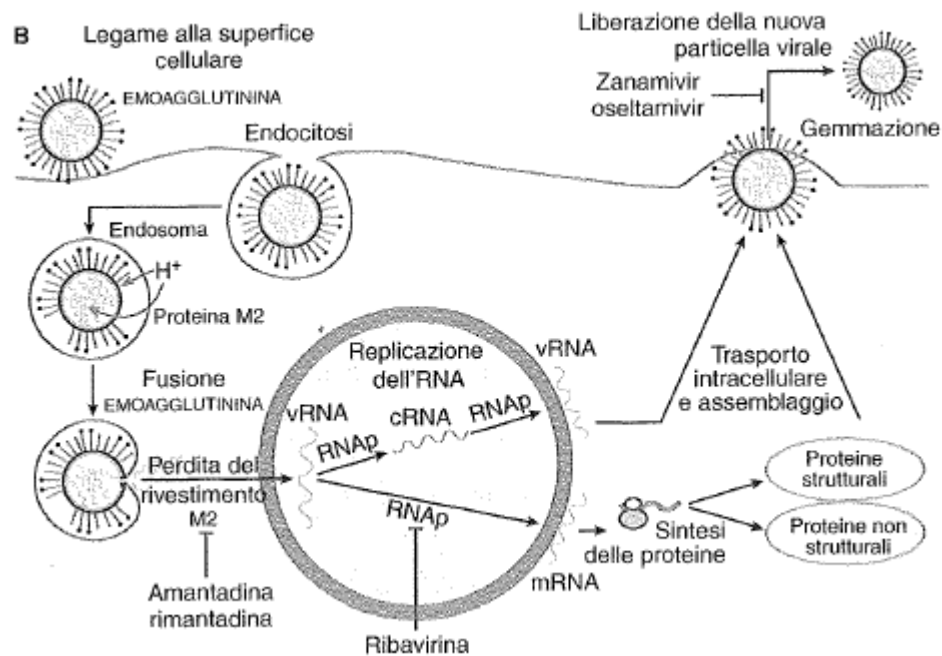
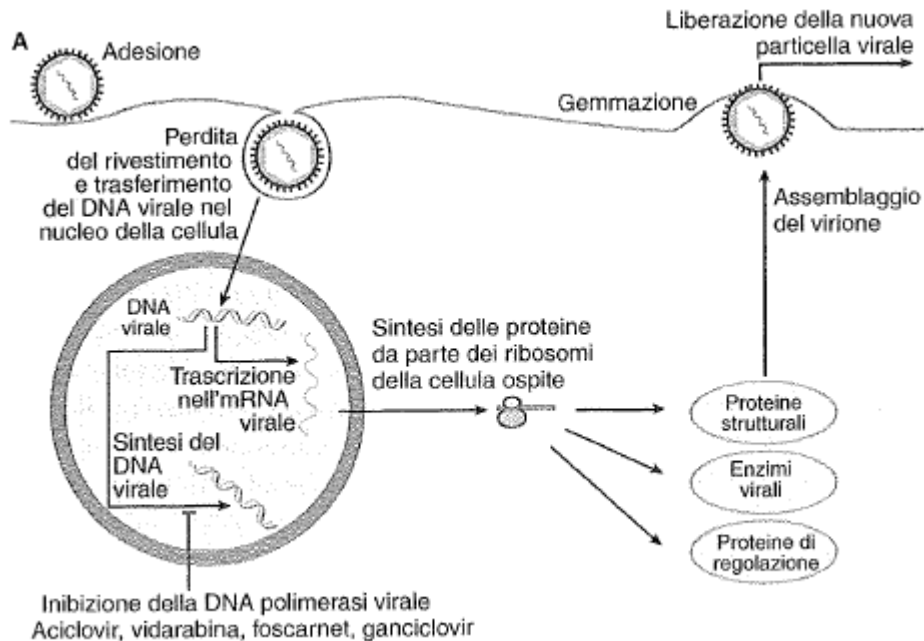


# Farmaci antivirali

La maggior parte di questi farmaci e' stata sviluppata negli ultimi 25 anni

La gran parte dei farmaci antivirali inibisce il processo replicativo del virus bloccando la sintesi di acidi nucleici o inibendo la attivita' di proteine virus specifiche.



**Tabella 58.1 Stadi del processo di replicazione virale e possibili bersagli d'azione dei farmaci antivirali**

Stadio di replicazione	Classi di inibitori selettivi
Ingresso nella cellula Adesione Penetrazione	Falsi recettori solubili, anticorpi antirecettore, inibitori delle proteine di fusione
Perdita del rivestimento Liberazione del genoma virale	Bloccanti dei canali ionici, stabilizzatori del capsido
Trascrizione del genoma virale <sup>a</sup> Trascrizione dell'RNA messaggero virale Replicazione del genoma virale	Inibitori della DNA polimerasi virale, dell'RNA polimerasi, della trascrittasi inversa, dell'elicasi, della primasi o dell'integrasi
Traduzione delle proteine virali Proteine di regolazione (fase iniziale) Proteine strutturali (fase finale)	Interferoni, oligonucleotidi antisense, ribozimi Inibitori delle proteine di regolazione
Modificazioni post-traduzionali Degradazione proteolitica Miristolazione, glicosilazione	Inibitori delle proteasi
Assemblaggio delle componenti del virione	Interferoni, inibitori delle proteine di assemblaggio
Liberazione Gemazione, lisi cellulare	Inibitori della neuraminidasi, anticorpi antivirali, linfociti citotossici

<sup>a</sup> Dipende dalla strategia di replicazione specifica del virus, tuttavia, enzimi virus-specifici sono necessari per una parte del processo.

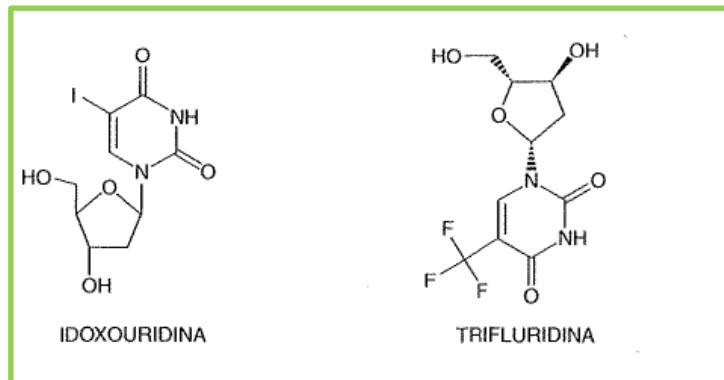
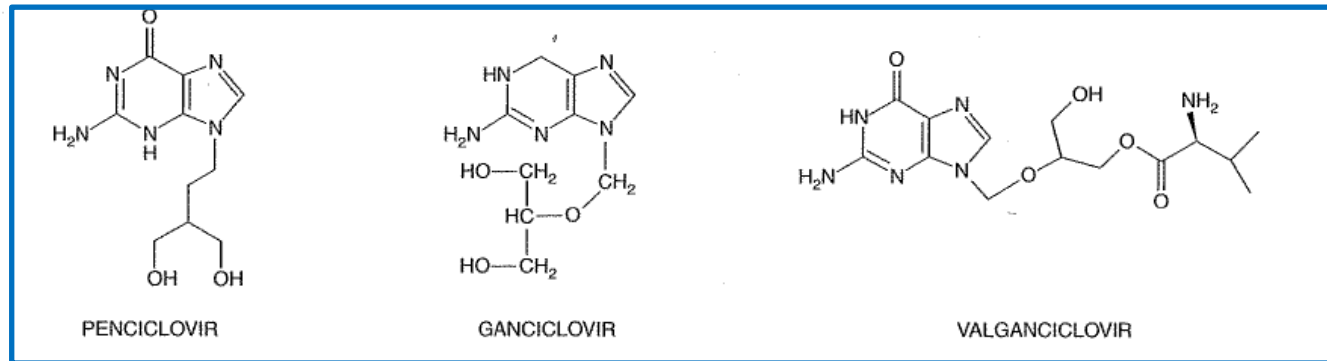
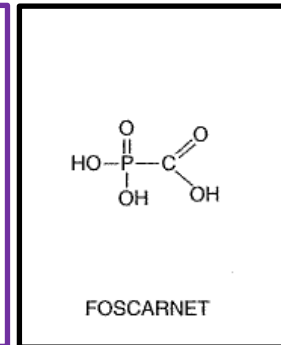
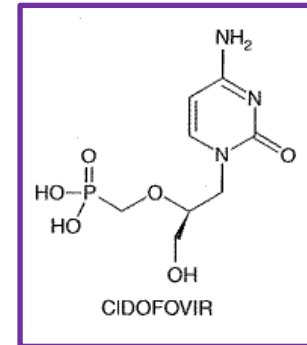
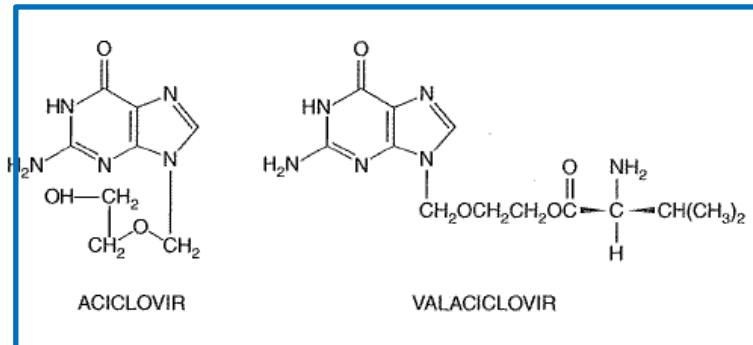
**Tabella 58.2 Nomenclatura dei farmaci antivirali**

