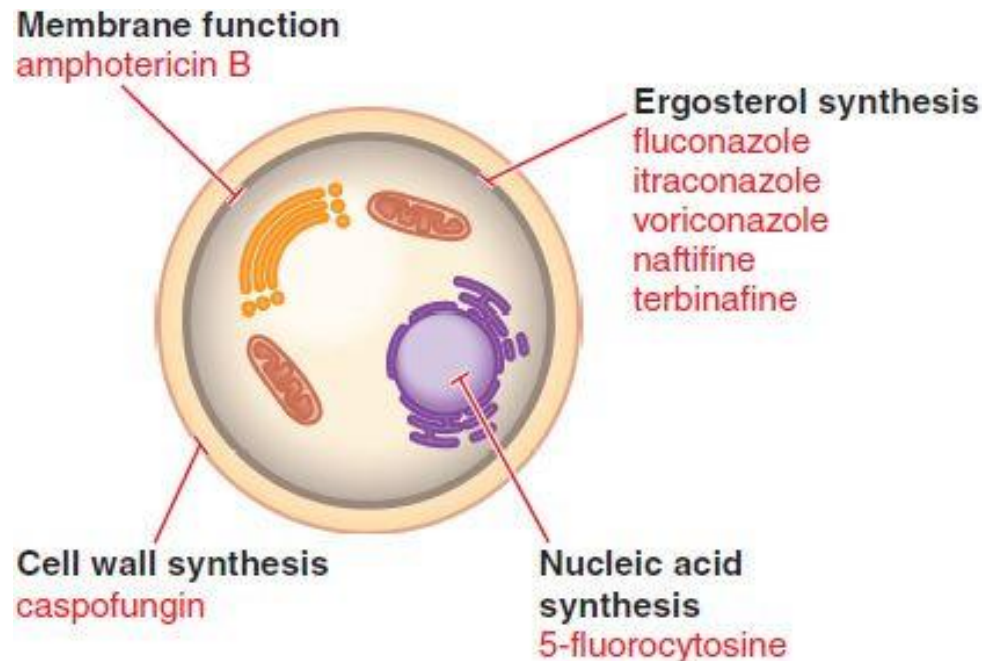


# Farmaci antifungini

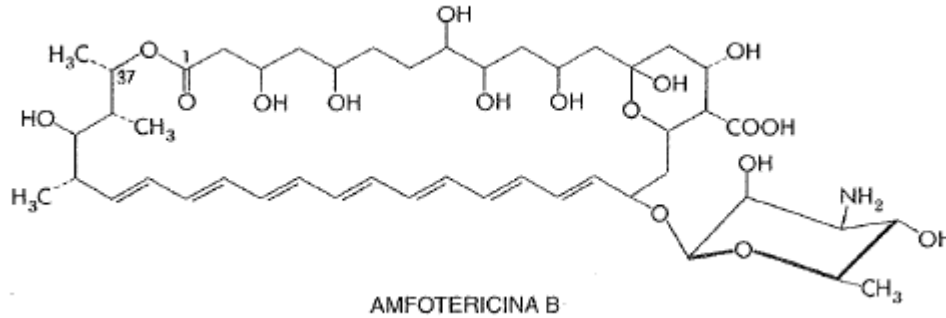
Regno dei funghi comprende piu di 200.000 specie conosciute.

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

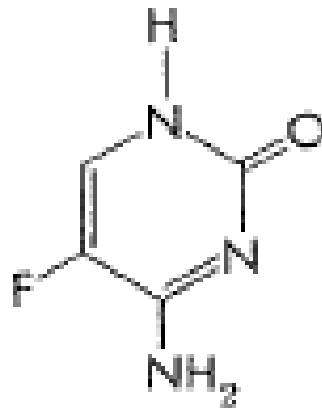
MoA: legame con ergosterolo, formazione di pori, aumento permeabilità di membrana

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

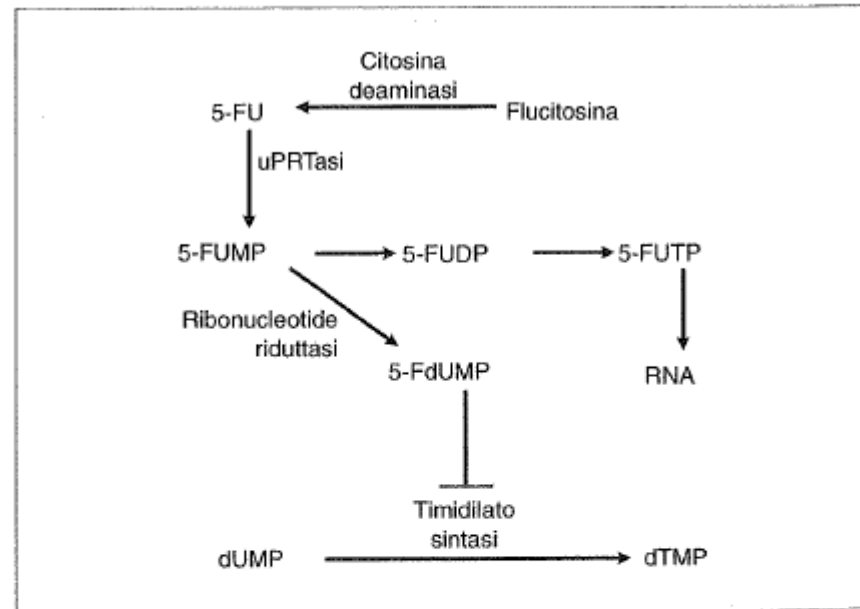
Effetti avversi: reazione febbrile comune, si riduce con le somministrazioni successive

