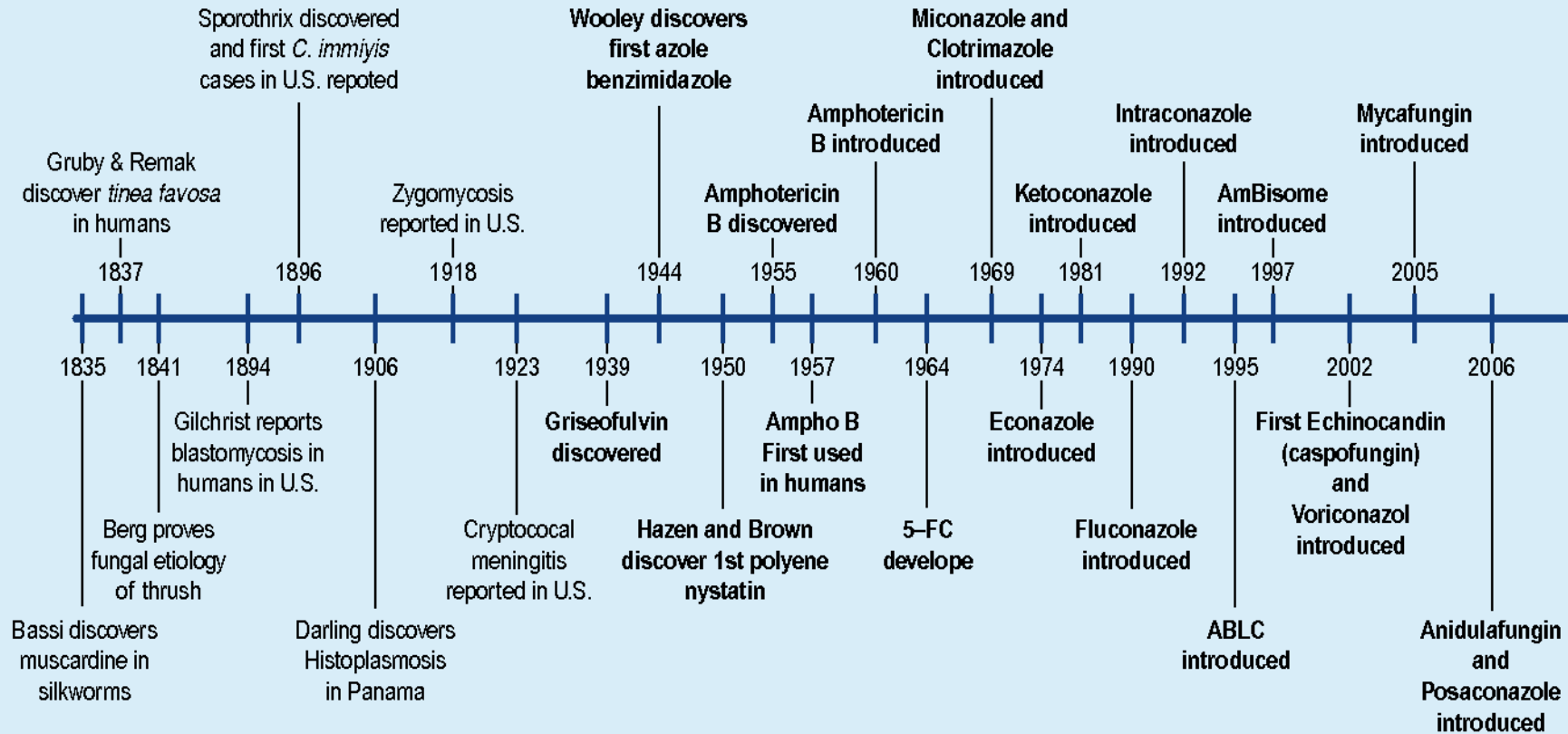


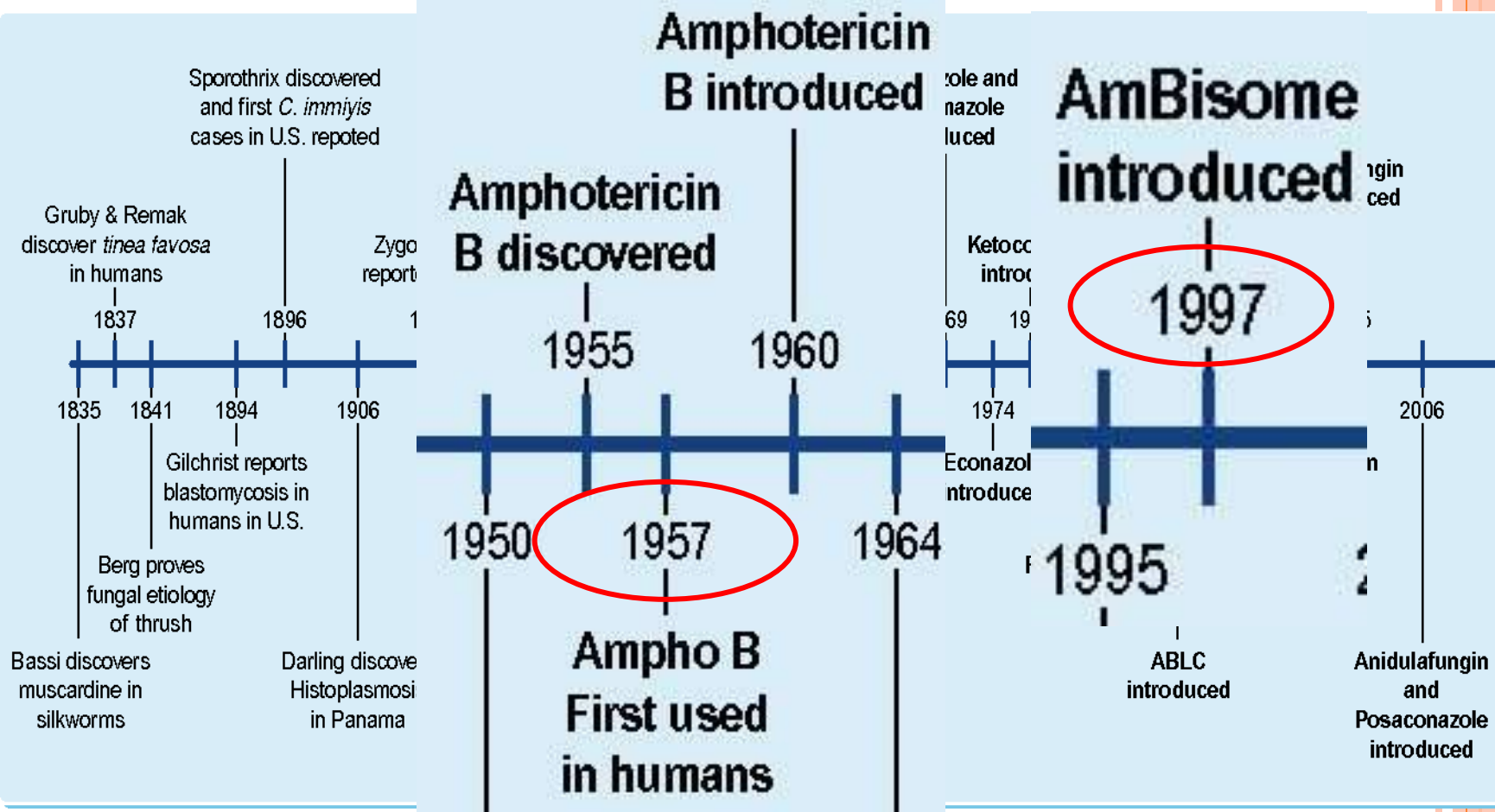
Amphocil®
~ 110 - 140 nm



Abelcet®
~ 1,6 - 11 μm



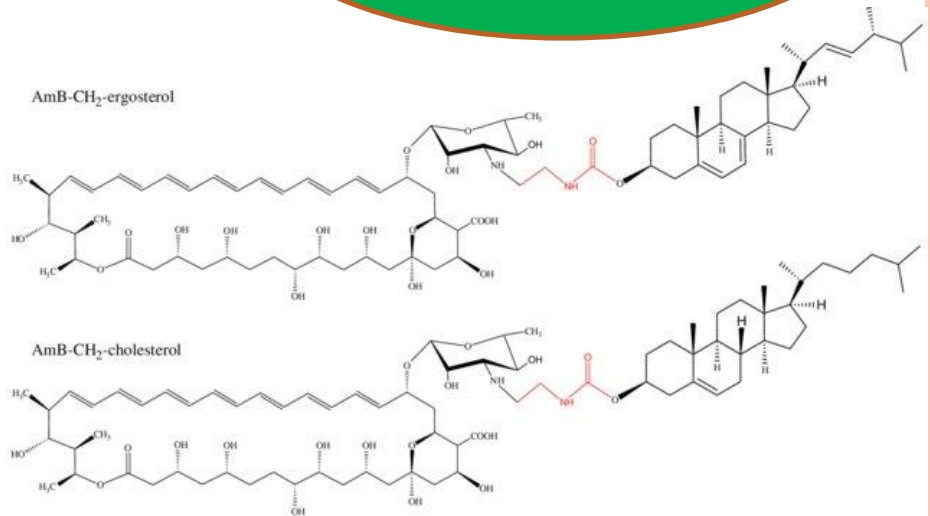
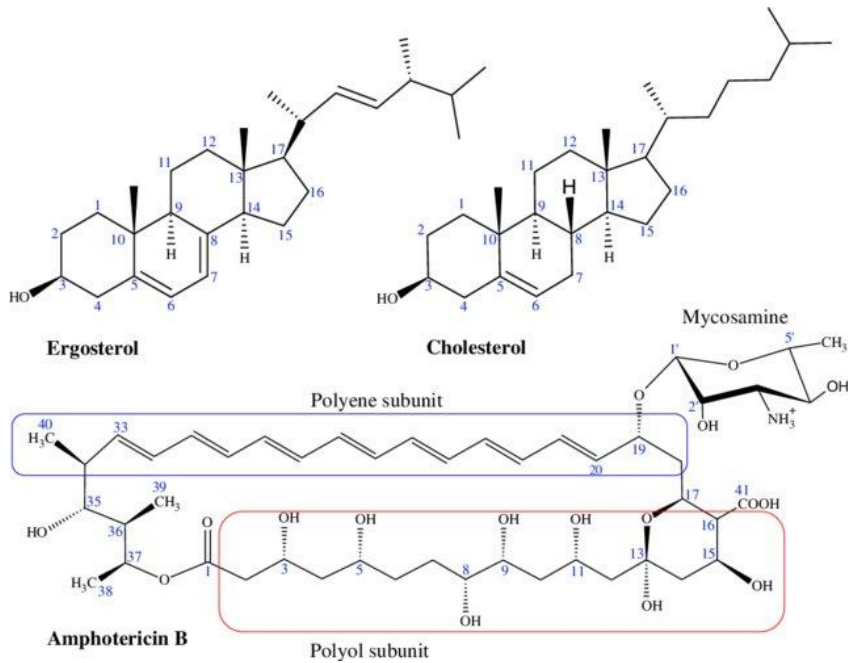






ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΕΡΓΟΣΤΕΡΟΛΗ:
Μεγαλύτερη
συνάφεια

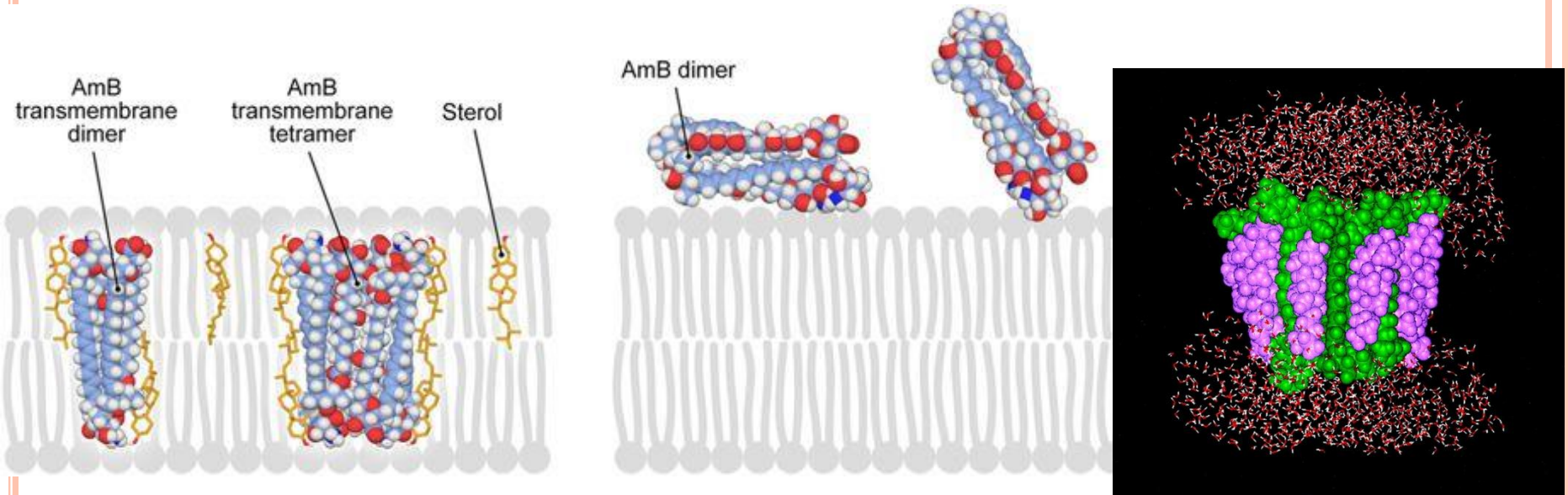


- Χημική σύνδεση με στερόλες
 - Εργοστερόλη (μυκητιακά κύτταρα)
 - Χοληστερόλη (οργανισμοί ζωικού βασιλείου)





ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β



- Σχηματισμός διμερών και τετραμερών αμφοτερικίνης
- Δημιουργία πόρων στη κυτταρική μεμβράνη
- Έξοδος ηλεκτρολυτών και μακρομορίων
- Ρήξη μεμβράνης, λύση μυκητιακού κυττάρου

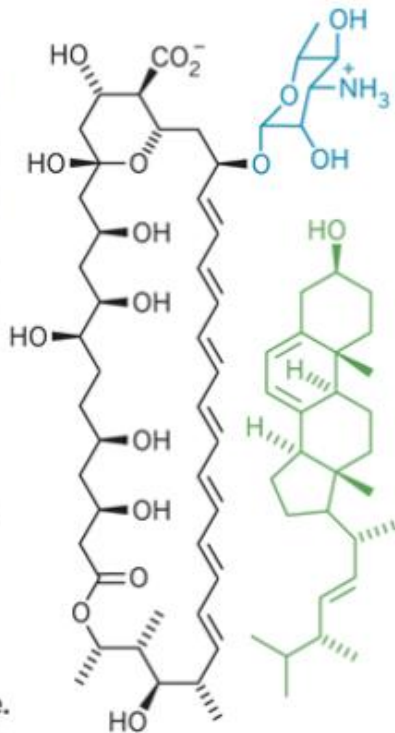
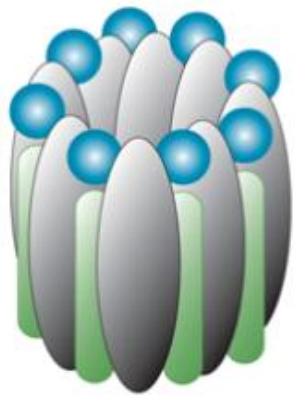




Amphotericin B Mystery Solved

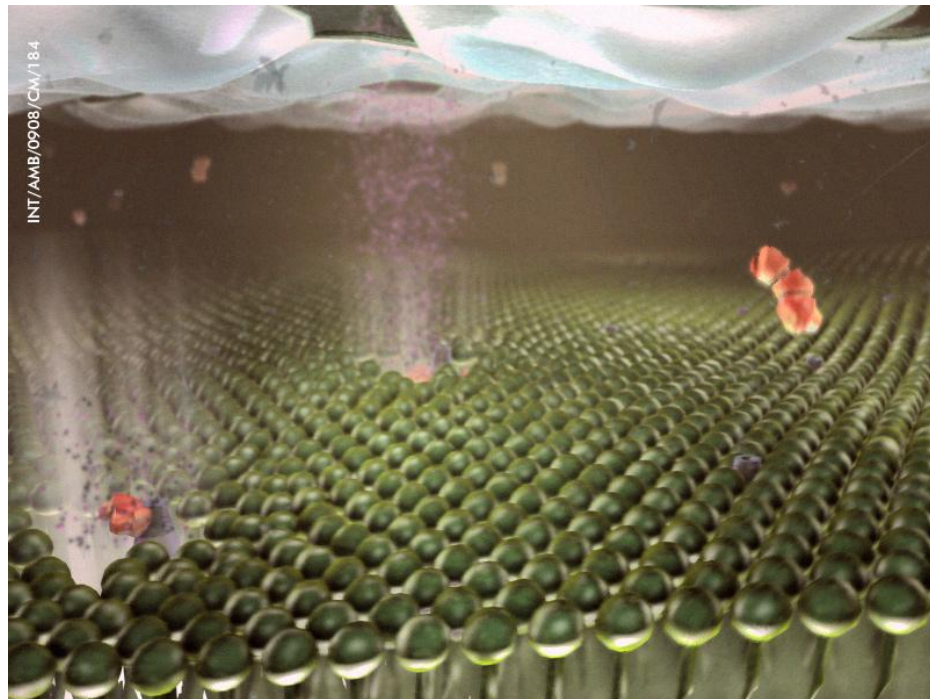
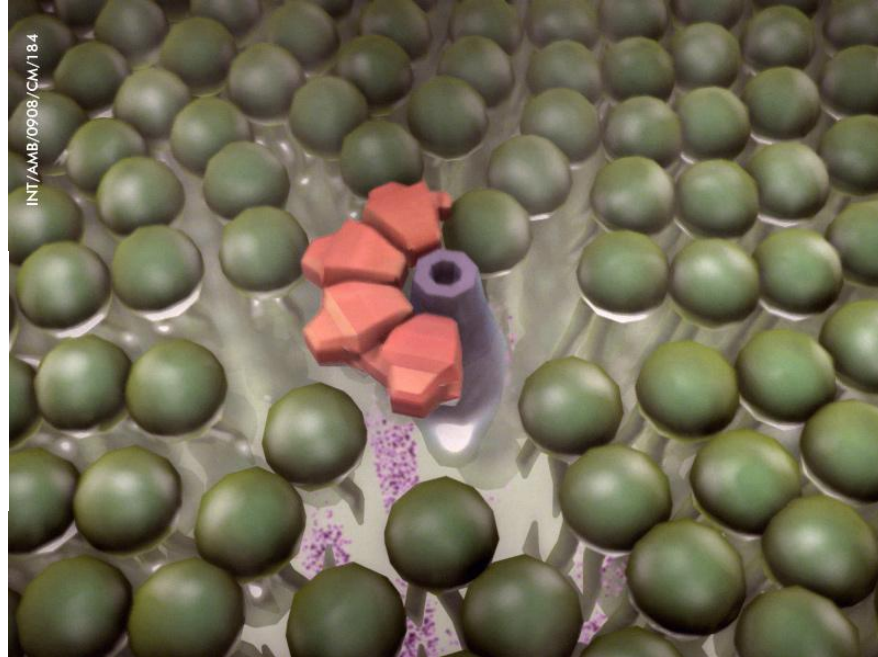
Decades-long question about Antifungal Agent's Mechanism is answered

By *Stu Borman*



DEATH RING

Computer modeling suggests a set of eight amphotericin B molecules forms an ion channel in a yeast cell membrane. A binding interaction (right) between ergosterol (green) and the mycosamine group (blue) of amphotericin B enables the drug to form the channels, which kill the yeast.