Nome generico	Altre denominazioni	Preparazioni disponibili
<b>Farmaci contro gli herpes virus</b>		
Aciclovir	ACV, acicloguanosina	e.v., os, t, oft <sup>a</sup>
Cidofovir	HPMPC, CDV	e.v.
Famciclovir	FCV	os
Foscarnet	PFA, fosfonoformiato	e.v., os <sup>d</sup>
Fomiviren	ISIS 2922	intravitale
Ganciclovir	GCV, DHPG	e.v., os, intravitale
Idoxouridina	IDUR	oft
Penciclovir	PCV	t, e.v. <sup>a</sup>
Trifluridina	TFT, trifluorotimidina	oft
Valaciclovir		os
Valganciclovir		os
<b>Farmaci antiinfluenzali</b>		
Amantadina		os
Oseltamivir	GS4104	os
Rimantadina		os
Zanamivir	GC167	per inalazione
<b>Farmaci antiepatite</b>		
Adefovir dipivoxil	Bis-pom-PMEA	os
Entecavir		os
Interferone alfa-N1		per iniezione
Interferone alfa-N3		per iniezione
Interferone alfacon-1		per iniezione
Interferone alfa-2B		per iniezione
Interferone alfa-2A		per iniezione
Lamivudina	3TC	os
Peg-interferone alfa 2A		s.c.
Peg-interferone alfa 2B		s.c.
<b>Altri farmaci antivirali</b>		
Ribavirina		os, inalazione, e.v.
Telbivudina		os
Tenofovir disoproxil fumarato	TDF	os
Imiquimod		t

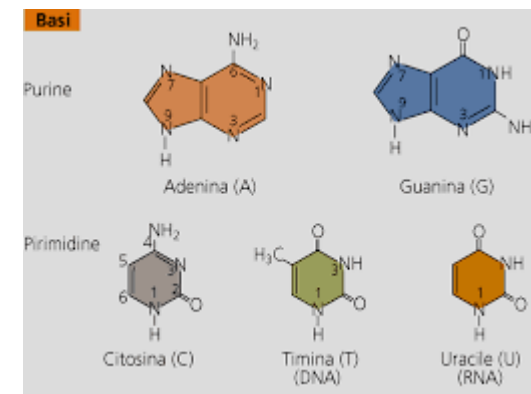
<sup>a</sup> L'uso non è ancora approvato negli Stati Uniti.

Abbreviazioni: e.v., per via endovenosa; os, orale; t, topica; oft, oftalmica; s.c, per via sottocutanea.

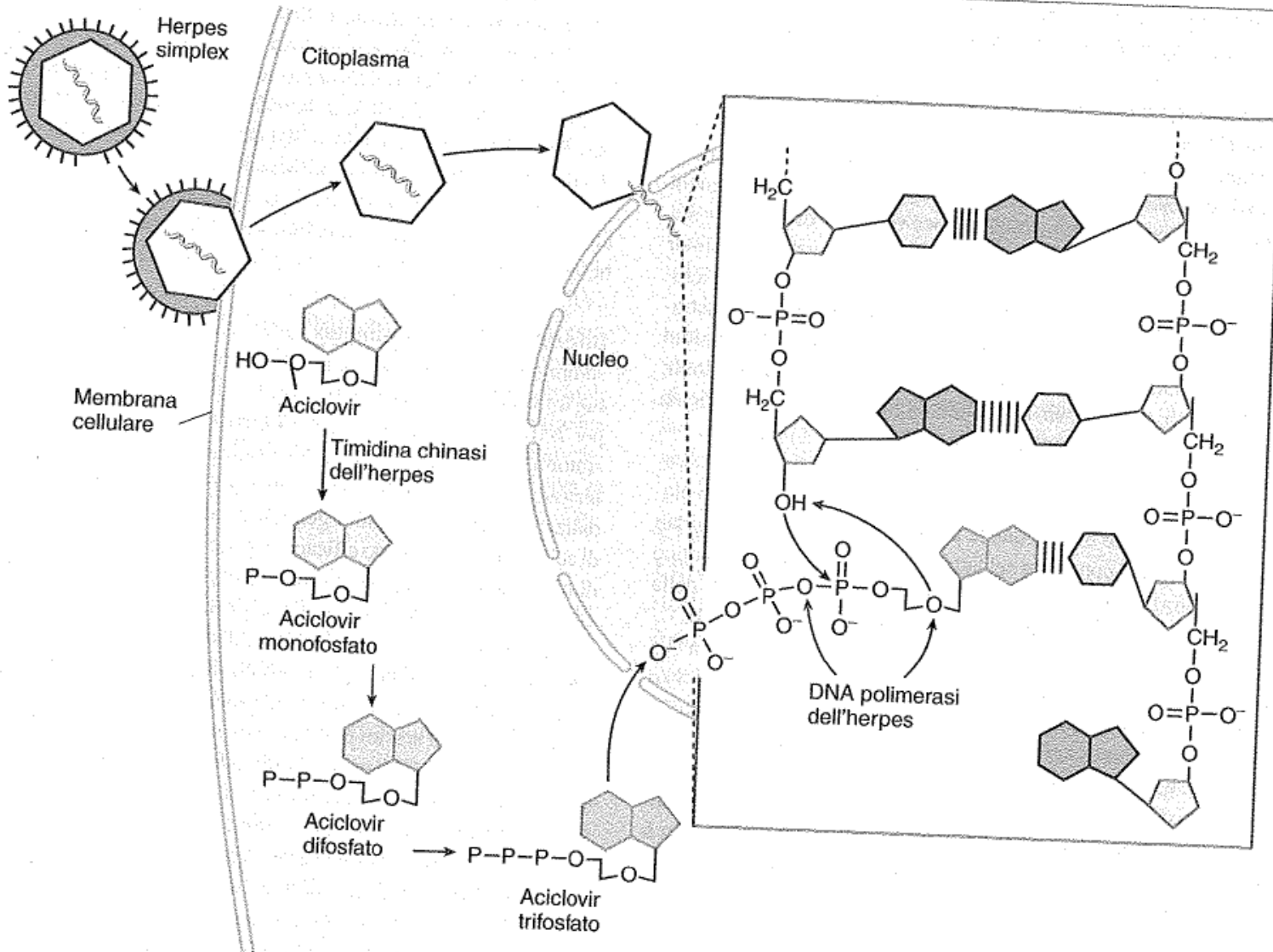
# Farmaci antiherpesvirus



Ido e tri non sono selettivi, uso topico



# MoA aciclovir



# aciclovir

Analogo della guanina privo del OH in posizione 3'.

Spettro antivirale limitato a herpesvirus  
(HSV > VZV > CMV)

La selettività di azione dipende da due proteine virali:  
timidina chinasi e DNA polimerasi.

Aciclovir trifosfato raggiunge concentrazioni 40 - 100 volte più elevate nelle cellule infette rispetto a quelle non infette.

AE: in genere ben tollerato, attenzione nefro (5%) e neurotossicità (3%).

Aciclovir e valaciclovir sono particolarmente utili nei pazienti immunocompromessi nei quali le infezioni da herpesvirus sono più frequenti e gravi.

# cidofovir

Analogo della citidina

Spettro antivirale: herpes, papilloma, polioma, pox, e adeno

MoA: cidofovir viene metabolizzato a difosfato che agisce come falso substrato della DNA pol virale. Inibisce la DNA pol di CMV e HSV a concentrazioni 8 - 600 volte inferiori rispetto a enzima umano.

Lunga permanenza all'interno delle cells. Non assorbito per os.

AE: importante nefrotossicità

Usi clinici: retinite da CMV



# foscarnet

Analogo del pirofosfato

Spettro antivirale: herpes e HIV

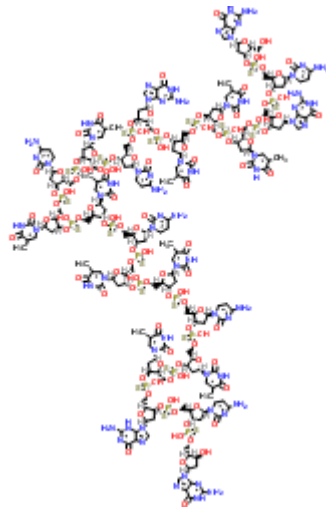
MoA: blocca in modo non competitivo il sito di legame del pirofosfato della polimerasi virale e inibisce il rilascio del pirofosfato dal nucleotide trifosfato.

Selettività per la pol virale vs umana circa 100 volte.

Bassa biodisponibilità orale, viene somministrato iv.

AE: importante nefrotossicità e ipocalcemia (parestesie, aritmie, convulsioni)

Usi clinici: retinite da CMV e infezioni da HSV e VZV resistenti ad altri farmaci



Prima terapia OAS approvata da FDA

## *Fomivirsen*

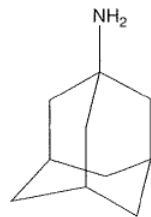
- An oligonucleotide
- ***M.O.A.:*** binds to mRNA and inhibits protein synthesis and viral replication
- ***Uses:*** CMV retinitis
- ***Side effects:*** iritis and increased intraocular pressure

# Farmaci antiinfluenzali

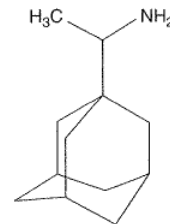
Attualmente sono approvati 4 farmaci antiinfluenzali.

Nel corso degli ultimi anni e' aumentata molto la preoccupazione per nuove pandemie influenzali (aviaria H5N1; suina H1N1).

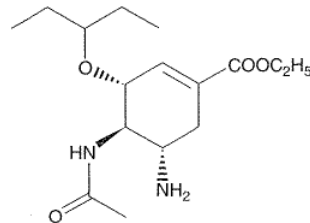
Molti ceppi virali sono resistenti ai farmaci per cui la ricerca e' molto attiva in questo campo



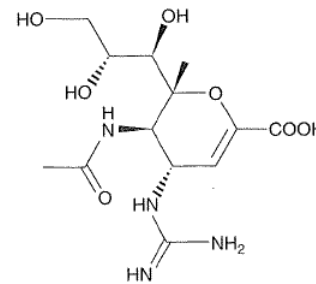
AMANTADINA



RIMANTADINA



OSELTAMIVIR



ZANAMIVIR

# Amantadina e Rimantadina

Amine tricycliche

Spettro antivirale: influenzavirus

MoA: inibiscono la fase iniziale del processo di replicazione virale bloccando la perdita del rivestimento.

Ben assorbite per via orale, escrete immutate con le urine

AE: GI e SNC (confusione, allucinazioni, insonnia)  
nefrotossicità e ipocalcemia (parestesie, aritmie, convulsioni)

Usi clinici: profilassi durante le pandemie nei pazienti a rischio che non possono fare il vaccino.

