

FARMACI ANTIFUNGINI

NOTE DAL CORSO DI FARMACOLOGIA E FARMACOTERAPIA I

PROF. GIUSEPPE CIRINO

Libri di testo consigliati:

- 1) Dalla nona edizione in poi **Goodman and Gilman**
- 2) **J.G. Katzung** Farmacologia di base e clinica 7 edizione
- 3) **R.A. Harvey P.C. Champ** 2° edizione
- 4) **C.R. Craig R.E. Stitzel** 4° edizione
- 5) **C.M. Smith A.M. Reynard**

Obiettivi

- a) Descrizione del probabile meccanismo d'azione della griseofulvina e di altri agenti antifungini utilizzati contro le infezioni sistemiche
- b) Descrizione dell'impieghi clinici di anfotericina B, flucitosina, griseofulvina, fluconazolo, itraconazolo, chetoconazolo, terbinafina
- c) Indicazioni sugli effetti tossici dei farmaci antifungini inclusa la griseofulvina
- d) Identificazione dei principali agenti antifungini di uso topico
- e) Conoscenza delle interazioni e delle controindicazioni del farmaci

I farmaci utilizzati nel trattamento delle infezioni fungine sono tradizionalmente divisi in due gruppi distinti: farmaci per uso sistemico e farmaci per uso topico. Tuttavia è da tener presente che tale classificazione non è sempre applicabile poiché alcuni farmaci (imidazoli, triazoli e polieni) possono essere utilizzati sia topicamente che per via sistemica. Infatti, molte micosi superficiali possono essere trattate con entrambi posologie.

A. Farmaci per infezioni fungine sistemiche

Anfotericina B:

Antibiotico appartenente alla classe dei macrolidi polienici correlati alla Nistatina. E' il più potente farmaco attualmente disponibile per il trattamento delle infezioni fungine sistemiche. E' impiegato frequentemente per il trattamento contro infezioni fungine ricorrenti in pazienti meccanismi di difesa compromessi (per es. pazienti in terapia immunosoppressiva, chemioterapia, malati di AIDS)

Meccanismo d'azione: L'anfotericina B ha proprietà fungicide e fungistatiche. Essa si lega agli steroli, particolarmente all'ergosterolo, presenti in misura notevole nelle membrane dei funghi e dei lieviti. Tale legame comporta la formazione di canali sulla superficie della membrana da cui la cellula perde piccole molecole. La resistenza all'anfotericina B può verificarsi quando modificazioni strutturali comportano la riduzione di ergosterolo nella membrana.

Spettro d'azione: il farmaco è attivo contro blastomyces, coccidioides, cryptococcus, histoplasma, candida albicans, tali infezioni sono comuni in soggetti affetti da AIDS. In caso di meningite fungina la somministrazione dell'anfotericina B può essere effettuata per via intratecale.

Assorbimento, Distribuzione ed Escrezione: L'assorbimento della anfotericina B nel tratto gastrointestinale è trascurabile. Essa si lega alle albumine plasmatiche per il 90%, per lo più β -lipoproteine. Si distribuisce in tutto l'organismo legandosi ai tessuti e attraversa la placenta. Uno stato infiammatorio favorisce la penetrazione del farmaco nei diversi fluidi biologici, tuttavia nel fluido cerebro-spinale, nell'umor vitreo e liquido amniotico se ne ritrova sempre una quantità scarsa. Dopo somministrazione i.v. dal 2 al 5 % del farmaco viene escreto nelle urine. L'eliminazione del f. non risulta variata in pazienti in emodialisi. Patologie epatiche e biliari non influenzano il metabolismo dell'anfotericina b nell'uomo, tuttavia la bile è una delle maggiori vie di escrezione del farmaco. In soggetti con funzionalità epatica e renale compromessa non è necessario modificare la dose di f. da assumere. A causa del forte legame del farmaco ai tessuti, l'emivita del farmaco è di circa 2 settimane.