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

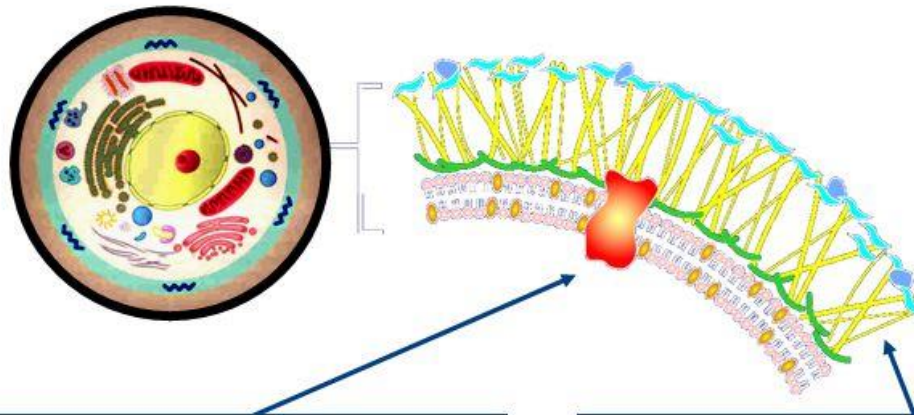
## Azole antifungals – Itraconazole

- 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

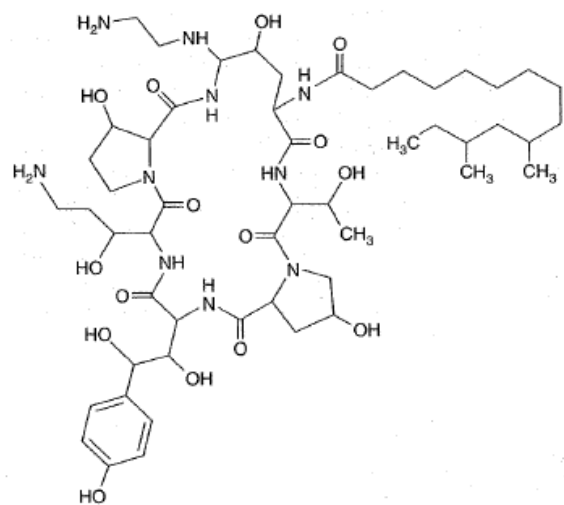
## Meccanismo d'azione delle echinocandine

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

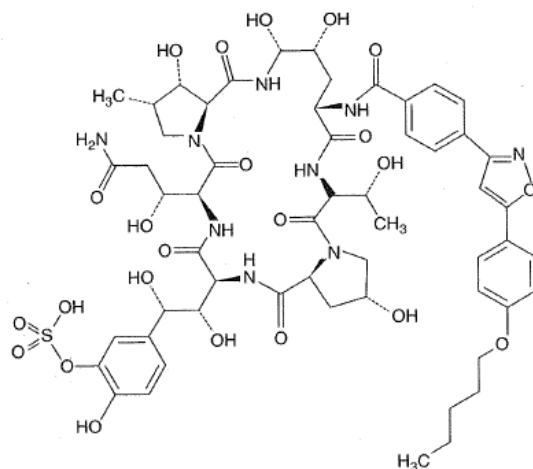


Le echinocandine inibiscono in modo selettivo la  $\beta$  1,3-D-glucano sintetasi  
L'enzima è presente nelle cellule dei funghi, ma non dei mammiferi

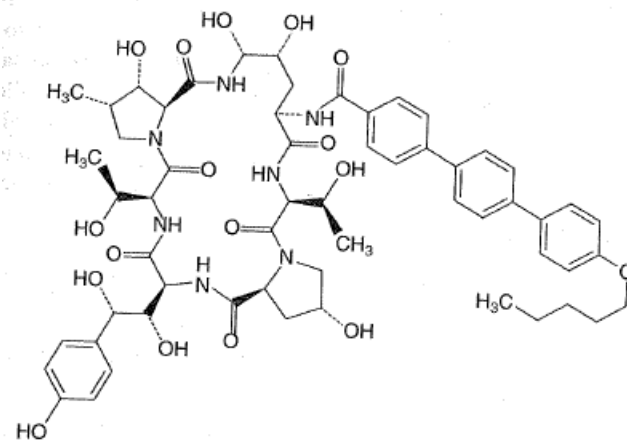
Il glucano è essenziale per l'integrità della parete cellulare del fungo  
In sua assenza, le cellule micotiche sono osmoticamente fragili e facilmente soggette a lisi



CASPOFUNGINA



MICAFUNGINA



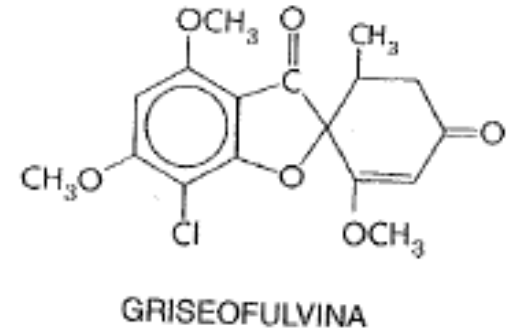
ANIDULAFUNGINA

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

Farmaco	Dose (mg)	$C_{Max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$AUC_{(0-24h)}$ ( $\text{mg} \cdot \text{h/l}$ )	$t_{1/2}$ (h)	Cl ( $\text{ml/min/kg}$ )	$V_d$ (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.