Il trattamento fornisce una protezione del 70-90%

# Oseltamivir (e Zanamivir)

Analogo acido sialico

Spettro antivirale: influenzavirus

MoA: inibitore potente e selettivo della neuraminidasi virale; questa attivita' enzimatica e' essenziale per il rilascio del virus dalle cellule infette.

Rapidamente assorbito per via orale, biodisponibilita' 80%

AE: GI (nausea, disturbi addominali, raramente emesi)

Usi clinici: profilassi e trattamento infezioni virus influenza A e B

**Tabella 58.3** Caratteristiche farmacologiche dei farmaci antinfluenzali

	Amantadina	Rimantadina	Zanamivir	Oseltamivir
Spettro (tipi di influenza)	A	A	A, B	A, B
Vie di somministrazione/ formulazioni	Orale (comprese/capsule/ sciroppo)	Orale (comprese/sciroppo)	Inalazione (polvere) Endovena <sup>a</sup>	Orale(capsule/sciroppo) Endovena <sup>a</sup>
Biodisponibilità orale	>90%	>90%	<5% <sup>b</sup>	80% <sup>c</sup>
Effetto del cibo su AUC	Trascurabile	Trascurabile	Non applicabile	Trascurabile
t <sub>1/2</sub> di eliminazione, ore	12-18	24-36	2.5-5	6-10 <sup>c</sup>
Legame alle proteine, %	67%	40%	<10%	3% <sup>c</sup>
Metabolismo, %	<10%	~75%	Trascurabile	Trascurabile
Escrezione renale, % (del farmaco originale)	>90%	~25%	100%	95% <sup>c</sup>
Aggiustamento della dose	Cl <sub>cr</sub> ≤50 Età ≥65 anni	Cl <sub>cr</sub> ≤10 Età ≥65 anni	Nessuna <sup>d</sup>	Cl <sub>cr</sub> ≤30

# Farmaci antiepatite

La infezione da HCV e' una delle piu comuni infezioni virali croniche. Non e' disponibile un vaccino. HCV e' un virus a RNA che non si integra nel DNA e quindi possiamo pensare di eradicare l'infezione in tutti i pz.

Se nn trattata l'infezione puo' portare a progressivo danno epatico fino alla cirrosi. HCV rappresenta anche il maggiore fattore di rischio per il carcinoma epatocellulare.

La terapia classica per HCV prevedeva l'utilizzo di interferoni + ribavirina per 24 – 48 settimane.

Negli ultimi anni l'introduzione di inibitori selettivi della proteasi e della polimerasi virale ha completamente cambiato lo scenario. Attualmente sono disponibili diversi farmaci e decine sono in sviluppo clinico. Con il trattamento con 3 farmaci si arriva ad eradicare l'infezione quasi nel 100 % dei casi per i genotipi 1, 2 e 4 e nel 80% dei casi per il genotipo 3.

[Pharmacol Ther.](#) 2017 Oct 10. pii: S0163-7258(17)30246-2. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.009. [Epub ahead of print]

**Direct antiviral agents (DAAs) - A new age in the treatment of hepatitis C virus infection.**  
[Spengler U](#)<sup>1</sup>.

## **Abstract**

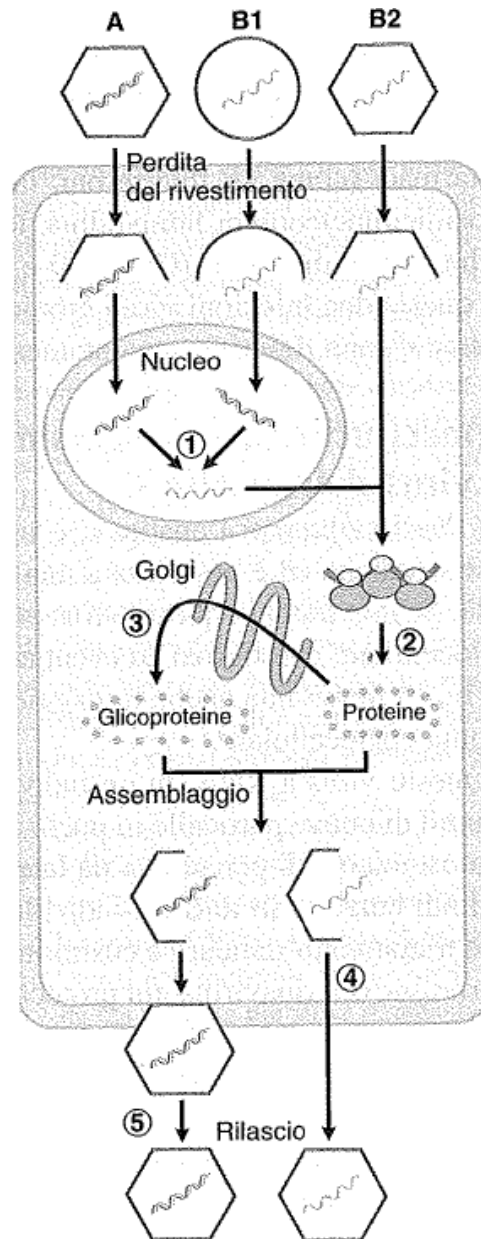
Hepatitis C virus (HCV) is a global health problem, because infection frequently leads to chronic hepatitis C eventually progressing to liver cirrhosis and liver cancer. Improved insights into the HCV replication cycle and the role of HCV non-structural proteins have recently enabled to identify drugs directly acting on specific HCV target structures. Agents from three drug classes have been developed and approved by the health authorities. Combinations of two or more drugs from different classes achieve high (>90%) HCV clearance rates and are well tolerated. This interferon-free DAA (direct antiviral agent) therapy has revolutionized antiviral therapy in hepatitis C so that successful hepatitis C treatment can be offered to virtually all patients irrespective of their co-morbidity. This review provides an overview over currently approved regimens and outlines their use in clinical practice. In addition potential short-comings of the current therapeutic options such as drug-drug interactions and selection of viral resistance are addressed. DAA combination therapy has the potential to obtain global control over hepatitis C. However, easy access to DAAs, availability of reliable HCV diagnostics, and affordable costs remain still important goals, which must be reached to globally eliminate hepatitis C.



# interferoni

IFN alpha e IFM beta possono essere prodotti praticamente da tutte le cells in seguito a infezione virale. INF gamma e' prodotto solo da lifociti T e cells NK. IFN gamma ha minore attivita' antivirale.

MoA: IFN via specifici recettori attivano le via di signaling JAK – STAT con traslocazione nel nucleo di un complesso proteico che stimola la sintesi di due dozzine di proteine.



## Virus

A. DNA

B. RNA

1. orthomyxovirus e retrovirus
2. picornavirus e molti virus a RNA

## Effetti dell'IFN

### ① Inibizione della trascrizione

Attivazione della proteina Mx  
blocco della sintesi di mRNA

### ② Inibizione della traduzione

Attivazione della metilasi, riducendo così  
la metilazione al *capping* dell'mRNA

Attivazione della 2'5' oligoadenilato sintetasi  
→ 2'5'A → inibizione dello *splicing* dell'mRNA  
e attivazione dell'RNasi L → degradazione  
dell'RNA virale

Attivazione della proteinchinasi P1 → blocco  
della funzione dell'eIF-2a → inibizione  
della traduzione dell'mRNA

Attivazione della fosfodiesterasi → blocco  
della funzione del tRNA

### ③ Inibizione dei processi post-traduzionali

Inibizione della glicosiltrasferasi, quindi riduzione  
della glicosilazione delle proteine

### ④ Inibizione della maturazione dei virus

Inibizione della glicosiltrasferasi, quindi riduzione  
della maturazione delle glicoproteine

### ⑤ Inibizione del rilascio del virus

Modificazioni della membrana → blocco  
della gemmazione

# interferoni

Vengono somministrati per via iniettiva

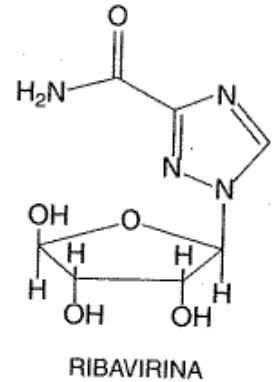
Sono disponibili versioni PEG (polietilenglicole) di IFN che permettono una sola somministrazione settimanale.

AE: sindrome simil influenzale che compare a distanza di ore dalla iniezione (febbre, brividi, cefalea, mialgie, nausea e a volte diarrea). Tende ad andare incontro a tolleranza.

Effetti tossici dose limitanti sono depressione e mielodepressione.

Usi terapeutici: condiloma acuminato, HCV e HBV, sarcoma di kaposi in pz HIV, sclerosi multipla.

# Ribavarina



Analogo delle purine

MoA non completamente definito il meccanismo che porta alla inibizione della sintesi del mRNA virale

Biodisponibile dopo somministrazione orale

AE: anemia dose dipendente

Usi terapeutici: in associazione a IFN rappresentava la terapia standard per HCV.

E' approvata per aerosol nelle polmoniti da RSV.

Per via endovenosa e' stata usata nelle febbre emorragiche

# Farmaci antiepatite

HBV e' un virus a DNA che si puo' integrare nel DNA cromosomiale dell'ospite originando una infezione cronica che dura per tutta la vita del pz.

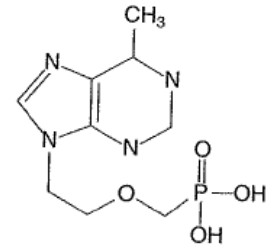
Una infezione cronica si sviluppa solo in una piccola percentuale di pz; quando presente puo' portare a cirrosi. HBV rappresenta un fattore di rischio per il carcinoma epatocellulare.

HBV puo' essere trattato con interferoni + ribavirina.

Sono oggi disponibili farmaci da prescrivere in associazione che rappresentano una valida alternativa alla terapia classica interferoni + ribavirina, ma anche questi non consentono la eradicazione.