Effetti indesiderati: A causa dei notevoli effetti tossici, i pazienti che si sottopongono a terapia antifungina con anfotericina B dovrebbero essere ospedalizzati almeno nel primo periodo della terapia. La dose preliminare di 1 mg somministrato i.v. dovrebbe fornire il grado di reazione del paziente valutando la severità degli effetti indesiderati in modo da definire un regime terapeutico adatto al singolo individuo ed eventualmente l'impiego di una terapia preventiva. Gli effetti indesiderati sono generalmente classificati in due gruppi: *tossicità correlata all'infusione* e *tossicità ritardata*. Nella tossicità correlata all'infusione si manifestano febbre, alterazione degli elettroliti, disturbi gastroenterici quali vomito e nausea ed ipotensione. Questi sintomi possono essere ridotti riducendo la dose giornaliera di farmaco e/o rallentato il flusso durante l'infusione. Spesso vengono effettuate premedicazioni con antipiretici, antistaminici, o corticosteroidi. La tossicità ritardata include sintomi neurologici, nefrotossicità, anomalie dei markers epatici tossicità cardiaca e diversi gradi di anemia dovuta ad una ridotta produzione di eritropoietina causata da un danno a livello delle cellule tubulari renali. Il danno renale è il più significativo tra gli effetti tossici ritardati infatti una ridotta funzionalità renale è presente in tutti i pazienti trattati con dosi terapeutiche di

anfotericina B. I valori dell'azotemia possono variare molto durante la terapia, talvolta è necessaria la dialisi per controllare tale parametro. Uno dei danni reversibili a livello renale è associato con una ridotta perfusione renale che può culminare in un blocco renale. Il danno irreversibile renale invece deriva dalla disfunzione del tubulo renale stesso. La tossicità renale è generalmente accompagnata da acidosi tubulare associata a una perdita severa di potassio e magnesio. Il danno renale può essere ridotto attraverso somministrazione di sodio; infatti è pratica comune somministrare infusioni di soluzione fisiologica associata ad anfotericina B. Dopo ripetute somministrazioni del farmaco i pazienti generalmente sviluppano tolleranza a tali effetti avversi. La riduzione della dose è possibile in alcune infezioni fungine se si attua l'associazione di anfotericina B con tetraciclina o rifampicina. Inoltre tale farmaco può essere usato in associazione anche con flucitosina. L'impiego di anfotericina B liposomiale riduce l'incidenza della tossicità renale e di quella associata all'infusione.

Vie di somministrazione: Il farmaco è solitamente somministrato per i.v., sono inoltre disponibili preparazioni per uso topico per il trattamento di candidosi cutanee e mucose.

FLUCITOSINA (5-FLUOROCITOSINA)

È trasformata all'interno delle cellule fungine in 5-fluorouracile dalla citosina deaminasi, il quale, quando incorporato nell'RNA comporta l'inibizione della sintesi di timidilato e quindi inibizione della sintesi di DNA. La tossicità del farmaco è selettiva poiché le cellule di mammifero hanno bassi livelli sia di permeasi (per l'incorporazione del farmaco) che di deaminasi (per la deaminazione a 5-fluorouracile). La riduzione di permeasi e di amminasi è responsabile della rapida resistenza che si instaura con la flucitosina. Quando somministrata in associazione con anfotericina B la resistenza è minore poiché l'anfotericina B agisce sulla permeabilità cellulare promuovendo l'entrata di flucitosina nelle cellule.

Spettro d'azione: La flucitosina è un fungistatico. Il suo spettro d'azione è limitato al *Cryptococcus* ed alla *Candida albicans*. È utilizzato contro le infezioni sistemiche da *Candida albicans* e meningite da *Cryptococcus*.

Assorbimento, distribuzione ed escrezione: La flucitosina è rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale. Si distribuisce nei fluidi corporei e penetra efficacemente nel fluido cerebrospinale e nell'umor acqueo. Si lega scarsamente alle proteine plasmatiche, ed in pazienti con normale funzionalità renale, il picco di concentrazione plasmatica è circa 1-2 ore dopo somministrazione orale. Circa l'80% della dose somministrata viene eliminata per via renale immodificata. Tuttavia,

in pazienti con insufficienza renale la dose deve essere ridotta poiché la flucitosina ed i suoi metaboliti sono escreti attraverso filtrazione glomerulare. L'emivita della flucitosina è di 3-6 ore in individui normali, tuttavia in soggetti con disfunzioni renali può allungarsi fino a 200 ore.