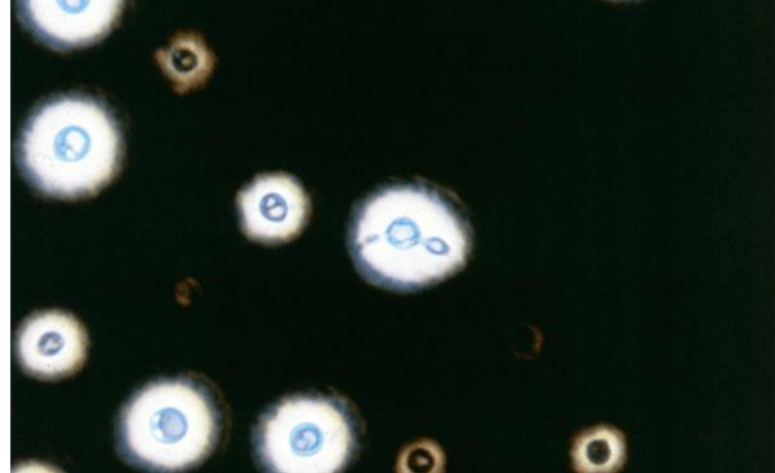


ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΟ ΦΑΣΜΑ

ΕΥΡΥ!!!

- Δράση κυρίως έναντι ζυμομυκήτων και δίμορφων μυκήτων
 - *Candida* spp
 - *Cryptococcus neoformans*
 - *Histoplasma capsulatum*
 - *Sporothrix schenkii*
 - *Blastomyces dermatitidis*





ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΟ ΦΑΣΜΑ

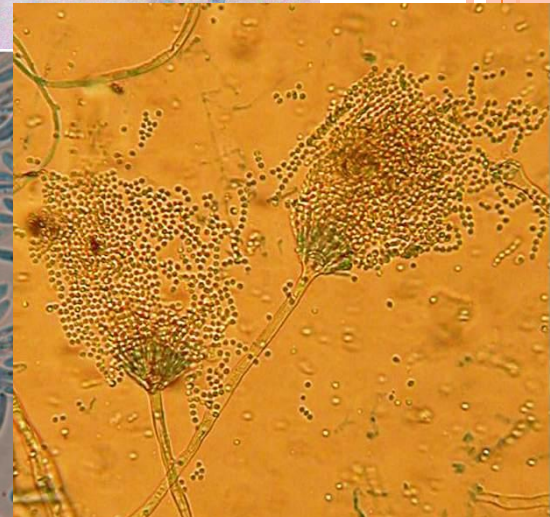
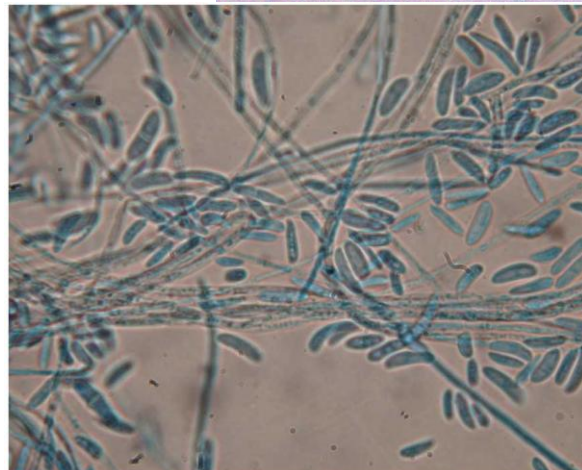
ΚΥΜΑΙΝΟΜΕΝΗ ΑΝΤΟΧΗ:

Aspergillus spp
Mucor spp



○ Αντοχή συνήθης:

- *Fusarium* spp
- *Aspergillus terreus*
- *Aspergillus flavus*
- *Scedosporium prolificans*
- *Trichosporon* spp
- *Candida lusitanae*



Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009
Cohen J, Powderly WG, Opal SM, Infectious Diseases, MOSBY 2010

Noor A, Preuss CV, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Aug 11



ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΝΤΟΧΗ

ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Αλλαγή σύστασης στερολών
- Μεταλλάξεις ρυθμιστικών γονιδίων σύνθεσης εργοστερόλης (ERG6, ERG11)
- Αλλαγή αναλογίας στερολών-φωσφολιπιδίων μεμβράνης
- Δημιουργία biofilm (βιοϋμένιο)
- Αμυντικοί μηχανισμοί μύκητα έναντι οξειδωτικού stress





ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΙΣΧΥΡΗ
ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ
ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ (95%)

- Πρωτεϊνοσύνδεση ↑ όσο συγκέντρωση στον ορό ↑
- Αργή κάθαρση, $T_{1/2}$ 10 ώρες-5 ημέρες (Μ.Ο. 24 ώρες), αντίστροφα ανάλογη ηλικίας
- Αποβολή από ούρα και κόπρανα (αμετάβλητη)
- Δεν επηρεάζεται από αιμοκάθαρση
- Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσεων επί νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας (ΕΚΤΟΣ ΑΝ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΙΔΙΑ ΤΗΝ ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ)
- Κατανομή κυρίως: ήπαρ, σπλήνας, μυελός οστών, νεφροί, πνεύμονες
- Χαμηλές συγκεντρώσεις σε υγρά διαμερίσματα



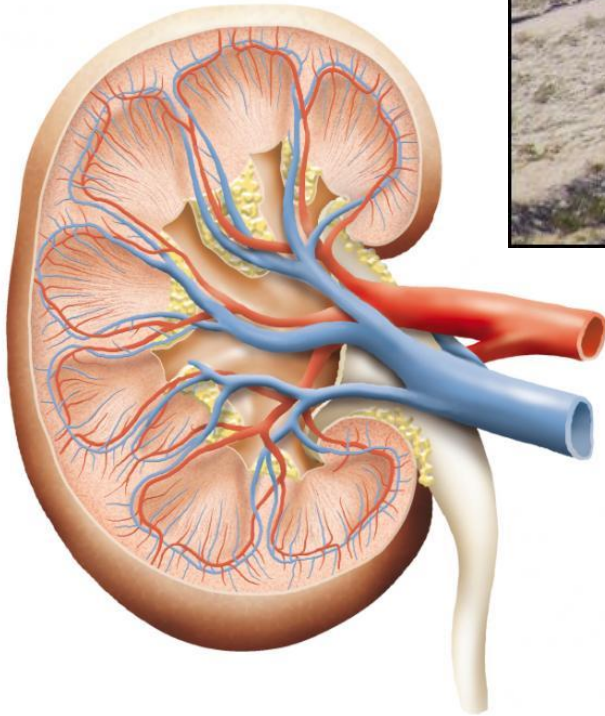
ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

TABLE 1 Principle physicochemical and pharmacokinetic properties of antifungal drugs in humans that have a potential impact on plasma concentrations and tissue penetration

Compound	Mol wt ^a (particle size [μm])	Log D at pH 7.4	% Plasma protein binding	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (mg · h/liter)	V _{ss} ^b (liters/kg)	References
Polyenes							
AmBd (conventional amphotericin B) ^e	924 (<0.04)	-2.8	95-99	10-24	1-30	0.5-5	17, 144, 231-233
ABLC (Abelcet) ^e	924 (1.6-11)	-2.8	95-99	24	9.5-14 ± 7	1.12-8.8	17, 144, 231, 232, 234
L-AMB (Ambisome) ^e	924 (0.08)	-2.8	95-99	6-23	131 ± 126	0.11-0.7	17, 144, 233

Compound	Eye		Skin			Vagina		Heart		Liver	Pancreas	Kidney	Bone		Prostate		Brain		Lung		Spleen	Muscle	Reference
	Aqueous	Vitreous	Cornea	Tissue	Interstitial fluid	Nail	Tissue	Fluid	Tissue				Pericardial fluid	Tissue	Synovial fluid	Tissue	Fluid	Tissue	CSF	Tissue			
AmBd	X	X	X						o	X	X	X	X	X			X	X	o	o	X		(37, 52, 53, 91, 115, 123, 148, 151, 156, 210, 245-247, 249)
ABLC	o	o						X		X		X	o				o	X	o		X	X	(90, 92, 117, 125, 147, 155, 210, 246, 249)
L-AMB	o	o	o	X				o	X	X		X	o				X	X	X		X	X	(34, 53, 60, 90, 125, 147, 155, 210, 248, 249)



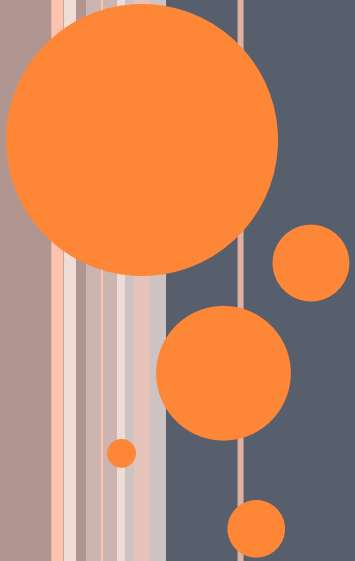


ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Διαταραχή διαπερατότητας κυτταρικής μεμβράνης κυττάρων νεφρικών σωληναρίων
 - Διαταραχή λείων μυικών κυττάρων νεφρικών αγγείων (σοβαρή αγγειοσύσπασση)
 - Συμμετοχή φλεγμονώδους μηχανισμού
 - ↓ κάθαρσης (GFR)
 - Αδυναμία συμπύκνωσης ούρων (νεφρογενής άποιος διαβήτης)
- ❖ Νεφρική βλάβη ανάλογη δόσης και διάρκειας θεραπείας
 - ❖ Συσχέτιση με άλλους νεφροτοξικούς παράγοντες ή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο
- Απώλειες ηλεκτρολυτών (Καλίου & Μαγνησίου)
 - Άνοδος ουρίας & κρεατινίνης
 - Νεφρική σωληναριακή οξέωση τύπου I





ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΧΥΣΗ

- Πυρετός
- Ρίγος
- Μυαλγίες
- Αρθραλγίες
- Κεφαλαλγία
- Ναυτία
- Έμετοι
- Εκδήλωση μέχρι και σε 73% ασθενών κατά τη πρώτη δόση (μείωση ποσοστού κατά τη συνέχιση αγωγής)
- Ανάγκη «προετοιμασίας» με παρακεταμόλη και κορτικοειδή
- IV ενυδάτωση (1lt N/S 0,9%)
- Εφαρμογή 24ωρης έγχυσης

**ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΑΚΟΠΗ ΣΕ
ΤΑΧΕΙΑ ΕΓΧΥΣΗ (<60 min)**



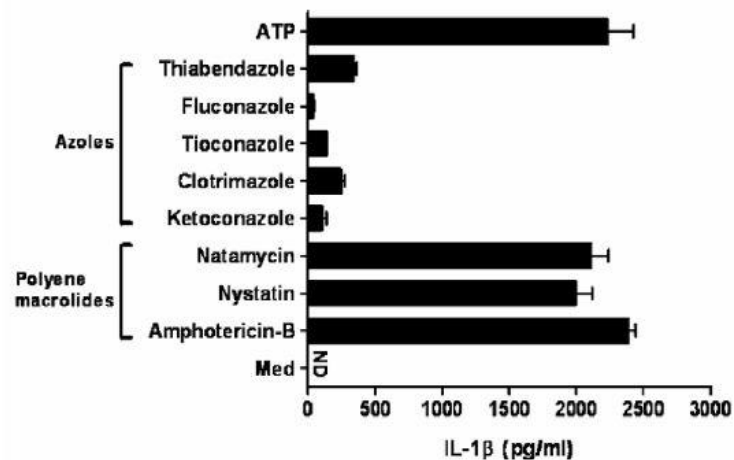
ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΧΥΣΗ

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΑΠΟ ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ

- Συσχέτιση με υψηλά επίπεδα ορού:
 - IL-1 β
 - TNF- α
 - IL-1ra (ανταγωνιστή υποδοχέα)

- ❖ Αναγνώριση μορίου από υποδοχείς TLR2 και CD14 επιφανείας μονοκυττάρων
- ❖ Μέσω συστήματος MyD88 και NF- κ B → επαγωγή έκφρασης γονιδίων κυτταροκινών





ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

(ΕΚΤΟΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ)

- Υποκαλιαιμία
- Ναυτία
- Έμετοι
- Κεφαλαλγία
- Ταχυκαρδία
- Ερυθρότητα προσώπου (flushing) – αγγειοδιαστολή
- Υπόταση
- Κοιλιακό άλγος
- Διάρροια
- Εξάνθημα
- Υπερχολερυθριναιμία
- Διαταραχή ηπατικής βιοχημείας
- Άνοδος ουρίας & κρεατινίνης

ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΣΠΑΝΙΕΣ

(Λιπιδιακές μορφές)

- ❖ Αναφυλακτικές αντιδράσεις
- ❖ Αγγειοοίδημα
- ❖ Νεφρική ανεπάρκεια
- ❖ Μυελοτοξικότητα
- ❖ Νεύροτοξικότητα

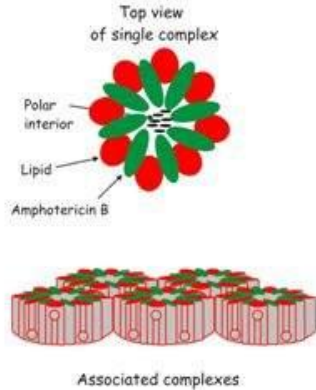


ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΛΙΠΙΔΙΑΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

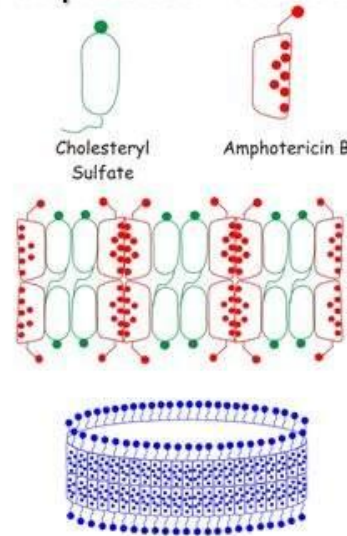
Lipid Amphotericin B Formulations

Abelcet® ABLC



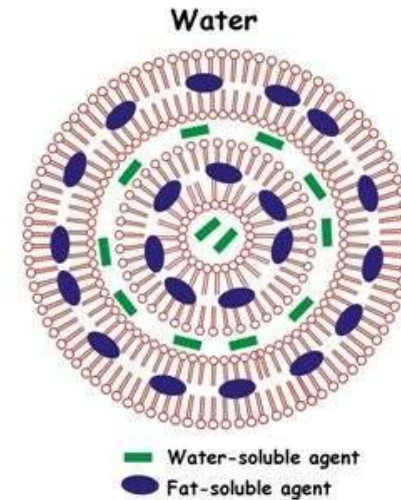
Ribbon-like particles
Carrier lipids: DMPC, DMPG
Particle size (μm): 1.6-11

Amphotec® ABCD



Disk-like particles
Carrier lipids: Cholesteryl sulfate
Particle size (μm): 0.12-0.14

Ambisome® L-AMB



Unilaminar liposome
Carrier lipids: HSPC, DSPG, cholesterol
Particle size (μm) : 0.08

DMPC: Δι-μυριστροϋλ-φωσφατιδιλ-χολίνη
DMPG: Δι-μυριστροϋλ-φωσφατιδιλ-γλυκερίνη

HSPC: Υδρογονωμένη φωσφατιδιλ-χολίνη
DSPG: Δι-στεαρολικη-φωσφατιδιλ-χολίνη





ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΛΙΠΙΔΙΑΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

Κολλοειδικό διάλυμα (ABCD, Amphocil®)

- Συσσωματώματα με μορφή μικροσκοπικών δίσκων
- Πρόσληψη από μονοπύρρηνα και κύτταρα ΔΕΣ
- Υψηλές συγκεντρώσεις σε ήπαρ, σπλήνα, πνεύμονες
- Χαμηλές συγκεντρώσεις σε νεφρούς
- Παρατεταμένος T $\frac{1}{2}$ (έως 230h)

Λιπιδικό σύμπλεγμα (ABLС, Abelcet®)

- Συσσωματώματα δίκην κορδέλας (ribbon-like)
- Πρόσληψη από μονοπύρρηνα και κύτταρα ΔΕΣ
- Υψηλές συγκεντρώσεις σε ήπαρ, σπλήνα, πνεύμονες
- Ρόλος «δεξαμενής», βραδεία απελευθέρωση AmB
- Παρατεταμένος T $\frac{1}{2}$ (έως 170h)



ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

TABLE 1 Principle physicochemical and pharmacokinetic properties of antifungal drugs in humans that have a potential impact on plasma concentrations and tissue penetration

Compound	Mol wt ^a (particle size [μm])	Log D at pH 7.4	% Plasma protein binding	$t_{1/2}$ (h)	AUC ₀₋₂₄ (mg · h/liter)	V _{ss} ^b (liters/kg)	References
Polyenes							
AmBd (conventional amphotericin B) ^e	924 (<0.04)	-2.8	95-99	10-24	~30	0.5-5	17, 144, 231-233
ABLC (Abelcet) ^e	924 (1.6-11)	-2.8	95-99	24	9.5-14 ± 7	1.12-8.8	17, 144, 231, 232, 234
L-AMB (Ambisome) ^e	924 (0.08)	-2.8	95-99	6-23	131 ± 126	0.11-0.7	17, 144, 233

Συνήθης δόσολογία: 3-5mg/kg

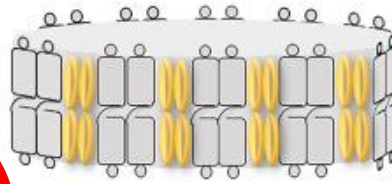
Compound	Eye			Skin			Vagina		Heart		Liver	Pancreas	Kidney	Bone		Prostate	Brain	Lung		Spleen	Muscle	Reference
	Aqueous	Vitreous	Cornea	Tissue	Interstitial fluid	Nail	Tissue	Fluid	Tissue	Pericardial fluid				Tissue	Synovial fluid			Tissue	Fluid			
AmBd	X	X	X						○	X	X	X	X	○	X			X	X	○	X	(37, 52, 53, 91, 115, 123, 148, 151, 156, 210, 245-247, 249)
ABLC	○	○							X	X	X		X	○			○	X	○	X	X	(90, 92, 117, 125, 147, 155, 210, 246, 249)
L-AMB	○	○	○	X					○	X	X		X	○			X	X	X	X	X	(34, 53, 60, 90, 125, 147, 155, 210, 248, 249)



