

Antifungal ilaçlar

Öner Süzer

www.onersuzer.com
osuzer@istanbul.edu.tr

Son güncelleme: 13.04.2011

1/33

Antifungal ilaçlar

46

• Antifungal ilaçlar	Sistemik enfeksiyonlar için kullanılan sistemik antifungal ilaçlar
	1. Amfoterisin B (Fungizone)
	2. Flukonazol (Flucan)
	3. Flusitozin (Ancofon)
	4. Ketokonazol (Nizoral)
	5. Itrakonazol (Itracon)
	6. Vorikonazol (Vfend)
	7. Kaspofungin (Cancidas)
	Mukokutanöz enfeksiyonlar için kullanılan sistemik antifungal ilaçlar
	1. Griseofulvin (Grisovin)
	2. Terbinafin (Lamisil)
	Topikal antifungal ilaçlar
	1. Bifonazol (Mycospor)
	2. Butakonazol (Femstat)
	3. Butenafin (Mentan)
	4. Ekonazol (Spectazole)
	5. Fentikonazol (Gyno-Lomexin)
	6. Heksedim (Heksoral)
	7. Hidragifen (Hec-Penotran Strong)
	8. Klotrimazol (Canesten)
	9. Mikonazol (Punguclit)
	10. Natifin (Exoderil)
	11. Natamisin (Mafacyn)
	12. Nistatin (Mikostatın)
	13. Oksikonazol (Ocecal)
	14. Pimafisin (Pimafucin)
	15. Siklopiroks olamin (Mibulen)
	16. Sertakonazol (Zalain)
	17. Sulkonazol (Exelderm)
	18. Terkonazol (Terazol)
	19. Triokonazol (Dermo-Trosyd, Gyno-Trosyd)
	20. Tolnaftat (Mikoderin)
	21. Undesilenik asit (Undo Pate)

2/33

Mikozlar (Fungal Enfeksiyonlar)

- **Yüzeysel:** Dermatomikozlar (dermatofitler tarafından oluşturulan, deri, tırnaklar veya saçlardaki enfeksiyonlar), *Candidiasis* (ağız, vajina veya derideki enfeksiyonlar; *Moniliasis*)
- **Sistemik:** *Candidiasis*, *Cryptococcal* menenjit veya endokardit, pulmoner veya serebral *Aspergillozis*, rinoserebral *Mucormycosis*, *Blastomycosis*, *Histoplasmosis*, *Coccidiomycosis* ve *Paracoccidiomycosis* gibi derin dokulardaki enfeksiyonlar.

3/33

Fungal enfeksiyonların artış nedenleri

- Yakın zamanlara kadar, fungal enfeksiyonlar sık gözlenmiyordu, ancak geniş spek-trumlu antibiyotiklerin kullanımı sonucu patolojik olmayan bakteriyel popülasyonların zarar görmesi veya yok olması ile insidans arttı. Buna neden olan bir başka faktör de AIDS, immünosupresan ilaç kullanımı, kanser kemoterapisi ile bağışıklık sistemleri zayıflamış insanların sayısının artmasıdır. Bu şekilde normalde bağışıklık sistemi sağlam olan insanların kolayca başedebileceği mantar enfeksiyonları gibi "fırsatçı enfeksiyonların" prevalansı arttı.
- Genel olarak fungal enfeksiyonların tedavisi bakteriyel enfeksiyonlardan daha zordur ve daha uzun sürer. Relapsı önlemek için, lezyonlar iyileştikten sonra bile antifungal ilaçların uzun bir süre daha kullanılması gerekebilir.

4/33

Amfoterisin B (II)

- *Streptomyces nodosus*'tan elde edilir. Amfoterisin ve diğer polien antibiyotikler gibi hücre membranına bağlanır ve permeabilite ve transport fonksiyonlarını etkiler. Daha çok mantarların ve bazı *Protozoa* membranına selektiftir. Bu hücrelerin membranında kolesterolden çok ergosterol vardır. Bakteri hücre membranına bağlanmaz. Bağlandığı hücre membranının K⁺'a permeabilitesini artırır. Amfoterisin flusitozinin antifungal aktivitesini artırır ve normalde antifungal özelliği olmayan rifampisine antifungal etkinlik kazandırabilir.
- Oral absorpsiyonu düşüktür ve İV yolla uygulanır. Kan beyin bariyerini düşük oranda geçer. Böbrek yoluyla çok yavaş olarak atılır.

7/33

Amfoterisin B (III)

- **Yan etkileri:** En ciddi böbrek toksisitesi. Hipokalemi, başlangıçta ateş ve titreme. Ayrıca anemi ve tromboflebit. Özellikle intratekal uygulandığında nörolojik problemler.
- **Antifungal spektrumu:** Doza bağlı fungistatik veya fungisit etkilidir. Spektrumu *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus* suşları ve *Blastomyces dermatitidis*'i içine alır.