Effetti indesiderati: Gli effetti tossici della flucitosina sono generalmente reversibili ed includono: disordini gastrointestinali ed epatici, rash cutanei. Può provocare una riduzione della massa ossea per cui deve essere utilizzato con cautela in soggetti sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia che causa mielosoppressione.

Preparazione e dosaggio: la flucitosina (ANCOBON) è disponibile in capsule da 250 e 500 mg per somministrazioni orali. La dose pro die è di 100-150 mg/kg, divisa in 4 somministrazioni. Tale dosaggio deve essere riconsiderato in pazienti con insufficienza renale.

Imidazoli e triazoli: Questi composti condividono sia il meccanismo d'azione che lo spettro d'azione. I triazoli per uso sistemico sono metabolizzati più lentamente ed hanno minore effetto sulla sintesi del colesterolo nell'uomo quando comparati con gli imidazoli. Per questo motivo la maggior parte delle molecole in studio per lo sviluppo di congeneri di tali f. sono triazoli e non imidazoli. Disponibili in commercio (negli USA) come imidazolici: clotrimazolo, miconazolo, ketoconazolo, econazolo, butoconazolo, oxiconazolo, e sulconazolo. Come triazolici: terconazolo, fluconazolo e itraconazolo.

Ketoconazolo:

è un agente antifungino imidazolico che altera la permeabilità cellulare attraverso il blocco della sintesi di ergosterolo, che costituisce il principale sterolo della membrana del fungo (in particolare si ha l'inibizione del citocromo P-450 responsabile della 14 α -demetilazione di lanosterolo a ergosterolo).

Spettro d'azione: Il farmaco è attivo contro infezioni sistemiche causate da alcuni Blastomyces, Coccidioides, Histoplasma e Candida Albicans. Il ketoconazolo viene usato per diverse infezioni fungine superficiali e sistemiche. E' il farmaco di scelta per il trattamento di blastomycosi (non delle meningi), histoplasmosi, coccidioidiomicosi, pseudoallescheriasi e paracoccidioidiomicosi in soggetti in cui non sono presenti altre patologie e con un sistema immunitario efficiente. E' inoltre efficace nel trattamento cronico di candidosi mucose vaginali, del cavo orale e dell'esofago.

Assorbimento, Distribuzione, Escrezione: Il ketoconazolo è attivo quando somministrato per via orale, è assorbito dal tratto gastroenterico ed il picco plasmatici dopo somministrazione orale è rilevabile dopo 1-2 ore. Si lega alle proteine plasmatiche per l'84% (maggiormente all'albumina, in misura minore agli eritrociti). Il farmaco raggiunge efficacemente i cheratinociti e la sua

concentrazione nel fluido vaginale è analoga a quella nel plasma. La concentrazione del ketoconazolo nel fluido cerebrospinale è meno dell'1% della concentrazione plasmatici in pazienti con meningite micotica. La sua eliminazione è bifasica, l'emivita è di 2 ore durante le prime 10 ore dopo la somministrazione; e diventa di 8 ore nel periodo successivo. E' sottoposto a metabolismo epatico ed escrezione biliare. Poiché il farmaco necessita di un ambiente acido per la sua dissoluzione, l'assorbimento orale può essere alterato da agenti che innalzano il pH gastrico quali antiacidi, antiistaminici antiH₂ (cimetidina, ranitidina, famotidina). L'induzione degli enzimi microsomiali epatici da parte della rifampicina può accelerare la clearance di ketoconazolo, in tali situazioni è necessario ridurre la dose di ketoconazolo anche più del 50%. Il f. può potenziare la nefrotossicità indotta da ciclosporina poiché compete con essa per il metabolismo a livello epatico. Inoltre l'effetto anticoagulante del warfarin è potenziato dal ketoconazolo.