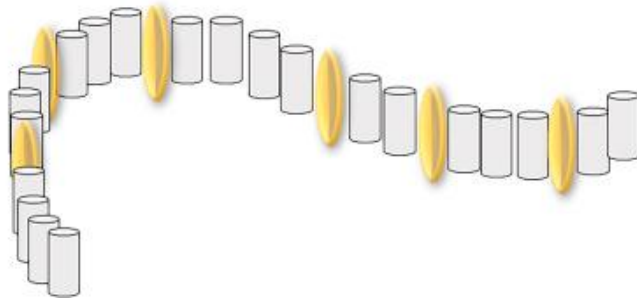
Fungizone®
~ 35 nm



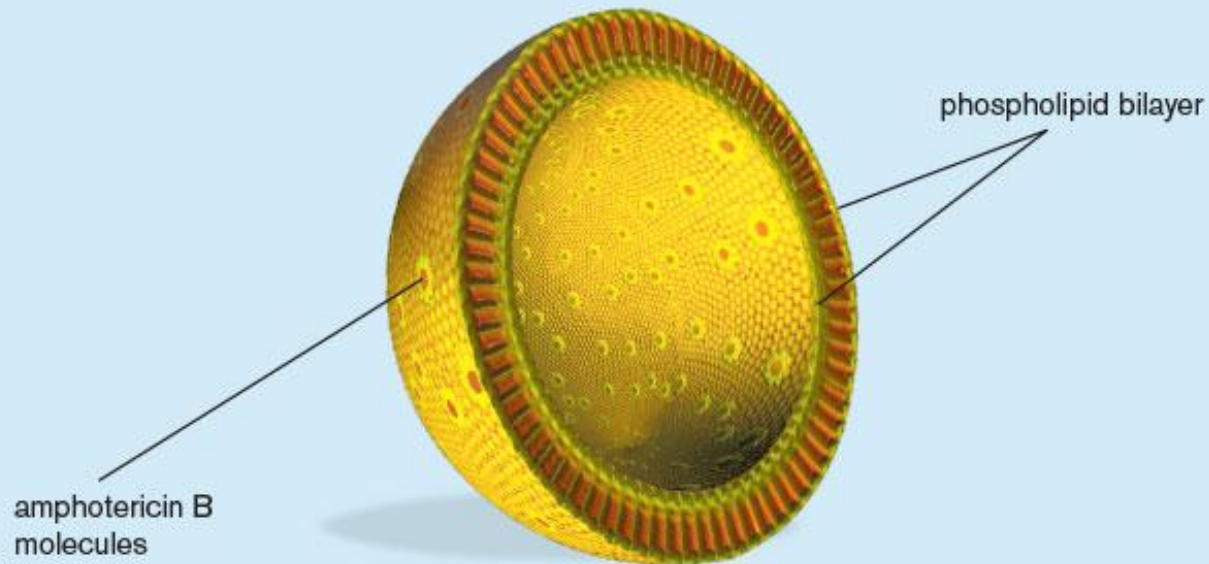
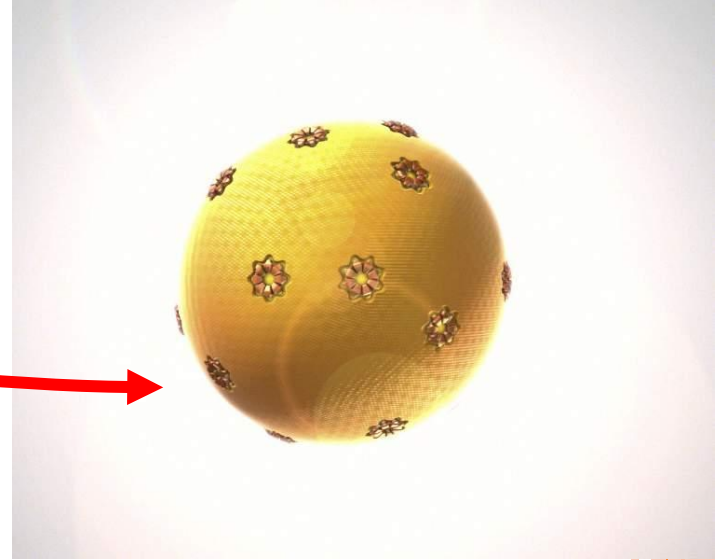
Ambisome®
~ 60 - 80 nm

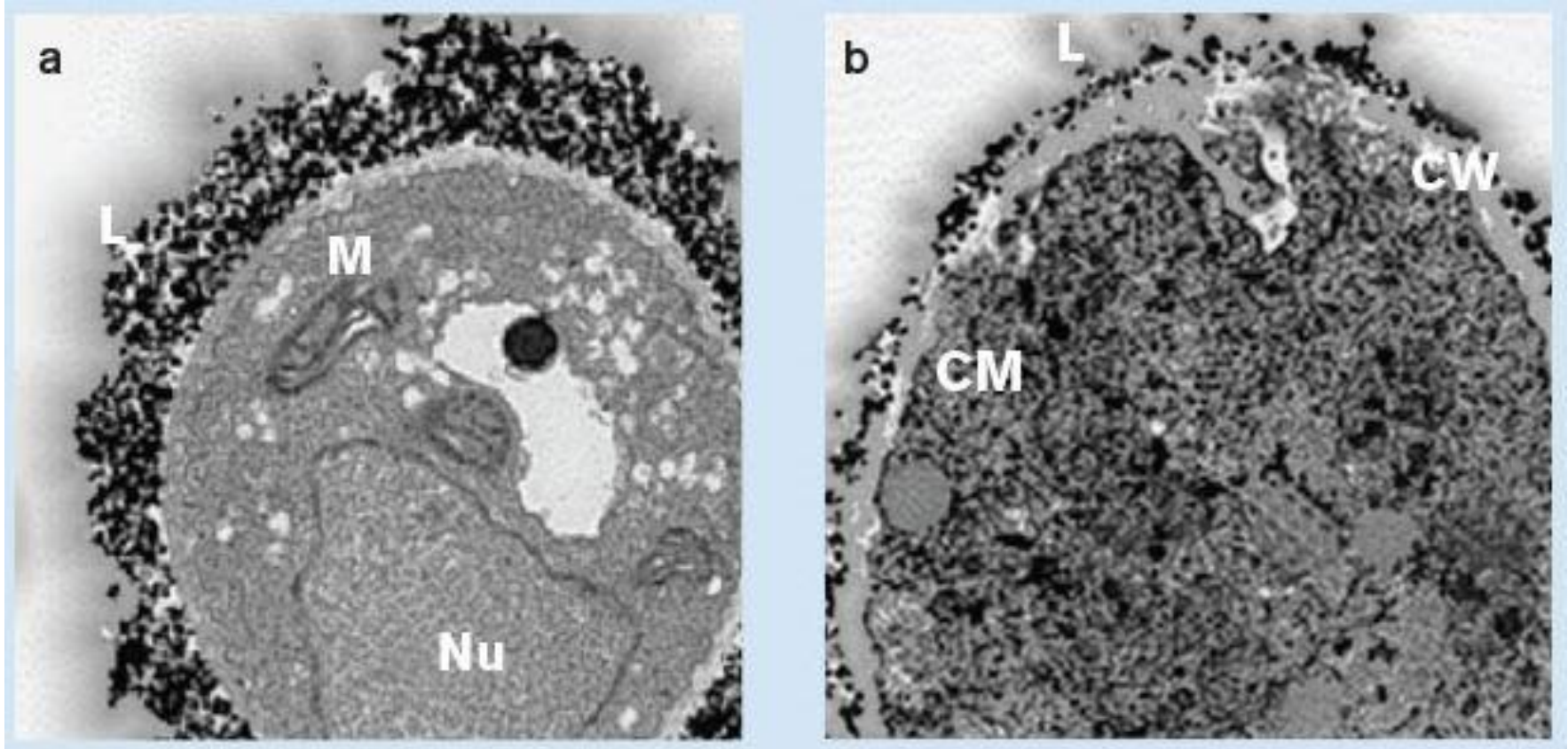


Amphocil®
~ 110 - 140 nm



Abelcet®
~ 1,6 - 11 µm





A. fumigatus incubated with gold-labeled liposomes: (a) without AmBisome, showing lipid from the liposomes in association with the surface of the fungal cell wall. Nu=nucleus; L=gold-labeled lipid of liposomes; M=mitochondria. (b) with AmBisome, showing lipid from the liposomes in association with the fungal cell wall, penetrating through the cell wall, and lipid accumulating in the cytoplasm. CW=cell wall; CM=cell membrane.



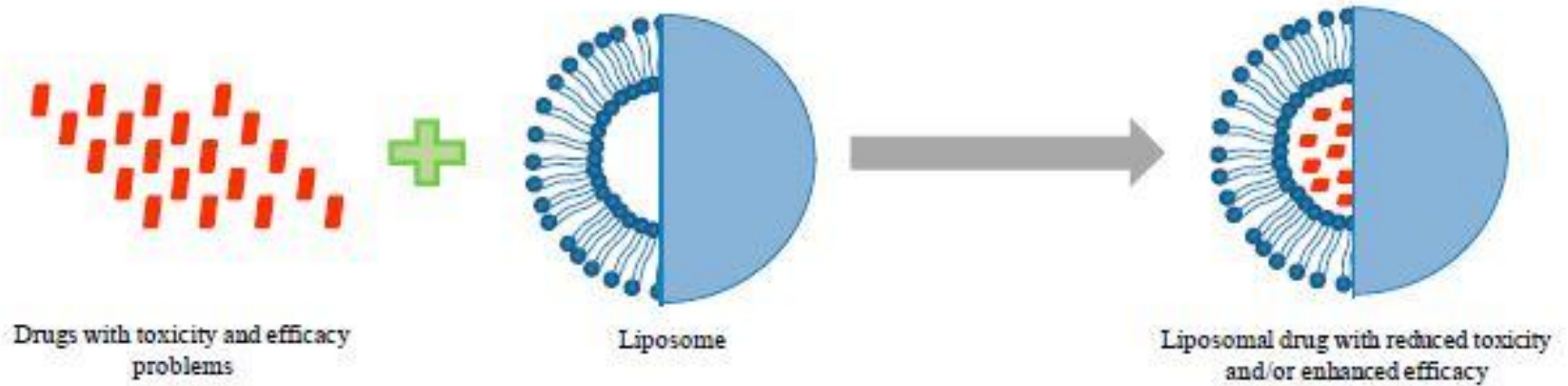


Figure 1. Schematic representation showing the advantages of formulating drugs in liposomes.





Figure 2. Therapeutic areas covered by liposome-based products.





ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΛΙΠΙΔΙΑΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

- Κλινική και εργαστηριακή αποτελεσματικότητα ίση ή καλύτερη από τη «κλασική» αμφοτερικίνη
- Θετικό αποτέλεσμα-έκβαση και σε περιπτώσεις κλινικής αποτυχίας της «κλασικής» αμφοτερικίνης
- Μικρότερη συχνότητα ΑΕ κατά την έγχυση – σπάνια τοξικότητα (αύξηση όμως με ABCD)
- Σημαντική μείωση συχνότητας νεφροτοξικότητας
- Συχνότερα όμως επεισόδια υποξίας με συνοδό πυρετό και ρίγος μετά χορήγηση ABCD







ΒΑΣΙΚΟ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑ: ΚΟΣΤΟΣ!