# Adefovir

Analogo della adenosina monofosfato



ADEFOVIR

Spettro antivirale: HBV

MoA inibitore competitivo della DNA pol virale

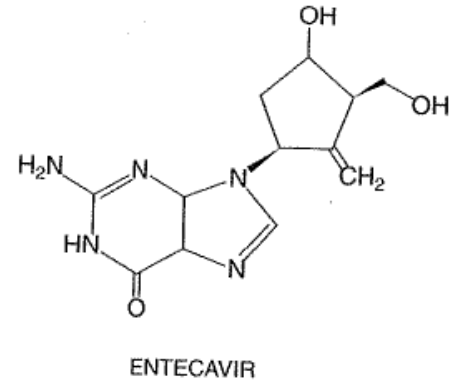
AE: nefrotossicità'

Usi terapeutici: infezioni croniche da HBV

# Entecavir

Analogo della guanosina

Spettro antivirale: HBV



MoA richiede di essere trifosfato poi agisce come inibitore della DNA pol di HBV

AE: ben tollerato, come per tutti questi farmaci la funzionalità epatica deve essere monitorata strettamente dopo sospensione della terapia (sono riportate gravi esacerbazioni)

Usi terapeutici: infezioni croniche da HBV

Possono infine essere utilizzati nella terapia contro HBV alcuni farmaci attivi contro HIV che agiscono quali inibitori della DNA pol di HBV e della TI di HIV

Lamivudina

Telbivudina

Tenofovir

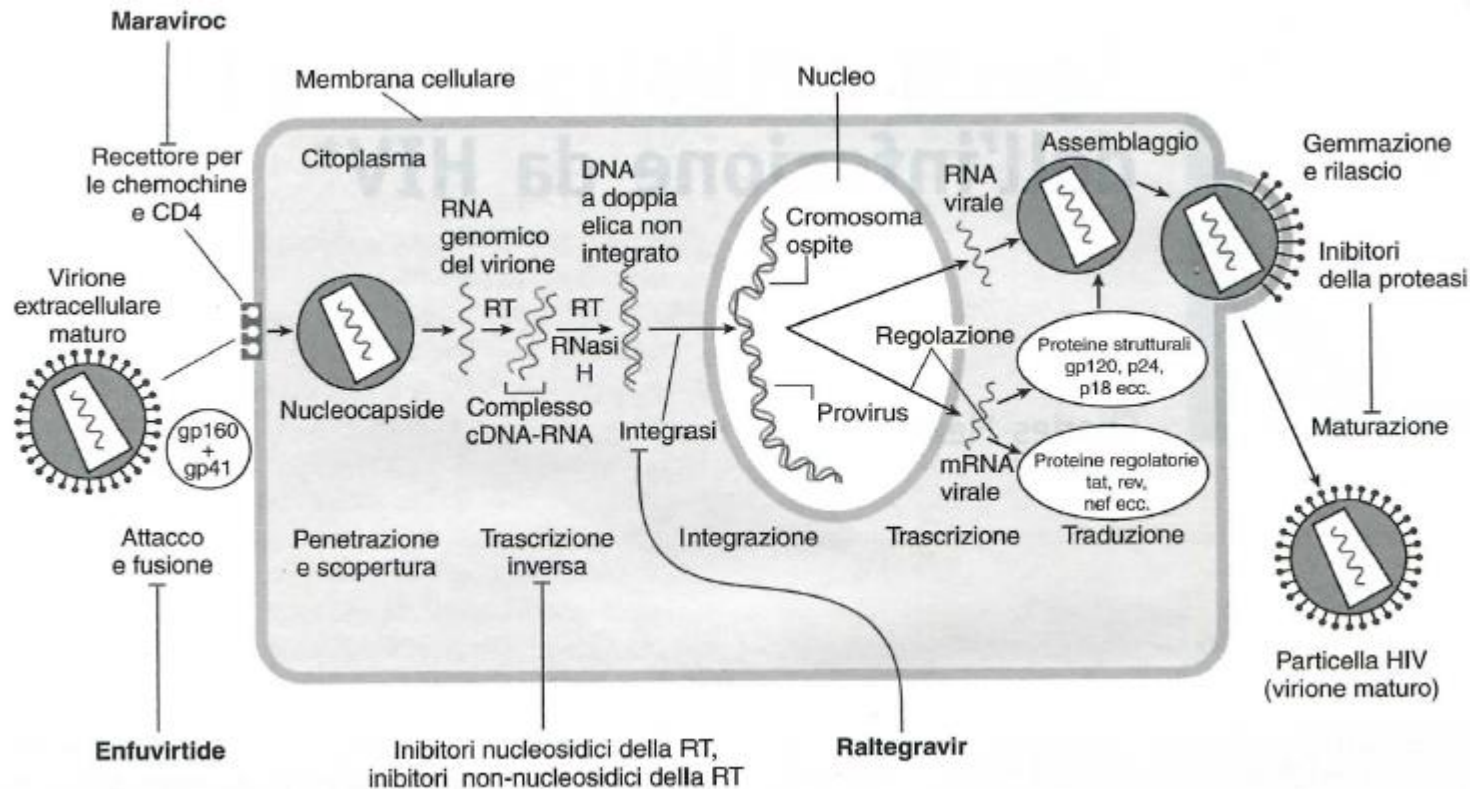


# Farmaci antiretrovirali

HIV

Terapia dura tutta la vita per controllo  
replicazione del virus; cio' e' associato alla  
probabile comparsa di resistenza

# Ciclo replicativo HIV



Il genoma virale contiene 3 geni principali: gag, pol, env

- gag codifica per una poliproteina che origina proteine strutturali
- pol codifica per TI (DNA pol RNA dip), proteasi, integrasi
- env codifica per una proteina di membrana

# Principi generali

Alto tasso di mutazione di HIV facilita la comparsa di resistenza

Diversi studi dimostrano che il numero minimo di farmaci necessario a garantire una soppressione efficace della replicazione virale a lungo termine sia 3

Il fallimento di un trattamento richiede la messa a punto di una combinazione completamente nuova

Quando iniziare?

Attuali linee guida:  $CD4+ < 350$  cells/mm<sup>3</sup>

Benefici ulteriori per  $CD4+ < 500$

Forse in futuro tutti i pz infetti

La terapia e' efficace anche nel prevenire la trasmissione

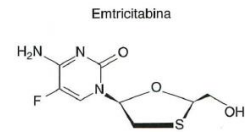
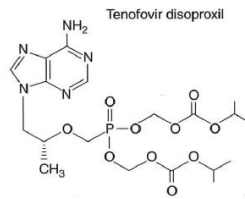
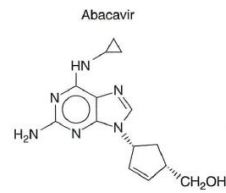
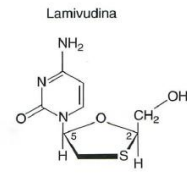
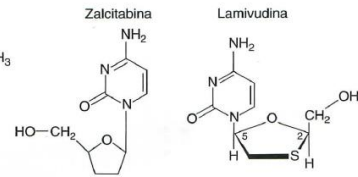
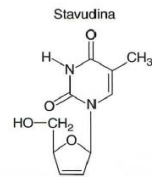
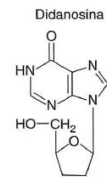
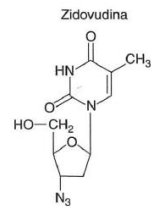
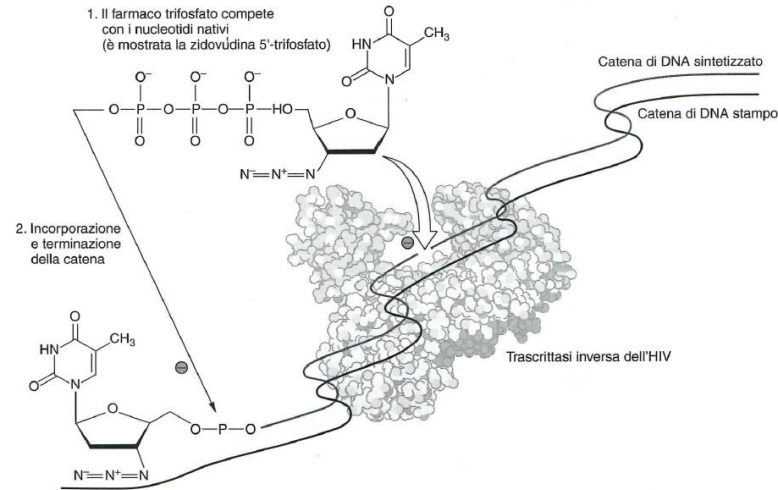
# Farmaci antiretrovirali

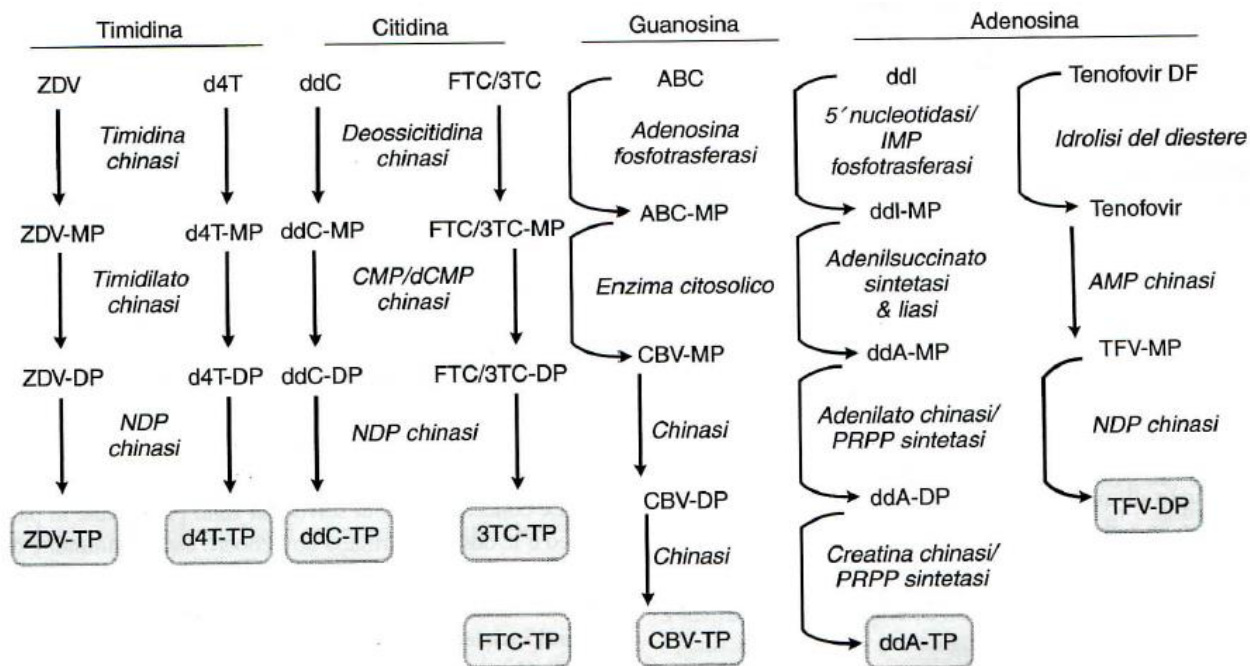
negli Stati Uniti

Nome generico	Abbreviazione; nome del composto chimico
<b><i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa</i></b>	
Zidovudina <sup>a</sup>	ZDV; azidotimidina (AZT)
Didanosina	ddI; dideossiinosina
Stavudina	d4T; dideidro-deossitimidina
Zalcitabina <sup>c</sup>	DDC; dideossicitidina
Lamivudina <sup>a</sup>	3TC; dideossitiacitidina
Abacavir <sup>a</sup>	ABC; ciclopropilamino-purinil-ciclopentene
Tenofovir disoproxil <sup>a</sup>	TDF; fosfinil-metossipropil-adenina (PMPA)
Emtricitabina <sup>a</sup>	FTC; fluoro-ossatiolanilcitosina
<b><i>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa</i></b>	
Nevirapina	NVP
Efavirenz <sup>a</sup>	EFV
Delavirdina	DLV
Etravirina	ETV