Effetti indesiderati: includono nausea, correlata alla dose, anoressia, vomito, disturbi gastrointestinali, brividi, febbre, disfunzione epatica. Nei maschi si verifica caduta della libido, impotenza e ginecomastia, effetti dovuti all'inibizione della sintesi del testosterone. Il ketoconazolo e l'anfotericina B non dovrebbero essere somministrati in associazione.

I farmaci imidazolici sono usati raramente per le micosi sistemiche. Infatti la loro somministrazione i.v. provoca maggiori effetti tossici rispetto ai benefici osservati. Per tale motivo sono utilizzati come farmaci per uso topico.

Itraconazolo:

questo agente è il più potente composto triazolico disponibile ed è chimicamente correlato al ketoconazolo. E' somministrato per via orale, il suo assorbimento è aumentato dalla presenza di cibo e dal pH acido gastrico. Il suo meccanismo d'azione è analogo a quello del ketoconazolo ma ha uno spettro d'azione più ampio. Allo stato attuale l'itraconazolo è il farmaco di elezione per il trattamento delle blastomicosi. Diversamente dal ketoconazolo, l'itraconazolo è efficace nelle istoplasmosi associate all'AIDS; è inoltre attivo contro l'aspergillosi, candidemia, coccidioidomicosi, criptococcosi e sporotricosi cutanee. E' efficace contro candidosi orofaringee, esofagee e vaginali così come onicomicosi, nematoti (vermi) resistenti alla griseofulvina e tenia versicolor. L'itraconazolo è bene assorbito dopo somministrazione orale, si distribuisce in molti tessuti incluso l'osseo e l'adiposo. I livelli plasmatici di itraconazolo variano considerevolmente tra un soggetto e l'altro, il grado di riempimento gastrico e del pH o uno stadio avanzato di AIDS possono influenzare anche del 50% tale parametro. Si lega diffusamente ai tessuti e per più del 90% alle proteine plasmatiche. Non è stata rilevata traccia di farmaco nel fluido cerebrospinale e nelle

urine. I valori di azotemia e l'emodialisi non influenzano i livelli plasmatici dell'itraconazolo. L'itraconazolo è metabolizzato nel fegato con formazione del metabolita attivo idrossitraconazolo la cui concentrazione plasmatica è circa il doppio del farmaco di origine. Disfunzioni epatiche di lieve entità non modificano il metabolismo dell'itraconazolo. L'itraconazolo non inibisce la sintesi degli androgeni perciò non possiede gli effetti collaterali del ketoconazolo

Interazioni con altri farmaci: La concentrazione plasmatica di itraconazolo è ridotta dalla concomitante terapia con rifampicina, fenitoina, carbamazepina, farmaci che aumentano il valore del pH gastrico (antiH₂ ed inibitori della pompa protonica). La somministrazione contemporanea di itraconazolo con farmaci la cui formulazione prevede un tampone basico dovrebbe essere sempre evitata. L'itraconazolo aumenta le concentrazioni plasmatiche di farmaci metabolizzati con il complesso citocromo P450, quali diossina, ciclosporina e fenitoina. Inoltre l'itraconazolo aumenta i livelli di terfenadina e astemizolo, un effetto che può comportare il prolungamento dell'intervallo QT del ciclo cardiaco.

Effetti collaterali: l'itraconazolo è ben tollerato a 200mg/die. Quantità superiori (400 mg/die) possono portare disturbi gastroenterici, nausea, vomito, rash cutanei (specialmente in pazienti immunodepressi), ipocalcemia, ipertensione, mal di testa. Occasionalmente può manifestarsi epatotossicità che può essere controllata riducendo le dosi di farmaco. La terapia a lungo termine è generalmente sconsigliata.