Φαρμακευτικά σκευάσματα

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Κωδικός	Όνομα	K	N.T.	X.T.	A.T.	Υπεύθυνος κυκλοφορίας
90118.01.01	 FUNGIZONE pd.sol.inf. 50mg BT x 1vial					 Ι.Φ.Ε.Τ. Α.Ε.



Fungizone (Amphotericin) 50000 IU 20ml

★★★★★
Be the first to review this item

Item Number: FUNGIZONE
Phone orders quick webcode: Q10998







Unit Price:
£6.19 (Incl. Vat)

Usually despatched within 24-48 hours

Quantity






Φαρμακευτικά σκευάσματα

Σκόνη και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση

Κωδικός	Όνομα	K	N.T.	X.T.	Λ.Τ.	Υπεύθυνος κυκλοφορίας
23943.02.01	AMPHOCIL PD.SOL.INF 100MG/VIAL BTx1VIALx50ML	 	97,88 €	112,50 €	158,63 €	 Smart Pharma - Μητσίου, Κονδύλης και Σία Ε.Ε.
23943.01.01	AMPHOCIL PD.SOL.INF 50MG/VIAL BT x 1 VIAL x 20 ML	 	44,74 €	51,42 €	65,40 €	 Smart Pharma - Μητσίου, Κονδύλης και Σία Ε.Ε.

Φαρμακευτικά σκευάσματα

Ενέσιμο εναιώρημα

Κωδικός	Όνομα	K	N.T.	X.T.	Λ.Τ.	Υπεύθυνος κυκλοφορίας
22295.02.01	ABELCET INJ.SUSP 100MG/20ML VIAL BT x 1 VIAL x 20 ML		64,15 €	73,73 €	103,96 €	 Teva U.K. Ltd
22295.02.02	ABELCET INJ.SUSP 100MG/20ML VIAL BTx10 VIALS x 20 ML	 	791,00 €	879,77 €	988,52 €	 Teva U.K. Ltd

Έκδοχα: SODIUM CHLORIDE, Water for injection, L-α-Dimyristoylphosphatidylglycerol, L-α-Dimyristoylphosphatidylcholine

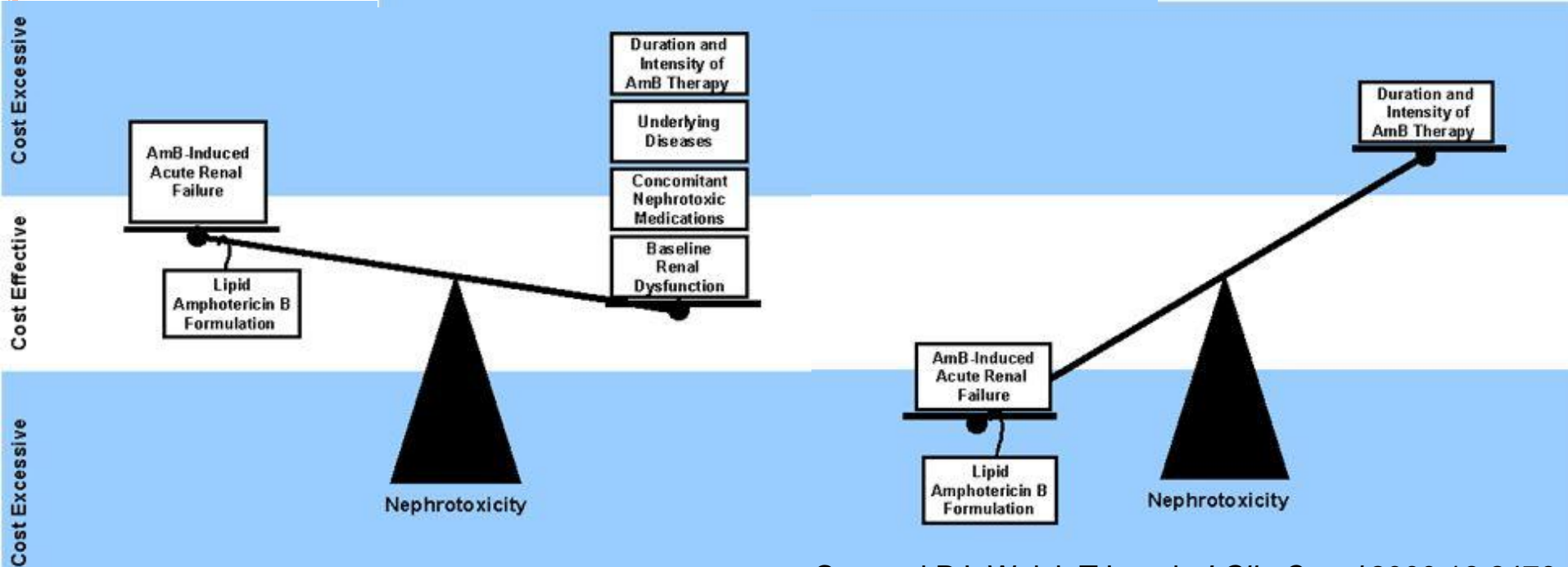
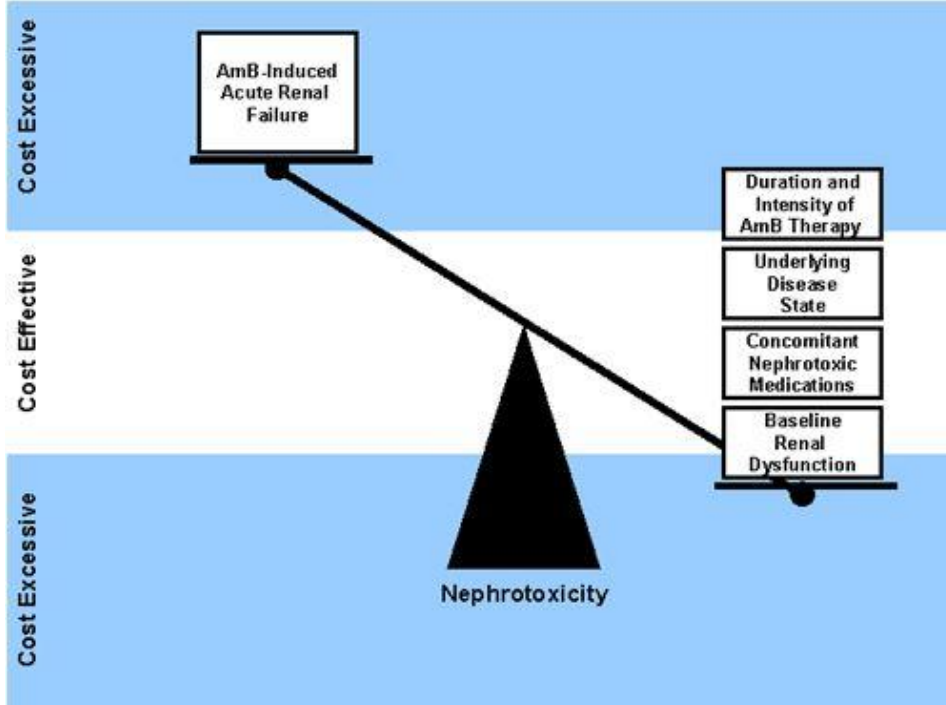


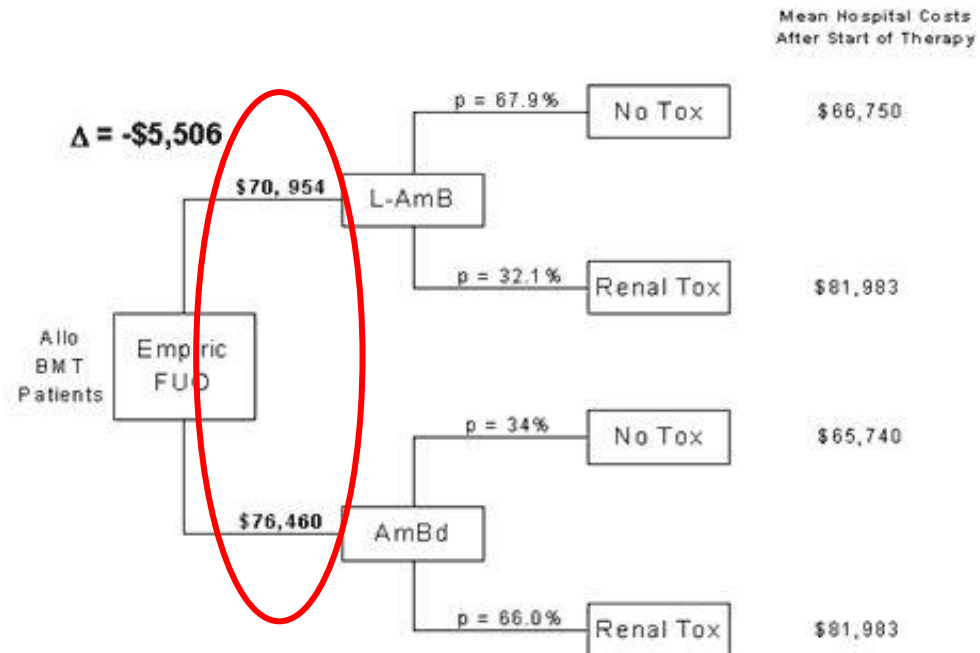
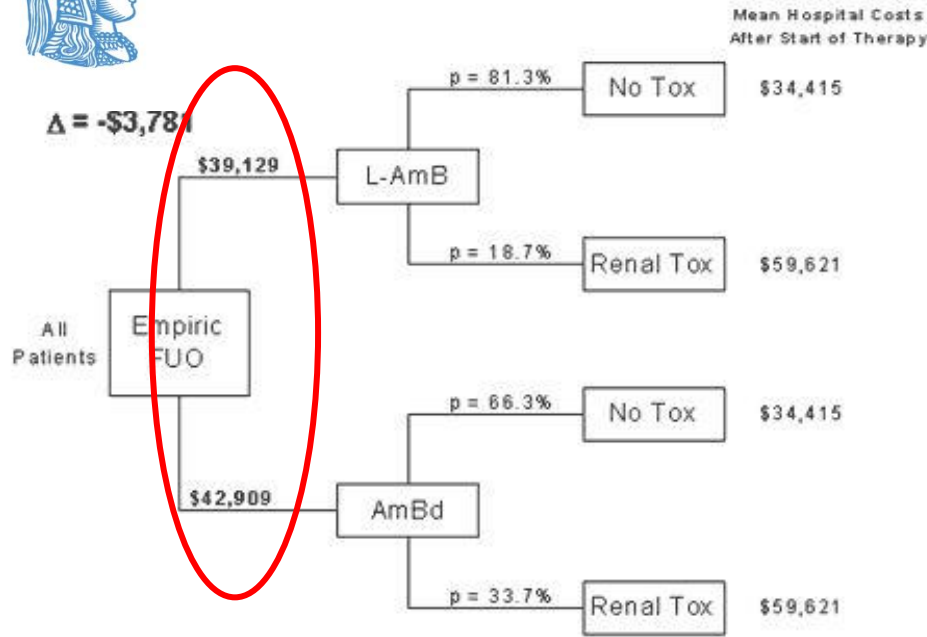
Φαρμακευτικά σκευάσματα