<b><i>Inibitori della proteasi</i></b>	
Saquinavir	SQV
Indinavir	IDV
Ritonavir	RTV
Nelfinavir	NFV
Amprenavir <sup>c</sup>	APV
Lopinavir <sup>b</sup>	LPV/r
Atazanavir	ATV
Fosamprenavir	FPV
Tipranavir	TPV
Darunavir	DRV
<b><i>Inibitori dell'entrata</i></b>	
Enfuvirtide	T-20
Maraviroc	MVC
<b><i>Inibitori dell'integrasi</i></b>	
Raltegravir	RAL

# NRTI





La tossicità selettiva di questi composti dipende dalla loro capacità di inibire la trascrittasi inversa virale senza agire sulla DNA polimerasi della cellula ospite. Sebbene nella cellula la forma trifosfato di questi composti presenti bassa affinità verso la DNA polimerasi umana- $\alpha$  e - $\beta$ , alcune forme sono in grado di inibire la DNA polimerasi- $\gamma$  presente nel mitocondrio. Come conseguenza, la principale tossicità in questa classe di farmaci dipende, in parte, dall'inibizione della sintesi del DNA mitocondriale (Lee et al., 2003). Questa tossicità comprende anemia, granulocitopenia, miopatia, neuropatia periferica e pancreatite. L'acidosi lattica con o senza epatomegalia e steatosi epatica è una complicanza rara, ma potenzialmente fatale, osservata con la stavudina, la zidovudina e la dida-



**Tabella 59.2** Proprietà farmacocinetiche degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa<sup>a</sup>

Parametri	Zidovudina	Lamivudina	Stavudina <sup>b</sup>	Didanosina <sup>c</sup>	Abacavir	Tenofovir	Emtricitabina
Biodisponibilità orale, %	64	86-87	86	42	83	25	93
Effetto dei pasti sull'AUC	↓24% (alto contenuto di grassi)	↔	↔	↓55% (acidità)	↔	↑40% (alto contenuto di grassi)	↔
Emivita plasmatica, ore	1.0	5-7	1.1-1.4	1.5	0.8-1.5	14-17	10
Emivita intracellulare del trifosfato, ore	3-4	12-18	3.5	25-40	21	10-50	39
Legame alle proteine plasmatiche, %	20-38	<35	<5	<5	50	<8	<4
Metabolismo, %	60-80 (glucuronidazione)	<36	ND	50 (metabolismo purinico)	>80 (deidrogenazione e glucuronidazione)	ND	13
Escrezione renale del profarmaco, %	14	71	39	18-36	<5	70-80	86

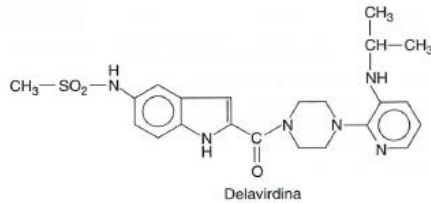
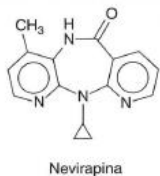
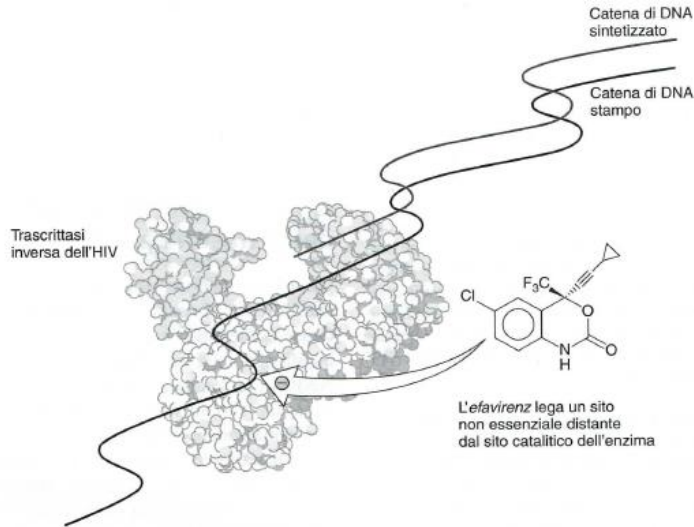
AUC, area sotto la curva concentrazione-tempo; ↑, aumenta; ↓, diminuisce; ↔, nessun effetto; ND, non determinato.

<sup>a</sup> Indicato il valore medio in adulti con una funzione renale ed epatica normale.

<sup>b</sup> Indicati i parametri per la formulazione in capsula.

<sup>c</sup> Indicati i parametri per la formulazione in compresse masticabili.

# NNRTI



Inibitori non competitivi della RT

Basta la sostituzione di un solo AA nella tasca riconosciuta dal farmaco per causare resistenza.

Sono farmaci potenti ed efficaci ma devono essere sempre somministrati in combinazione con almeno altri due farmaci attivi per evitare la resistenza.



**Tabella 59.3** Proprietà farmacocinetiche degli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa<sup>a</sup>

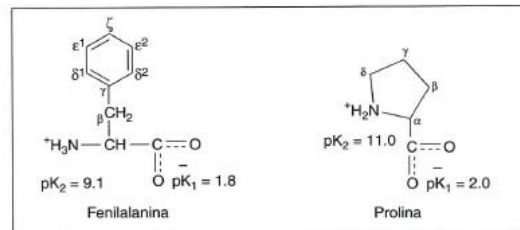
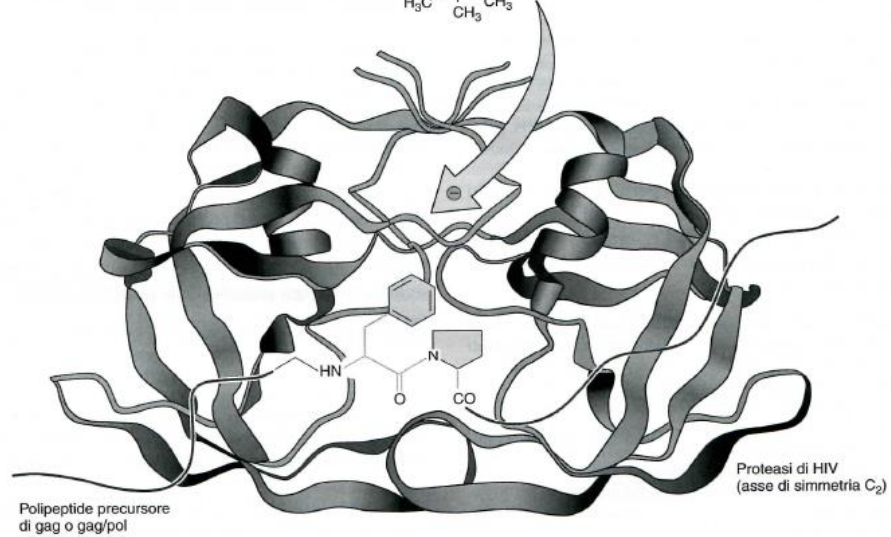
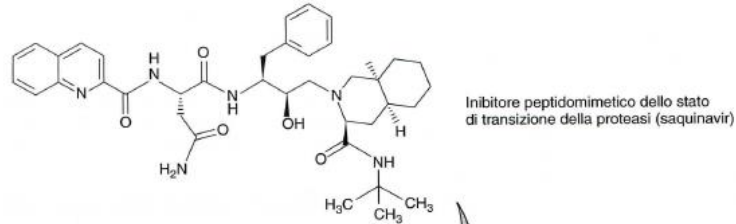
Parametri	Nevirapina <sup>b</sup>	Efavirenz <sup>b</sup>	Etravirina
Biodisponibilità orale, %	90-93	50	NR
Effetto dei pasti sull'AUC	↔	↑17-28%	↑33-102%
Emivita plasmatica, ore	25-30	40-55	41
Legame alle proteine plasmatiche, %	60	99	99.9
Metabolismo	CYP3A4 > CYP2B6	CYP2B6 > CYP3A4	CYP3A4, 2C9, 2C19, UGT
Escrezione renale del profarmaco, %	< 3	< 3	1%
Autoinduzione del metabolismo	Sì	Sì	NR
Inibizione del CYP3A4	No	Sì	No

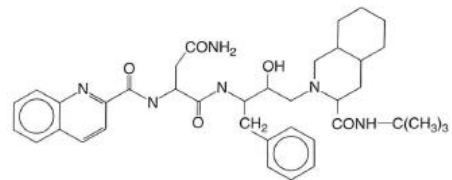
AUC, area sotto la curva concentrazione-tempo; ↑, aumenta; ↓, diminuisce; ↔, nessun effetto; NR, non riportato; CYP, citocromo P450; UGT, UDP-glucuroniltrasferasi.

<sup>a</sup>Indicato il valore medio in adulti con una normale funzione renale ed epatica.