8/33

Table 48–1. Properties of conventional amphotericin B and some lipid formulations.¹

Drug	Physical Form	Dosing (mg/kg/d)	C _{max}	Clearance	Nephrotoxicity	Infusional Toxicity	Daily Cost (\$US)
Conventional formulation							
Fungizone	Micelles	1	—	—	—	—	24
Lipid formulations							
AmBisome	Spheres	3–5	↑	↓	↓	↓	1300
Amphotec	Disks	5	↓	↑	↓	↑(?)	660
Abelcet	Ribbons	5	↓	↑	↓	↓(?)	570

¹Changes in C_{max} (peak plasma concentration), clearance, nephrotoxicity, and infusional toxicity are relative to conventional amphotericin B.

9/33

Nistatin

- Amfoterisin B ile benzer yapıda, aynı etki mekanizmasına ve spektruma sahip bir polien makrolid antibiyotiktir.
- Toksisitesinin fazlalığı nedeniyle sadece topikal olarak deri fungal enfeksiyonlarında ve gastrointestinal sistemde kullanılır.
- Müköz membranlar ve deriden emilmez.

10/33

Flusitozin

- Bir sentetik primidin antimetabolitidir. *Cryptococcus neoformans* ve *Candida*'ya bağlı menenjit ve sistemik mikozların tedavisinde amfoterisin B ile birlikte kullanılır.
- Amfoterisin B, flusitozinin hücre içine girişini arttırdığı için aralarında sinerjistik etki vardır.

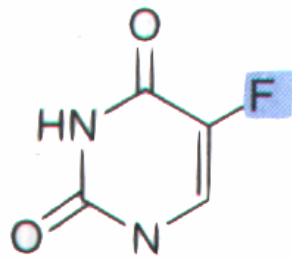


11/33

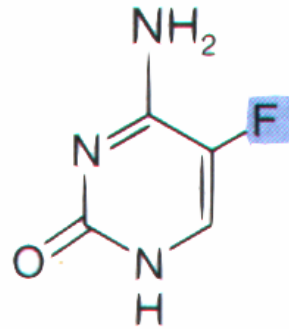
Etki mekanizması

- Mantar hücrelerinin membranında bulunan permeaz vasıtasıyla hücre içine alınır. Hücre içinde sitozin deaminaz vasıtasıyla 5-florourasile çevrilir. Bu da mantar RNA'sı içine katılır, protein sentezi ve nükleik asit sentezi inhibe olur. İnhibe olan en önemli enzim dUMP → dTMP dönüşümünü sağlayan timidilat sentazdır.
- Tedavi sırasında direnç gelişimi olabileceği için tek başına kullanılmaz. Memeli hücrelerinde 5-florourasile dönüşmediği için funguslara spesifiktir.

12/33

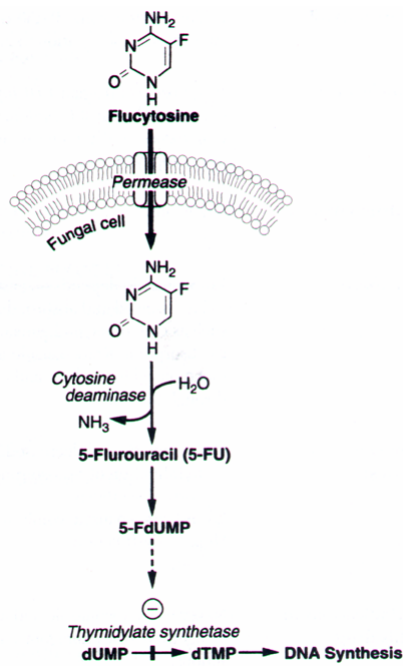


Fluorouracil



Flucytosine

13/33



14/33

Yan etkileri

- Bir kısmı bağırsakta bakterilerin flusitozini florourasile dönüştürmesine bağlıdır.
- Hematopoetik sistem üzerine baskılayıcı etkileri, karaciğer fonksiyon bozukluğu, gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, diyare).