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Κωδικός	Όνομα	K	N.T.	X.T.	Λ.Τ.	Υπεύθυνος κυκλοφορίας
20537.01.01	AMBISOME PD.SOL.INF 50MG/VIAL BTx1VIAL	 	85,93 €	98,78 €	125,65 €	 Gilead Sciences Hellas Μ.Ε.Π.Ε.

Έκδοχα: Υδροξείδιο του νατρίου, Χοληστερόλη, α-Τοκοφερόλη, Υδροχλωρικό οξύ, Σακχαρόζη, Υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας, Διστεαρουλοφωσφατιδυλογλυκερόλη, Εξαενυδροηλεκτρικό δινάτριο







ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΚΟΣΤΟΣ & ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ



ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

- Αμφοτερικίνη Β μη αδειοδοτημένη σε αρκετά κράτη (22 από 155 που παρείχαν στοιχεία)
- Ακόμα και αδειοδοτημένη, σε ορισμένα κράτη μη διαθέσιμη (συνολικά 42 από 155)
- Η μελέτη αφορούσε ΜΟΝΟ Δεοξυχολική Αμφοτερικίνη Β σε σύγκριση με αντιμυκητιασικά άλλων κατηγοριών
- Συμπεράσμα 1: Κυβερνήσεις οφείλουν άμεσα να αναβαθμίσουν το σύστημα υγείας τους & σχετικούς φορείς
- Συμπέρασμα 2: Εντυπωσιακές διαφορές τιμών φαρμάκων



ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Μυκηταιμία από *Candida* spp σε ουδετεροπενικούς και σε μη-ουδετεροπενικούς ασθενείς (εναλλακτική επιλογή αν αντοχή ή δυσανεξία σε 1^η επιλογή)
- Χρόνια συστηματική (ηπατοσπληνική) «καντιντίαση» (1^η επιλογή, ισοδύναμη εχινοκανδίνης)
- Εμπειρική αγωγή σε βαρέως πάσχοντες (ΜΕΘ) μη-ουδετεροπενικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *Candida* spp (εναλλακτική επιλογή αν δυσανεξία σε άλλη κατηγορία αντιμυκητιασικών)
- Ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων από *Candida* spp, μονοθεραπεία ή συνδυασμός με 5-FC (1^η επιλογή, ισοδύναμη εχινοκανδίνης)





ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΓΙΑ ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ

- Κλινική βαρύτητα
- Χορήγηση προωθημένων αντιμικροβιακών
- Μείζωνα χειρουργική επέμβαση, ιδίως ενδοκοιλιακή
- Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες
- Παρεντερική διατροφή
- Λήψη κορτικοστεροειδών
- Άλλες μορφές ανοσοκαταστολής
- Αιμοκάθαρση
- Χρήση ενδοφλέβιων ουσιών
- HIV λοίμωξη





ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Ενδοκοιλιακή εντόπιση λοίμωξης από *Candida* spp σε ουδετεροπενικούς και σε μη-ουδετεροπενικούς ασθενείς (εναλλακτική επιλογή αν αντοχή ή δυσανεξία σε 1^η επιλογή)
- Ομοίως σε:
 - Διηθητικές ενδο-αγγειακές λοιμώξεις από *Candida* spp
 - Οστικές ή ενδοαρθρικές λοιμώξεις από *Candida* spp
- Λοίμωξη από *Candida* spp Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, μονοθεραπεία ή συνδυασμός με 5-FC (1^η επιλογή)
- Στοματο-φαρυγγική λοίμωξη από *Candida* spp ανθεκτική στη φλουконаζόλη (1^η επιλογή, ισοδύναμη βορικοναζόλης)



ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Λοιμώξεις από *Aspergillus* spp, ως αρχική αγωγή ή θεραπεία διάσωσης (εναλλακτική επιλογή αν δυσανεξία σε βορικοναζόλη)
- Ενδοκαρδίτιδα από *Aspergillus* spp (1^η επιλογή, ισοδύναμη βορικοναζόλης), συνδυασμός με χειρουργική αντιμετώπιση
- Νεφρική εντόπιση λοίμωξης από *Aspergillus* spp (τοπική έγχυση, συνδυασμός με ουρολογική παρέμβαση)
- Εμπειρική αντιμυκητιασική αγωγή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με παρατεταμένη ουδετεροπενία και εμμένον εμπύρετο (1^η επιλογή, ισοδύναμη εχινοκανδίνης)





ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Λοιμώξεις από Ζυγομύκητες: *Mucor* spp ή *Fusarium* spp, σε συνδυασμό με πόσακοναζόλη ή ισαβουκοναζόλη (σπανιότερα με 5-FC)
- Μηνιγγίτιδα – Εγκεφαλική εντόπιση *Cryptococcus* spp, σε συνδυασμό με 5-FC (1^η επιλογή)
- Ιστοπλάσμωση (*Histoplasma capsulatum*): Μηνιγγίτιδα ή σοβαρή συστηματική λοίμωξη (1^η επιλογή)
- Σπλαχνική Λεισμανίαση: *Leishmania donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*, *L. tropica* (1^η επιλογή)





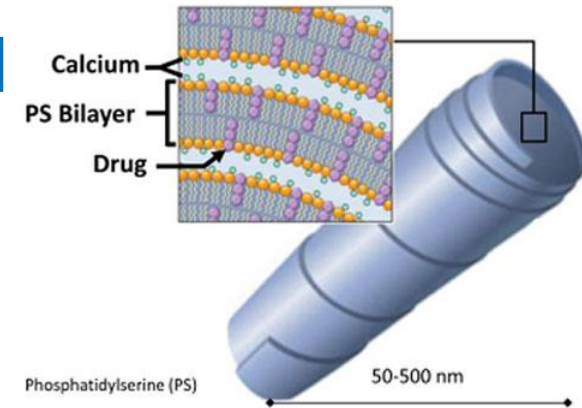
ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΝΕΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΥΠΟ ΕΞΕΛΙΞΗ

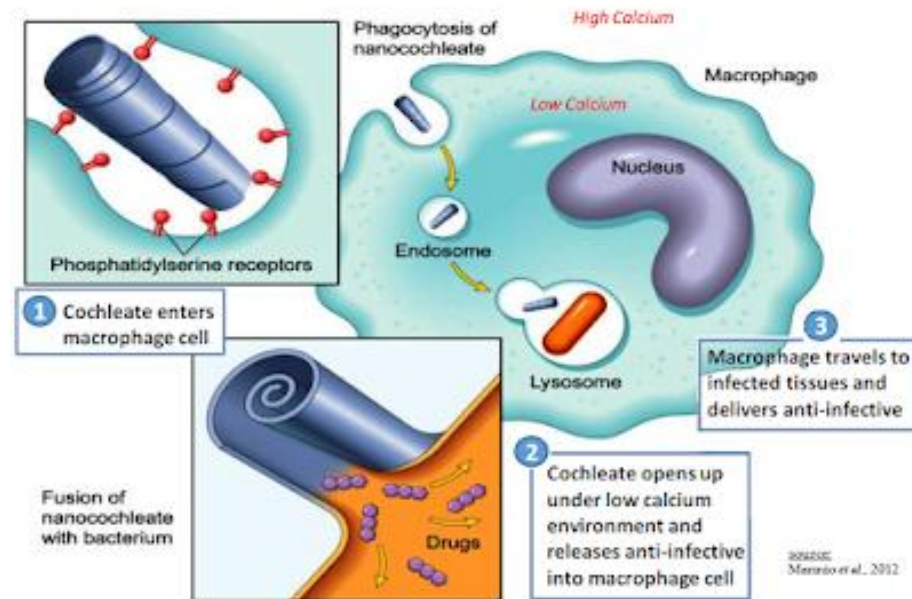
«Κοχλιοειδή» (Cochleate)

- Λιπιδιακοί μεταφορείς
- Περιελιγμένη μορφή φωσφολιπιδικής διπλοστοιβάδας
- Αυτόματος σχηματισμός σε διαλύματα ↑ συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου
- Μεταφορά μορίων λιπόφιλων φαρμάκων εντός στοιβάδας
- Ρ.Ο. χορήγηση, εντερική απορρόφηση

Cochleate Formulations



Cochleates: Cell-targeted Delivery

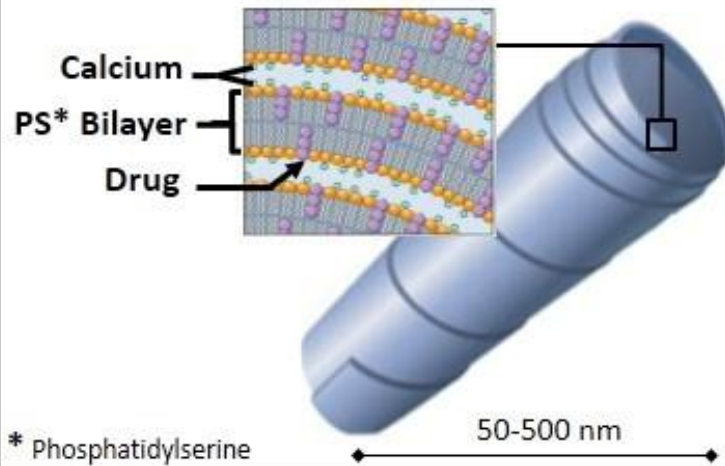




Cochleate Targeted Nano-particle Delivery Mitigates the Limitations of Amphotericin B

A platform drug delivery technology** ...