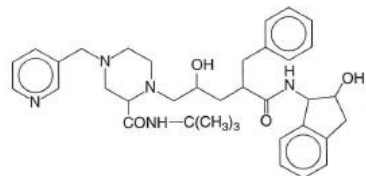
<sup>b</sup>Valori allo stato stazionario dopo dosi orali multiple.

# Inibitori proteasi HIV

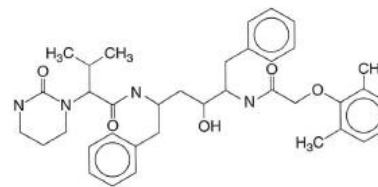




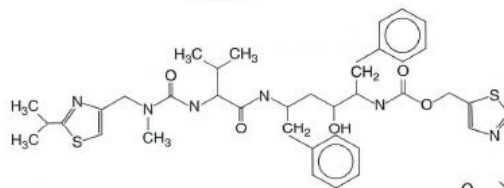
SAGUINAVIR



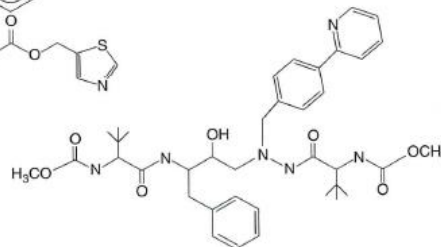
INDINAVIR



LOPINAVIR



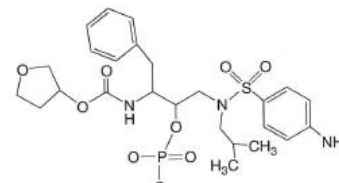
RITONAVIR



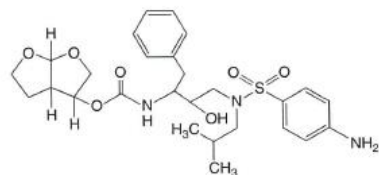
ATAZANAVIR



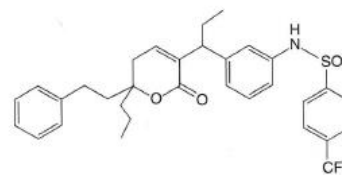
NELFINAVIR



FOSAMPRENAVIR



DARUNAVIR



TIPRANAVIR

**Tabella 59.4** Proprietà farmacocinetiche degli inibitori della proteasi<sup>a</sup>

Parametri	Saquinavir <sup>b</sup>	Indinavir	Ritonavir	Nelfinavir	Fosamprenavir	Lopinavir <sup>c</sup>	Atazanavir	Tipranavir	Darunavir
Biodisponibilità orale, %	13	60-65	>60	20-80 (formulazione- e cibo-dipendente)	ND	ND	ND	ND	82
Effetto dei pasti sull'AUC	↑570% (alto contenuto di grassi)	↓77% (alto contenuto di grassi)	↑13% (capsule)	↑100-200%	↔	↑27% (moderato contenuto di grassi)	↑70% (pasto leggero)	↔	↑30%
Emivita plasmatica, ore	1-2	1.8	3-5	3.5-5	7.7	5-6	6.5-7.9	4.8-6.0	15
Legame alle proteine plasmatiche, %	98	60	98-99	98	90	98-99	86	99.9	95
Metabolismo	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4 > CYP2D6	CYP2C19 > CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Autoinduzione del metabolismo	No	No	Sì	Sì	No	Sì	No	Sì	ND
Escrezione renale del farmaco, %	<3	9-12	3.5	1-2	1	3	7	0.5	8
Inibizione del CYP3A4	+	++	+++	++	++	+++	++	+++	+++

AUC, area sotto la curva concentrazione-tempo; ↑, aumento; ↓, diminuzione; ↔, nessun effetto; CYP, citocromo P450; ND, non determinato; +, debole; ++, moderato; +++, sostanziale.

<sup>a</sup> Indicato il valore medio in adulti con una normale funzione renale ed epatica.

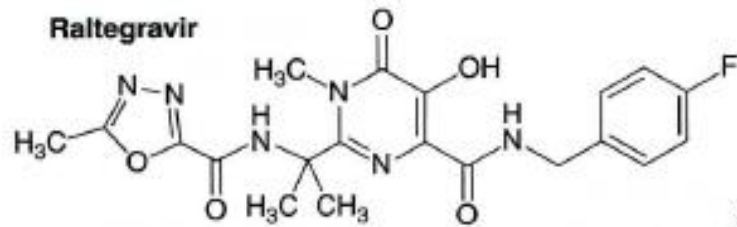
<sup>b</sup> Indicati i parametri del saquinavir per la formulazione in capsule di gelatina molle.

<sup>c</sup> I valori di lopinavir, tipranavir e darunavir si riferiscono ai farmaci cosomministrati con ritonavir.

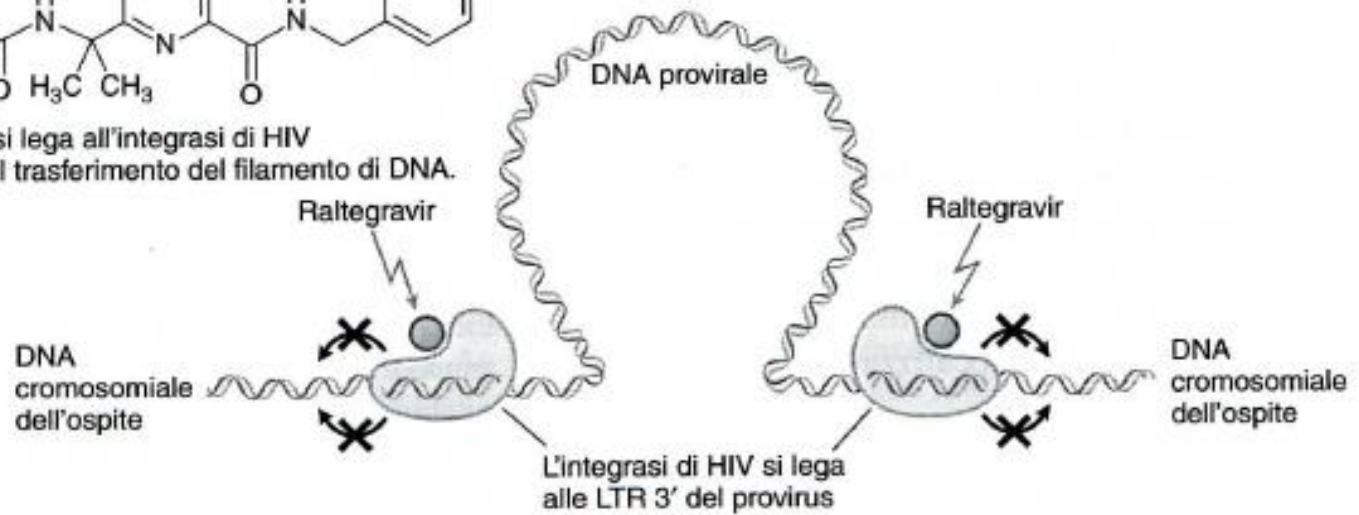
Questi farmaci che sono molto efficaci e relativamente meno prone a dare resistenza sono comunemente utilizzati nella politerapia.

Il beneficio virologico deve però essere bilanciato con la tossicità a breve e lungo termine che comprende la resistenza all'insulina e lipodistrofia.

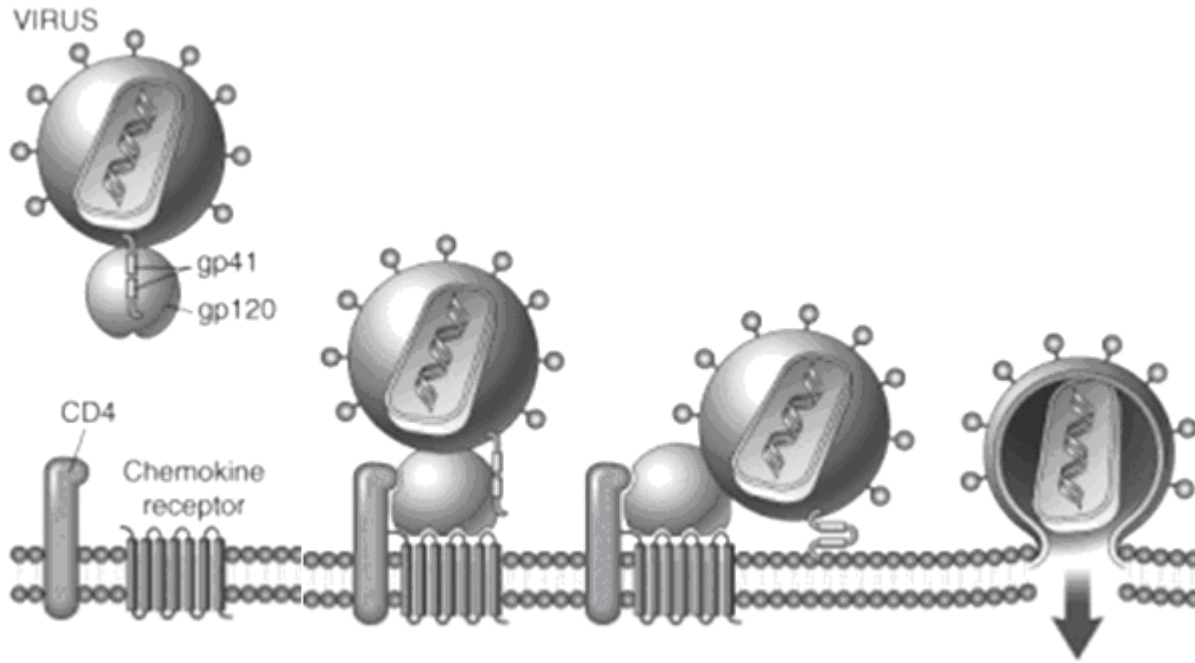
# Inibitori dell'Integrasi



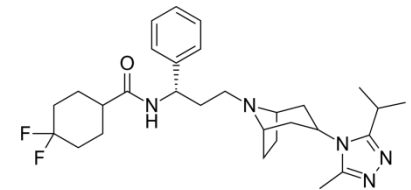
Il raltegravir si lega all'integrasi di HIV prevenendo il trasferimento del filamento di DNA.



