

Capitolul XXII. ANTIMICOTICELE

Antimicoticele sunt substanțe medicamentoase cu proprietăți fungicide sau fungistatice întrebuințate pentru profilaxia și tratamentul micozelor (**micoze** – maladii provocate de ciuperci parazitare).

Clasificarea antimicoticelelor:

1. *Antibiotice antimicotice*: amfotericina B, nistatina, levorina, natamicina (Pimafucină[®]), grizeofulvina etc.
2. *Antimicotice de proveniență sintetică*: clotrimazol (Canesten[®]), ketoconazol (Nizoral[®]), miconazol (Dactarin[®]), izoconazol (Orungal[®]), terbinafin (Lamizil[®]), naftifin (Exoderil[®]), flucitozina (Ancotil[®]), fluconazol (Diflucan[®]).
3. *Antimicotice combinate*: clion-D, micozolon, amolorfin (Loferil[®]), tolciolat (Tolmicen[®]) etc.

Mecanismul de acțiune a antimicoticelelor diferă în dependență de particularitățile farmacocinetice și farmacodinamice ale preparatelor, de tipul ciupercilor asupra cărora acționează, precum și de formele clinice ale micozelor. Totodată, s-au constatat și unele aspecte comune ale mecanismului de acțiune: inhibă activitatea enzimelor-cheie de tipul ergosterolului, component structural de bază al ciupercilor; se cuplează cu sterolii membranelor celulare, dereglând în așa mod permeabilitatea lor, având ca repercusiune efect funest asupra fungilor; dereglează sinteza acizilor nucleici, ceea ce conduce la stoparea multiplicării ciupercilor; împiedică transportul aminoacizilor, fosfaților, micro- și macroelectroliților prin membranele celulare, inducând efect fungicid sau fungistatic. De remarcat, că unele antifungice posedă proprietăți nu numai antimicotice, dar și antibacteriene, antivirolice și imunomodulatoare.

Indicații terapeutice:

- **Micoze sistemice**: candidoză (natamicină, clotrimazol, ketoconazol, fluconazol etc.); favus (grizeofulvină, ketoconazol, terbinafin); criptococcoză (amfotericină B, micoseptină, itraconazol, ciclopiroxolamin); blastomicoză (amfotericină B, ketoconazol, terbinafin); trihomoniază (levorin, clion-D).
- **Micoze locale**: candidoză (clotrimazol, ketoconazol, micozolon); trihofitia, microsporia și epidermofitia (grizeofulvină, clotrimazol, naftifin, undețin); onihomicoze (natamicină, bifonazol, amolorfină); micoze oftalmice

(chetoconazol, itraconazol); *micoze ale cavității bucale* (ketoconazol, fluconazol, decvalinil (decamin); *otomicoze* (natamicină, econazol).

Amfotericina B (*Fungizone^R*) este un antibiotic macrolidic, eficient în infecțiile sistemice cu *Candida albicans*.

Mecanismul de acțiune: amfotericina B are acțiune fungistatică sau fungicidă, în funcție de concentrație și de germele patogen. Ea se leagă ireversibil de ergosterolul din structura membranelor celulelor fungice, permițând efluxul unor ioni și al unor macromolecule, fapt ce conduce la moartea sau inhibarea multiplicării celulei. Spectrul antimicrobian cuprinde specii de *Candida*, *Aspergillus*, *Blastomices*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Sporoides*, *Torulopsis* etc.

Amfotericina B prezintă și proprietăți imunostimulante, atât în ceea ce privește imunitatea umorală, cât și cea celulară.

Indicații: în micozele sistemice, candidozele sistemice, histoplasmoză, aspergiloză, septicemie și endocardită cu *Candida*, criptococoză etc.

Reacții adverse: frecvent, în timpul perfuzării antimicotice, pot apărea frisoane, febră, vomă, anorexie, artralгии, mialгии, aritmii cardiace.

Cea mai redutabilă reacție adversă este reprezentată de afectarea toxică a tubilor renali, reversibilă la oprirea tratamentului și manifestată prin hematurie, cilindruurie, pierdere de ioni de potasiu și de bicarbonat, creșterea ureei urinare. Afectarea renală severă impune oprirea administrării.

Flucitozina (*Ancotil^R*) este o pirimidină fluorată, înrudită cu fluorouracilul, care are un spectru antifungic ce cuprinde tulpini de *Candida*, *Cryptococcus* și *Aspergillus*.

Mecanismul de acțiune: acționează ca un inhibitor puternic al timidilat sintetazei. Ca urmare a inhibării acestei enzime, este afectată sinteza ADN în celulele micotice.

Indicații: în infecții urinare cu *Candida*, meningită criptococică sau candidozică.

Reacții adverse: supresia măduvei hematogene cu leucopenie și trombocitopenie, rash cutanat, greață, vomă, diaree, enterocolită, disbacterioze intestinale, creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice, azotemie.

Ketoconazolul (*Nizoral^R*) este un derivat imidazolic cu spectru antimicotic larg, activ în micozele sistemice determinate de specii de *Candida*, *Blastomices*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma*.

Mecanismul de acțiune: ketoconazolul inhibă a 14-a dimetilază, inhibând formarea ergosterolului, o componentă esențială a membranei celulei micotice, fapt ce conduce în final la inhibarea multiplicării fungiilor.

Indicații: în candidoze vulvovaginale și, mai rar, în criptococoză, coccidioză, histoplasmoză. Se administrează oral.

Reacții adverse: anorexie, greață, vomă, rash cutanat, prurit, alopecie, tulburări menstruale, azospermie reversibilă, hepatită, coleastă.

Este **contraindicat** în sarcină și femeilor care alăptează.

Itraconazolul (*Orungal^R*) este un antimicotic înrudit cu ketoconazolul, activ în micoze grave apărute la imunodeprimați, cum ar fi aspergiloza sistemică, histoplasmoza sau criptococoza meningeală.

Reacții adverse: pot apare greață, vomă, hipopotasemie, hipertrigliceridemie, mai rar hepatotoxicitate, insuficiență corticosuprarenaliană, hipertensiune.

Miconazolul (*Dactarin^R*) este un derivat imidazolic înrudit cu ketoconazolul, indicat în exclusivitate pentru administrare topică.

Indicații: în micoze cutaneo-mucoase, administrat topic.

Fluconazolul (*Diflucan^R*) este un antimicotic cu spectru larg, activ asupra unei mari varietăți de fungi: Candida, Criptococcus, Coccidioides, Aspergillus, Histoplasma, Blastomices.

Mecanismul de acțiune: inhibă sinteza ergosterolului membranelor, esențial pentru supraviețuirea celulei fungice.

Indicații: în candidozele digestive, în criptococoza meningeală, apărută la persoane cu SIDA.

Reacții adverse: apar frecvent greață și vomă. Mai rar se pot întâlni alopecie, cefalee, dureri abdominale și diaree. În insuficiența renală se recomandă evitarea administrării sau reducerea corespunzătoare a dozelor, în funcție de clearance.

Terbinafina posedă un spectru larg de acțiune antifungică. Este activ față de dermatomicete, ciuperci de mucegai, ciuperci dimorfe.

Mecanismul de acțiune constă în inhibarea biosintezei sterinelor membranelor ciupercilor.

Poate fi administrat atât local, cât și parenteral. Intern se administrează în caz de trihofiție, microsporie, onihomicoze, lichen verzicolor. Sub formă de cremă se aplică în micoze cutanate.

Este tolerat bine, însă uneori pot surveni prurit, hiperemie, senzație de arsură care nu impun suspendarea tratamentului.