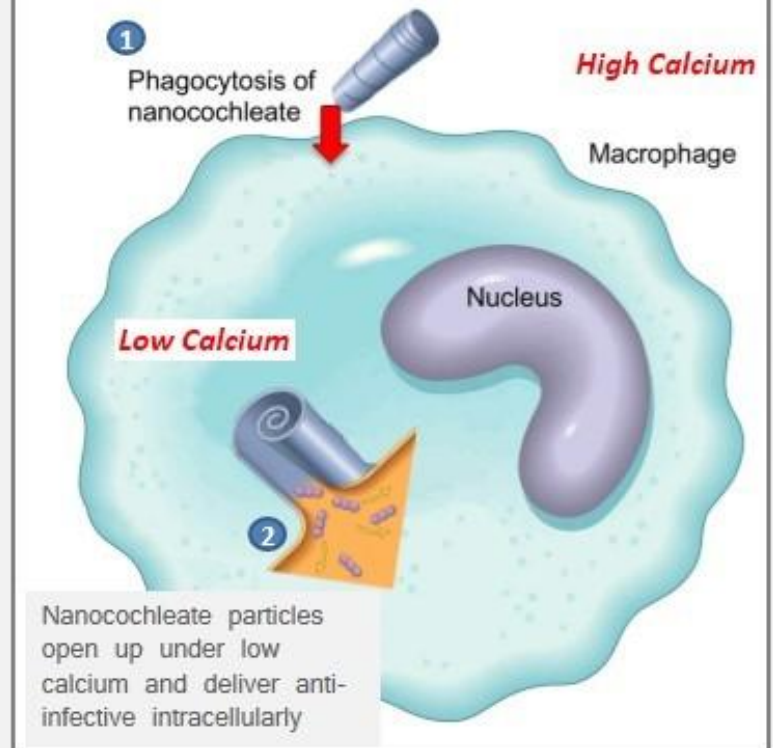
1. **Reduces toxicity** by containing drug inside particle
2. **Size and surface features facilitate targeted delivery**
3. Potential for **oral administration**



* Phosphatidylserine

50-500 nm

...that provides targeted delivery



** Cochleate Platform delivery technology under exclusive license from Rutgers University



ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

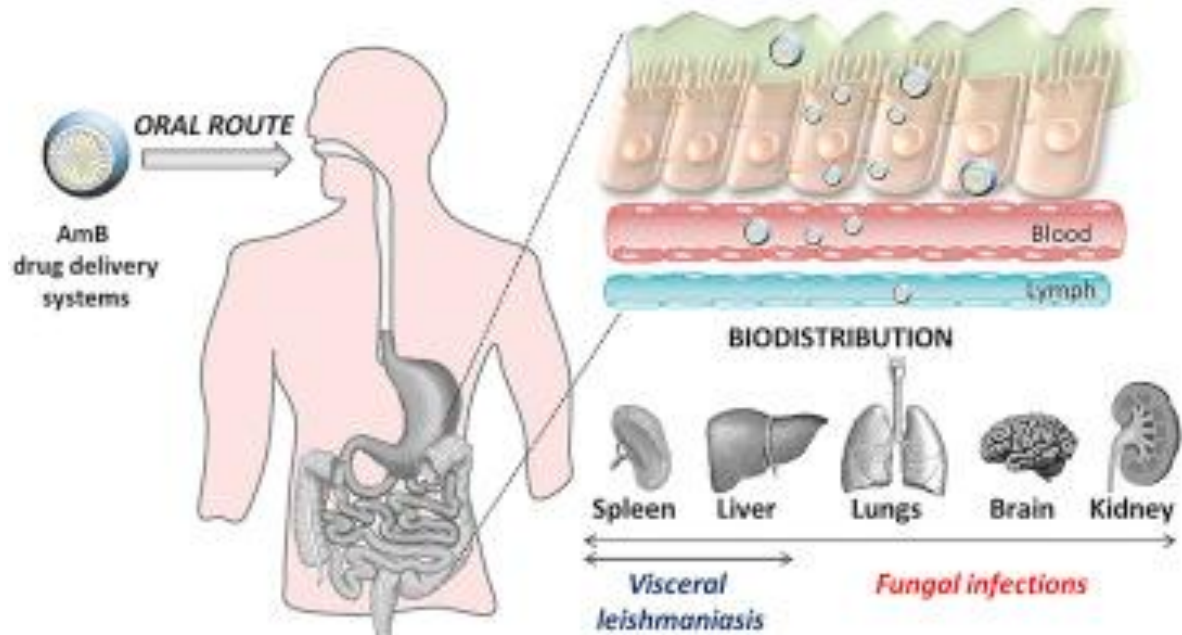
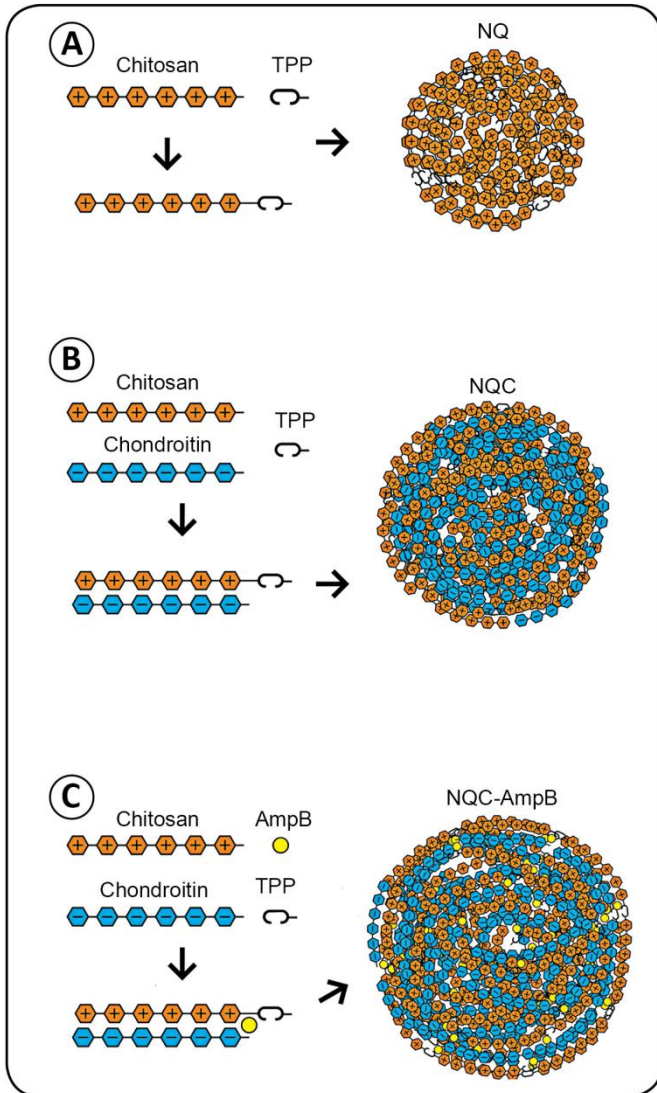
ΝΕΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΥΠΟ ΕΞΕΛΙΞΗ

ΟΝΟΜΑ	ΕΙΔΟΣ - ΣΥΣΤΑΣΗ	ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ
PLA	πολυ(αιθυλεν-γλυκόλη)-πολυ(λακτίδη)	Yang et al
PE-PEG	1,2-διστεαορυλ-γλυκερολ-3-φωσφωαιθανολαμίνη-N-μεθόξυ-πολυαιθυλεν-γλυκόλη	Shao et al
PLGA-DMSA	πολυ(λακτο-κο-γλυκολικό οξύ) + διμερκαπτοηλεκτρικό οξύ	Carvalho et al
MES	μικρο-γαλακτωματικό σύστημα	Silva et al
AmB-L-Psome®	λιπο-πολυμερόσωμα	Gupta et al
PLGA-PEG	καρβοξυτελικό-πολυ(D,L-λακτο-κο-γλυκολικό)-πολυ(αιθυλεν-γλυκόλη)	Kumar et al
Chitosan (Cs)	b-(1,4)-2-αμινο-2-δεοξυ-D-γλουκάνη	
Cs-ChS	chitosan + θειική χονδροϊτίνη (ChS)	
NQC-AmB	Cs-ChS-AmB	Nwaka & Hudson
BW-TO-AmB	Bee's Wax + Theobroma Oil	Wei Tan et al



ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΝΕΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΥΠΟ ΕΞΕΛΙΞΗ





THEY SAID IT COULDN'T BE DONE...





THEY SAID IT COULDN'T BE DONE...





ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΔΡΑΣΗ ΕΝΑΝΤΙ COVID-19 ? (POSSIBLE EFFICACY)

«Αποσταθεροποίηση» μεμβράνης ιικού σωματίου

- Μερική δράση έναντι ορισμένων ιών (VZV, ερυθράς, Ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας)
- Σύνδεση με χοληστερόλη – απουσία αμυντικού μηχανισμού στο ιικό σωματίο
- Ως πιθανή εναλλακτική έναντι χλωροκίνης...
- Λιγότερες ΑΕ (?)
- Απουσία κλινικών μελετών, αμφίβολα αποτελέσματα