# Inibitori dell'entrata



Maraviroc: blocca entrata legandosi al recettore CCR5



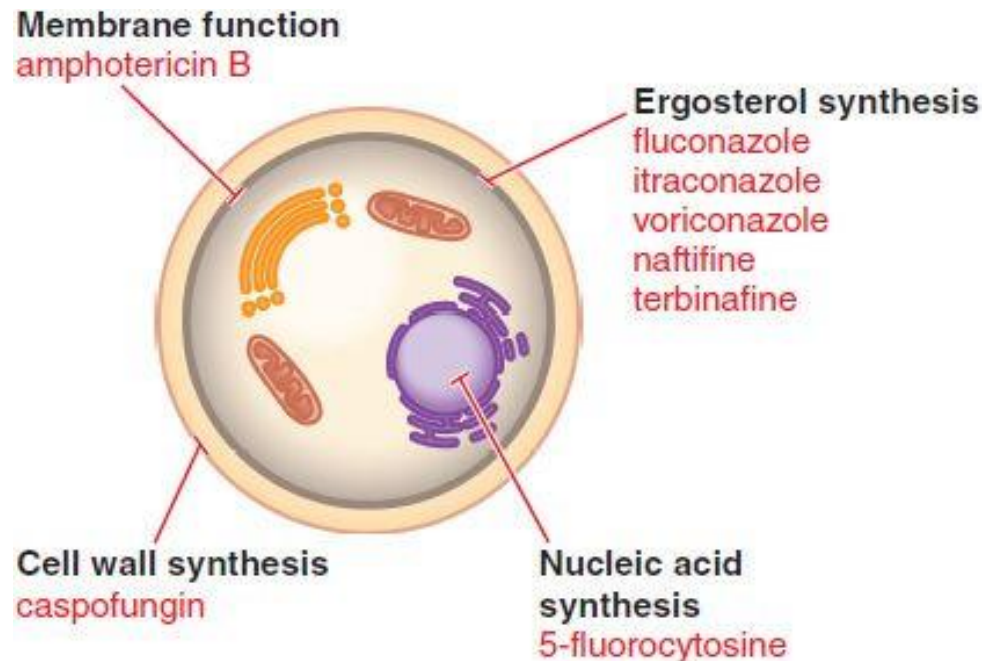
Enfuvirtide: peptide di 36aa che si lega a gp41

(elevati costi, somministrato sc, indicato solo dopo fallimento di altri farmaci)

# Farmaci antifungini

Regno dei funghi comprende piu di 200.000 specie conosciute.

Solo poche specie sono patogene per uomo.

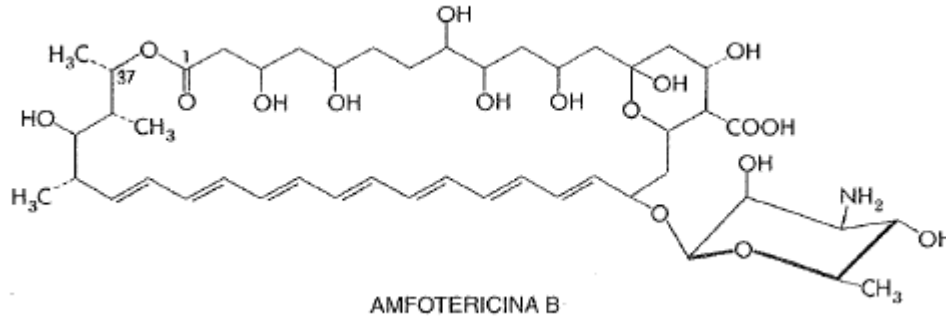




# Farmaci antifungini sistemici vs topici (suddivisione arbitraria)

Micosi profonde	Farmaci	Micosi superficiali	Farmaci
<b>Aspergillosti invasiva</b>		<b>Candidosi</b>	
Pazienti immunosoppressi	Voriconazolo, amfotericina B	Vulvovaginali	<b>Topici</b> Butoconazolo, clotrimazolo, miconazolo, nistatina, terconazolo, tioconazolo <b>Orali</b> Fluconazolo
Pazienti non immunosoppressi	Voriconazolo, amfotericina B, itraconazolo		
<b>Blastomicosi</b>		Orofaringee	<b>Topici</b> Clotrimazolo, nistatina <b>Orali (sistemici)</b> Fluconazolo, itraconazolo, posaconazolo
Rapidamente ingravescente o SNC	Amfotericina B		
Indolente e non-SNC	Itraconazolo	Cutanee	<b>Topici</b> Amfotericina B, clotrimazolo, ciclopirox, econazolo, ketoconazolo, miconazolo, nistatina
<b>Candidosi</b>			
Invasiva profonda	Amfotericina B, fluconazolo, voriconazolo, caspofungina, micafungina, anidulafungina	<b>Tricofitosi</b>	<b>Topici</b> Butenafina, ciclopirox, clotrimazolo, econazolo, alogprogin, ketoconazolo, miconazolo, naftifina, oxiconazolo, sertaconazolo, sulconazolo, terbinafina, tolnaftato, acido undecilenico <b>Sistemici</b> Griseofulvina, itraconazolo, terbinafina
<b>Coccidioidomicosi</b>			
Rapidamente ingravescente	Amfotericina B	Meningea	Fluconazolo, amfotericina B intratecale
Indolente	Itraconazolo, fluconazolo		
<b>Criptococcosi</b>			
Non-AIDS e AIDS in fase iniziale	Amfotericina B, flucitosina		
AIDS conclamata	Fluconazolo		
<b>Istoplasmosi</b>			
Polmonare cronica disseminata	Itraconazolo		
Disseminata			
<i>Rapidamente ingravescente</i>	Amfotericina B		
<i>Indolente non-SNC</i>	Itraconazolo		
<i>AIDS conclamata</i>	Itraconazolo		
<b>Mucormicosi</b>			
<b>Pseudoallescheriasi</b>	Voriconazolo, itraconazolo		
<b>Sporotricosi</b>			
Cutanea	Itraconazolo		
Extra-cutanea	Amfotericina B, itraconazolo		
<b>Profilassi nel paziente immunocompromesso</b>			
	Fluconazolo Posaconazolo Micafungina		
<b>Terapia empirica nel paziente immunocompromesso (Categoria non riconosciuta dalla FDA)</b>			
	Amfotericina B Caspofungina Fluconazolo		





Farmaco insolubile in H<sub>2</sub>O, viene commercializzato in formulazioni iniettabili

**Tabella 57.2** Parametri farmacocinetici per le formulazioni di amfotericina B dopo somministrazioni multiple nell'uomo

Prodotto	Dose (mg/kg)	C <sub>Max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>(1-24h)</sub> (µg·h/ml)	V (l/kg)	Cl (ml/h/kg)
Amfotericina B liposomiale (L-AMB)	5	83±35.2	555±311	0.11±0.08	11±6
Amfotericina B a dispersione colloidale (ABCD)	5	3.1	43	4.3	117
Amfotericina B in complessi lipidici (ABLC)	5	1.7±0.8	14±7	131±7.7	426±188.5
Amfotericina B convenzionale (C-AMB)	0.6	1.1±0.2	17.1±5	5±2.8	38±15

Per maggiori dettagli, vedi Boswell et al. (1998). Tratta da Boswell GW, Buell D, Bekersky I. AmBisome (liposomal amphotericin B): A comparative review. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38:583-592. © 1998 The American College of Clinical Pharmacology. Pubblicata per concessione di SAGE Publications.

## Amfotericina B

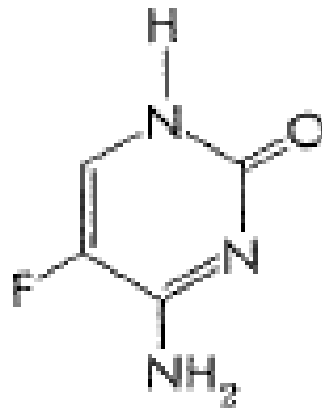
MoA: legame con ergosterolo, formazione di pori, aumento permeabilità di membrana

Attività antifungina: candida, aspergillo, coccidioides, criptococco, istoplasma, mucormicosi

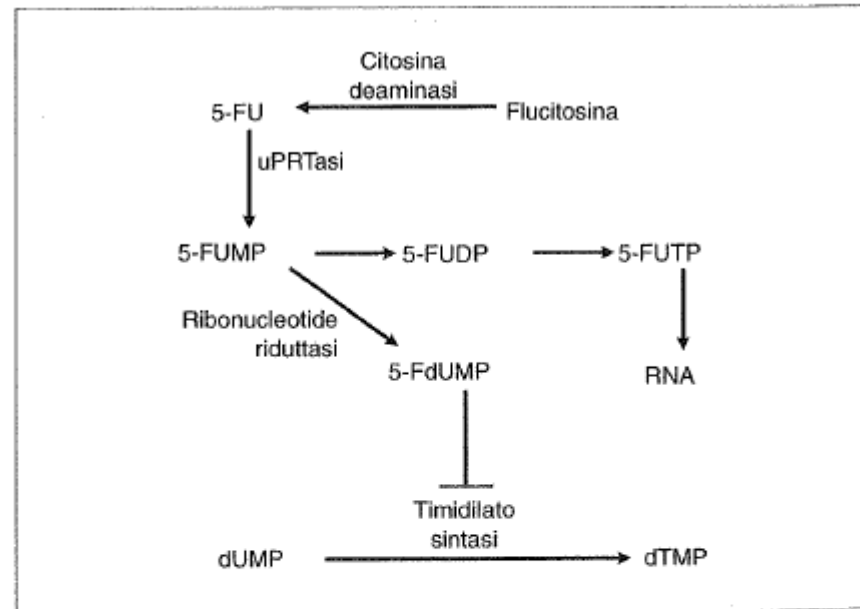
Effetti avversi: reazione febbrile comune, si riduce con le somministrazioni successive

Anemia ipocromica normocitica (da riduzione eritropoietina).

Regredisce lentamente alla sospensione della terapia



**FLUCITOSINA**



**FIGURA 57.2 Meccanismo d'azione della flucitosina nel fungo.** La flucitosina è trasportata dalla citosina permeasi nella cellula del fungo, dove viene deaminata a 5-fluorouracile (5-FU). Il 5-FU è quindi convertito a 5-fluorouracil-ribosio monofosfato (5-FUMP), che può essere convertito a sua volta a 5-fluorouridina trifosfato (5-FUTP) e incorporato nell'RNA, oppure convertito dalla ribonucleotide riduttasi a 5-fluoro-2'-deossiridina-5'-monofosfato (5-FdUMP), un potente inibitore della timidilato sintasi. 5-FUDP, 5-fluorouridina-5'-difosfato; dUMP, deossiridina-5'-monofosfato; dTMP, deossitimidina-5'-monofosfato.