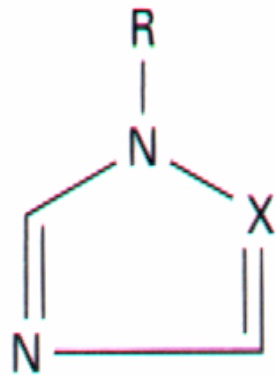
15/33

Antifungal azoller (triazoller)

Bir grup sentetik, geniş spektrumlu antimikotik ajanlardır. Kullanılan önemli ajanlar:

- **Ketokonazol**
- **Flukonazol**
- **Itrakonazol**
- **Vorikonazol**
- **Klotrimazol**
- **Ekonazol**
- **Mikonazol**
- **Tiokonazol**
- **Sulkonazol**
- **Butakonazol**
- **Oksikonazol**
- **Terkonazol**

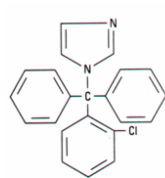
16/33



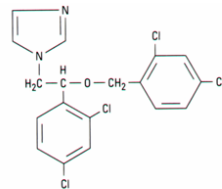
X = C, imidazole
X = N, triazole

Triazole nucleus

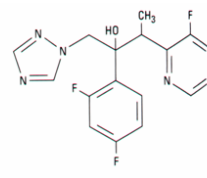
17/33



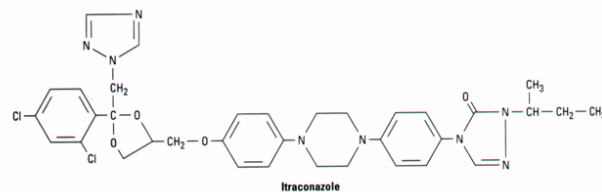
Clotrimazole



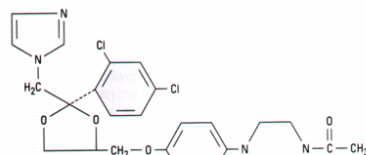
Miconazole



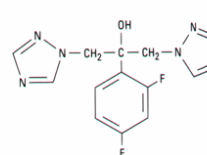
Voriconazole



Itraconazole



Ketoconazole



Fluconazole

18/33

Azollerin etki mekanizması

- Mantar hücre zarındaki primer sterol olan ergosterolün sentezini engellerler.
- Bu işi bir sitokrom P450 enzimi olan, **lanosterol-ergosterol** dönüşümünü yapan C-14- α -demetilazı inhibe ederek yaparlar.

19/33

Ketokonazol

- Sistemik mikozların tedavisinde kullanılan azol grubu bir antifungaldir.
- Gonadal ve adrenal steroid hormonlarının (özellikle testosteron) sentezini de engeller; faydalı bir etki olarak LDL'yi düşürür. Sonuçta hücre membran geçirgenliği artar.
- Flusitozinle aditifdir ancak amfoterisin B ile kullanıldığında amfoterisin B'nin etkisini ortadan kaldırır.

20/33

Antifungal spektrum

- Amfoterisin B ile aynı spektruma sahiptir ancak, en çok *Histoplasmosis*'de kullanılır. Menejit dışında *Coccidiomycosis* ve *Blastomycosis* enfeksiyonlarında da etkilidir. Ancak yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle mecbur kalınmadıkça kullanılmaz ve yerine sistemik kullanılan diğer azoller geçmiştir.
- Oral yolla uygulanır. Asit pH emilimini artırır. Beyin omurilik sıvısına az geçer. Safrayla atılır. CYP3A4 ve 2C9 enzimlerini inhibe eder.

21/33

Yan etkileri

- Dispeptik şikayetler, endokrin etkiler (adrenokortikal ve gonadal supresyon), karaciğer fonksiyon bozukluğu, ilaç etkileşimleri.

22/33

Hormonal yan etkileri

- Yüksek dozlarda adrenokortikal steroid ve testosteron sentezini inhibe eder.
- Bu şekilde bazı erkek hastalarda jinekomastiye yol açabilir.

23/33

Flukonazol

- Diğer azollerden farklı olarak suda iyi çözünür ve beyin omurilik sıvısına iyi geçer. Ketokonazolden farklı olarak endokrin yan etkilere sahip değildir.
- **Spektrumu:** *Cryptococcus neoformans*, *Candidiasis*, *Coccidiomycosis*, aynı zamanda *Blastomycosis*, *Histoplasmosis*.
- Oral veya İV uygulanabilir. Oral biyoyararlanımı oldukça yüksektir. Emilimi mide asidine bağlı değildir. Böbrek yoluyla atılır.
- **Yan etkileri:** Bulantı, kusma, cilt döküntüleri. Teratojenitesi saptanmıştır.

24/33

İtrakonazol

- Daha yeni bir azoldür.
- Geniş spektrumludur. *Aspergillozis* ve *Blastomycosis*'da ilk seçilecek ilaçtır.
- Oral yolla veya intravenöz infüzyonla uygulanır. Atılımı böbrek yoluyla değildir.
- Ketokonazol gibi CYP3A4 ve 2C9 enzimlerini inhibe eder.