Fluconazolo:

pur non essendo strutturalmente correlata con il ketoconazolo inibisce la sintesi degli steroli presenti nella membrana fungina. Può essere somministrato per via orale e i.v.. Penetra nel liquido cerebrospinale sia in meningi normali che infiammate. Il fluconazolo è il farmaco di scelta per il trattamento delle meningoccefeliti da criptococco, istoplasmosi disseminata, patologie che si manifestano in pazienti immunocompromessi. Il fluconazolo è escreto per via renale e presenta effetti tossici di intensità inferiore rispetto al ketoconazolo. Il più comune effetto collaterale riguarda i disturbi gastrointestinali. In pazienti affetti da AIDS possono manifestarsi rash cutanei, eosinofilia, sindrome di Stevens-Johnson, anomalie nella funzionalità epatica, trombocitopenia. La contemporanea somministrazione di fluconazolo può aumentare la concentrazione plasmatici di fenitoina, sulfoniluree, warfarin e ciclosporina.

B) Agenti per infezioni fungine superficiali

Griseofulvina:

di origine naturale, viene prodotto dal *Penicillium griseofulvum*. Scarsamente solubile in acqua. La griseofulvina è un fungistatico, si lega ai microtubuli distruggendo il fuso mitotico, tuttavia l'esatto meccanismo d'azione non è del tutto conosciuto. Dopo somministrazione orale viene assorbito nella porzione ascendente dell'intestino tenue e la maggior parte del farmaco è eliminata immodificata con le feci. Il farmaco ha alta affinità per la cheratina. La griseofulvina rappresenta il principale farmaco per le infezioni superficiali, inibisce la crescita di dermatofiti e di *Candida Albicans*. Il trasporto di griseofulvina all'interno dei miceti sensibili richiede dispendio di energia e la resistenza al farmaco è correlato ad una riduzione di tale trasporto attivo. Il farmaco è inefficace contro i lieviti. L'assorbimento orale è facilitato dall'assunzione di cibo ad alto contenuto di grassi, il farmaco si distribuisce nello strato corneo dove si lega alla cheratina. A causa della sua affinità per la cheratina la griseofulvina è utile nel trattamento delle micosi della pelle, delle unghie e dei capelli quali *tinea capitis*, *pedis*, *crucis* e *circinata*. La somministrazione orale è la più efficace mentre l'uso topico ha scarsi effetti. Gli effetti avversi includono mal di testa, confusione mentale, irritazioni gastroenteriche, epatotossicità, leucopenia, neutropenia, orticaria, fotosensibilizzazione. La griseofulvina è teratogena. La sua interazione con la cumarina ne potenzia il metabolismo.

Terbinafina: è un allilamina sintetica ed il suo meccanismo d'azione è analogo a quello della naftifina che è impiegato correntemente esclusivamente per uso topico. La terbinafina appartiene alla classe di antifungini di sintesi che inibiscono la squalene-2,3-epossidasi con conseguente inibizione della biosintesi dell'ergosterolo. Ciò comporta accumulo di squalene che è tossico per il fungo. La terbinafina non agisce sul citocromo P450 e non sono conosciute interazioni significative con altri farmaci. La terbinafina è approvata per uso topico sotto forma di creme o per uso orale alla dose di 250 mg/die. È usata nel trattamento della dermatofitosi, particolarmente onicomicosi dove è più efficace della griseofulvina e dell'itraconazolo. Analogamente alla griseofulvina, la terbinafina è un farmaco che si concentra nei cheratociti ma, a differenza della griseofulvina, ha azione fungicida. La terapia contro l'onicomicosi prevede un dosaggio di 250 mg/die di terbinafina per 12 settimane. Tale posologia risolve il 90% delle infezioni di questo tipo. Gli effetti collaterali prevedono disturbi gastrointestinali e mal di testa.

C. Farmaci per uso topico per infezioni superficiali:

Sono disponibili una serie di farmaci antifungini per il trattamento topico di infezioni superficiali causate da candida albicans e dermatofiti.

Nistatina:

è un poliene antibiotico che distrugge la membrana del fungo legandosi all'ergosterolo. Il suo meccanismo d'azione è simile a quello della anfotericina B.. La nistatina è comunemente utilizzata per via topica per eradicare infezioni da candida albicans e per via orale per infezioni gastrointestinali in pazienti immunocompromessi. Candidosi orali e vaginali sono trattate con applicazioni locali di nistatina. Altri agenti per uso topico sono: miconazolo, clotrimazolo, tolnaftato, aloprogina, naftifina, acido undecilenico.