## Flucitosina

MoA: conversione da parte della citosina deaminasi fungina in 5-fluorouracile un antimetabolita che viene utilizzato in chemioterapia-

Attività antifungina: criptococco (usata prevalentemente in associazione a Amfotericina B)

La flucitosina viene assorbita rapidamente dal tratto GI.

Posologia: 50-150 mg / Kg

Effetti avversi: leucopenia e trombocitopenia

## Imidazoli e Triazoli

Imidazoli:

Clotrimazolo, miconazolo, ketoconazolo, econazolo, butoconazolo, etc

Triazoli:

Terconazolo, itraconazolo, fluconazolo, etc

I triazoli sistemici vengono metabolizzati più lentamente e hanno un minore effetto sulla sintesi degli steroli per cui i nuovi derivati appartengono a questa classe.

## Imidazoli e Triazoli

MoA: tutti questi composti inibiscono la  
14-alpha-sterolo demetilasi (e' un CYP)  
enzima critico per la sintesi di ergosterolo con conseguente blocco  
della crescita del fungo.

Attivita' antifungina: ampio spettro

Resistenza: compare gradualmente per terapie prolungate

AE: i farmaci di questa classe sono potenti inibitori dei citocromi  
epatici

**Tabella 57.3** Interazione dei farmaci antifungini azolici con i CYP epatici

Fluconazolo	Voriconazolo	Itraconazolo	Posaconazolo
Inibitore di CYP3A4	Inibitore e substrato di CYP2C9	Inibitore di CYP3A4	Inibitore di CYP3A4
Inibitore di CYP2C9	Inibitore di CYP3A4		
Inibitore di CYP2C19	Inibitore di CYP2C19		

**Tabella 57.4** Farmaci che mostrano un'elevata concentrazione plasmatica quando cosomministrati con farmaci antifungini azolici

Alcaloidi dell'ergot	Digossina	Glipizide	Risperidone
Alcaloidi della vinca	Docetaxel	Imatinib	Saquinavir
Alfetanil	Dofetilide	Irinotecan	Sildenafil
Alofantrina	Efavirenz	Losartan	Sirolimus
Aloperidolo	Eletriptan	Lovastatina	Solifenacina
Alprazolam	Eplerenone	Metadone	Sunitinib
Astemizolo	Erlotinib	Metilprednisolone	Tacrolimus
Buspirone	Eszopiclone	Midazolam	Triazolam
Busulfan	Felodipina	Nevirapina	Vardenafil
Carbamazepina	Fenitoina	Omeprazolo	Warfarin
Chinidina	Fexofenadina	Pimozide	Zidovudina
Ciclosporina	Gefitinib	Ramelteon	Zolpidem
Cisapride	Glimepiride	Ranolazina	

Il meccanismo di interazione presumibilmente si verifica per lo più a livello dei CYP epatici, specialmente CYP3A4, 2C9 e 2D6, ma può coinvolgere anche la glicoproteina P e altri meccanismi. Non tutti i farmaci in lista interagiscono allo stesso modo con tutti gli azoli. Per maggiori dettagli, vedi Capitolo 6 e Zonios (2008).

# ANTIFUNGAL AGENTS

## Azole antifungals – Itraconazole

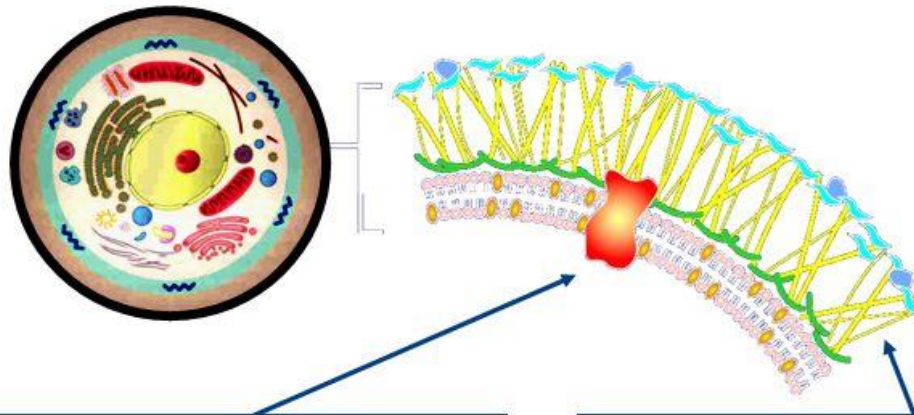
- It is a synthetic **triazole**, new drug
- Lacks **endocrine** side effects of ketoconazole.
- Broad **spectrum** activity
- Administered orally as well as I/V.
- **Food** increases its absorption
- Metabolized in **liver** to active metabolite
- Highly **lipid soluble** ,well distributed to bone, sputum, adipose tissues.
- Can not cross **BBB**



# echinocandine

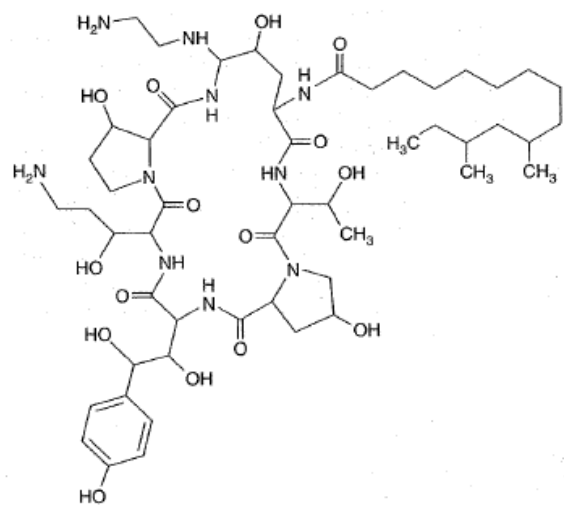
## Meccanismo d'azione delle echinocandine

- Il meccanismo di azione di caspofungina, anidulafungina e micafungina riguarda un target specifico della cellula fungina

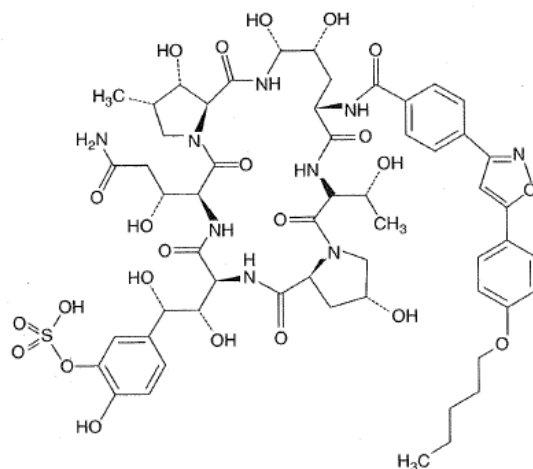


Le echinocandine inibiscono in modo selettivo la  $\beta$  1,3-D-glucano sintetasi  
L'enzima è presente nelle cellule dei funghi, ma non dei mammiferi

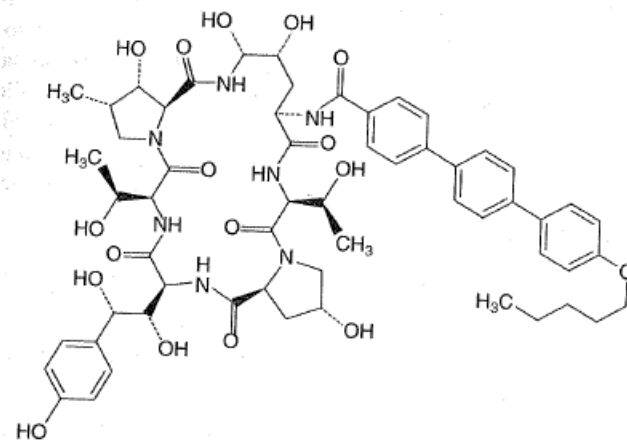
Il glucano è essenziale per l'integrità della parete cellulare del fungo  
In sua assenza, le cellule micotiche sono osmoticamente fragili e facilmente soggette a lisi



CASPOFUNGINA



MICAFUNGINA



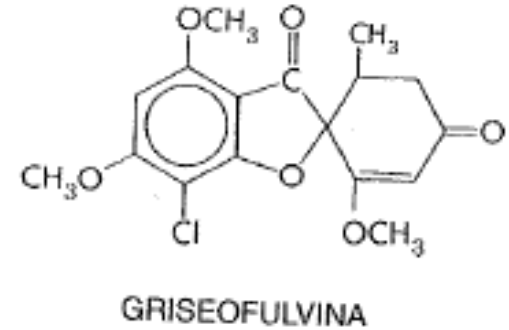
ANIDULAFUNGINA

**Tabella 57.7** Farmacocinetica delle echinocandine nell'uomo

Farmaco	Dose (mg)	C <sub>Max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>(0-24h)</sub> (mg · h/l)	t <sub>1/2</sub> (h)	Cl (ml/min/kg)	V <sub>d</sub> (l)
Caspofungina	70	12	93.5	10	0.15	9.5
Micafungina	75	7.1	59.9	13	0.16	14
Anidulafungina	200	7.5	104.5	25.6	0.16	33.4

Per i dettagli, vedi Wagner et al. (2006).

# Griseofulvina



MoA: inibisce la funzione dei microtubuli prevenendo la formazione del fuso mitotico (su siti di legame diversi rispetto a colchicina e alcaloidi della vinca).

Si somministra per os, fino a 500 mg bambini e fino a 1 g adulti  
Il farmaco ha elevata affinità per la cheratina e si deposita nei precursori dei cheratinociti inducendo una resistenza prolungata all'invasione dei funghi. Capelli e unghie di nuova crescita sono le prime sedi a essere libere da malattia.

Attività antifungina: agenti delle malattie micotiche della pelle e annessi.

AE: ben tollerato, cefalea che tende a scomparire con il proseguo della terapia.