25/33

Vorikonazol

- Klinik kullanıma yeni girmiştir.
- Oral yolla veya intravenöz infüzyonla uygulanır. Esas olarak karaciğerde metabolize olsa da P450 sistemi üzerine etkileri azdır.
- İnvazif *Aspergillozis*, *Scedosporium apiospermum* ve *Fusarium spp*'de kullanım için endikasyon almıştır.
- Diğer tedaviler başarısızsa veya hastalar tarafından tolere edilemiyorlarsa kullanılır.

26/33

Table 48–2. Pharmacologic properties of four systemic azole drugs.

	Water Solubility	Absorption	CSF:Serum Concentration Ratio	$t_{1/2}$ (hours)	Elimination	Formulations
Ketoconazole	Low	Variable	< 0.1	7–10	Hepatic	Oral
Itraconazole	Low	Variable	< 0.01	24–42	Hepatic	Oral
Fluconazole	High	High	> 0.7	22–31	Renal	Oral, IV
Voriconazole	...	High	...	6	Hepatic	Oral, IV

27/33

Topikal azoller

(klotrimazol, mikonazol, ekonazol, tiokonazol, sulkonazol, butakonazol, oksikonazol, terkonazol)

- Yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle sistemik uygulanmazlar.
- Topikal yolla (deri, tırnak, saç, vajina, ağız gibi) fungal enfeksiyonlarının tedavisinde (dermatomikozlar ve lokal *Candida* enfeksiyonlarında) kullanılırlar.

28/33

Ekinokandinler

- **Kaspofungin:** En yeni antifungal ilaç grubu olan ekinokandinlerin halihazırda klinik kullanıma sunulmuş tek üyesidir. Mantar hücre duvarında $\beta(1-3)$ glukan sentezini inhibe eder. Amfoterisin B tedavisine cevap vermeyen *Aspergillozis* tedavisi için endikedir. *Candida* türlerine karşı da etkindir. Çok iyi tolere edilir.

29/33

Griseofulvin

- Duyarlı organizmaların içine aktif transportla alınır. Mantarlarda mitotik iğciği etkilediği ve mitozu engellediği düşünülmektedir. Daha çok keratinize dokulara dağılır ve orada kalır ve bulunduğu yerdeki dokuların mantarlarla enfekte olmasını engeller.
- Özellikle tırnak ve saç fungal enfeksiyonlarında kullanılır. Oral yolla uygulanır. Alerjik sendromlara, serum hastalığı, karaciğer bozuklukları, jinekomasti ve disülfiram benzeri reaksiyonlara, porfirialı hastalarda kötüleşmeye neden olabilir. CYP3A4 indükleyicisidir.

30/33

Terbinafin

- Deri patojenlerine karşı fungusit etkili sentetik bir alilamindir. Mantar hücre duvarında ergosterol sentezi için gerekli **skualen epoksidazı** inhibe eder.
- Skualenin hücre içinde birikmesi mantar için toksiktir. Tırnakların fungal enfeksiyonlarında kullanılır. Oral yolla uygulanır. Yan etkileri fazla değildir.

31/33

Tablo 46.1 Antifungal ilaçların kullanım endikasyonları.

Hastalık	Kullanılan ilaç
Sistemik enfeksiyonlar	
Candidiasis	Amfoterisin B + flusitozin, flukonazol, ketokonazol
Criptococcus (menenjit)	Amfoterisin B + flusitozin, flukonazol, itrakonazol
Aspergillozis	İtrakonazol, amfoterisin B, kaspofungin
Blastomiyozis	İtrakonazol, amfoterisin B
Histoplazmozis	Amfoterisin B, itrakonazol, flukonazol
Coccidiomycosis	Flukonazol, itrakonazol, amfoterisin B
Paracoccidiomycosis	Flukonazol, itrakonazol, amfoterisin B
Mucormycosis	Amfoterisin B, flusitozin
Sporothrix schenckii	Amfoterisin B, itrakonazol
Yüzeysel enfeksiyonlar	
Dermatomikozlar	
Tinea pedis	Topikal azol, oral itrakonazol
Tinea corporis	Topikal azol, oral itrakonazol, oral terbinafin, oral griseofulvin
Tinea cruris	Topikal azol, oral itrakonazol, oral terbinafin
Tinea capitis	Oral itrakonazol, oral griseofulvin
Tinea unguium	Oral veya topikal terbinafin, oral amorolfin
Candidiasis	
Deri	Topikal azol, topikal nistatin
Ağız	Topikal azol, topikal nistatin, topikal amfoterisin B, oral flukonazol
Vajna	Topikal azol, oral flukonazol
Kronik mukokutanöz Candidiasis	Flukonazol, ketokonazol

Kaynak 13 Tablo 45.1 temel alınarak hazırlanmıştır.

32/33

Teşekkürler

33/33