

Grupele de substanțe antifungice cu rol în sănătatea animalelor – Sintează

Groups of antifungal drugs with role in animal health - Synthesis

Răzvan F. Moruzi^{1,2}, Eugenia Dumitrescu¹, Florin Muselin¹, Alexandru O. Doma^{1,2}, Vlad Corina¹, Erieg A. Mohamed¹, Orășan Alic A Sergiu¹, Romeo T. Cristina^{1,*}

¹Facultatea de Medicină Veterinară Timisoara

²Unitatea de Management Proiect USAMVB Timișoara

moruzirazvanflorin@yahoo.com

Cuvinte cheie: antifungice, micoze, animale

Key words: antifungals, mycoses, animals

Rezumat

Infecțiile fungice reprezintă în o parte importantă a patologiei infecțioase, incidența acestora crescând considerabil, ca urmare a utilizării pe scară largă a antibioticelor, corticosteroizilor, citostaticelor și a medicamentelor imunosupresoare. În prezenta lucrare de sinteză sunt prezentate principalele structuri cu utilizare în medicina veterinară: Antifungicele sistemice: antibioticele, macrolidele polienice, azolicele: Imidazolicele și triazolii, alilaminele și tiocarbamatele, echinocandinele, benzimidazolii: Tiabendazolul, antimetaboliții: flucitozina, precum și Antifungicele topice: azolicele; imidazolicele, polienicele. La toate aceste structuri sunt prezentate: mecanismul de acțiune, farmacocinetica, spectrul, utilizarea, interacțiunile și reacțiile adverse.

Abstract

Fungal infections are an important part of infectious pathology, their incidence increasing considerably, as a result of the widespread use of antibiotics, corticosteroids, cytostatics and immunosuppressive drugs. In this synthesis paper are presented the main structures used in veterinary medicine: Systemic antifungals: antibiotics, polyenes, macrolides, azoles: Imidazoles and triazoles, allylamines and thiocarbamates, echinocandins, benzimidazoles: thiabendazole, antimetabolites: flucitosine, and respectively the Topical drugs: azoles, imidazoles, polyenes. To all these structures are presented: mechanism of action, pharmacokinetics, spectrum, use, interactions and adverse reactions.

Introducere

Infecțiile fungice reprezintă în o parte importantă a patologiei infecțioase, după anul 1980 incidența acestora a crescut considerabil ca urmare a utilizării pe scară largă a antibioticelor, corticosteroizilor, citostaticelor și a medicamentelor imunosupresoare. Aceste infecții sunt, în prezent, o problemă din ce în ce mai frecventă și mai dificil de gestionat, mai ales la om și la animalele de companie, fiind întâlnite o serie de dificultăți de diagnostic, dar mai ales de tratament, datorită fenomenului de rezistență la antifungice [3, 11].

Fungii patogeni determină apariția unor infecții sistemice precum *Histoplasmoza*,

Blastomicoza, *Criptococcoza* și *Candidoza*, care pot să apară ca urmare a suprainfecției intestinale datorate tratamentelor cu antibiotice în sfera digestivă.

În schimb, fungii oportuniști necesită de obicei o gazdă care este imunosupresată pentru a se putea instala infecția.

Administrarea prelungită de antimicrobiene sau medicamente cu efect imunosupresor crește riscul de infectare cu fungi oportuniști care provoacă micoze focale sau sistemice, cum ar fi *Aspergiloza* sau *Candidoza*. De exemplu, Pneumonia micotică la tineretul aviar sau avortul la vaci și oi (datorită infecțiilor cu *Aspergillus* spp.), precum și mamitele micotice la vacă, determinate de *Candida* spp. [4, 16].

În ultimul timp, s-a constatat o creștere a incidenței dermatofitiilor atât la om, cât și la animalele receptive. În special animalele de companie, dar și taurinele, reprezintă surse de infecție pentru om, de unde și interesul crescut pentru agenții patogeni ai dermatofitozelor cu risc zoonotic dar și datorită simptomatologiei produsă, atât la om cât și la animale.

Dermatofitiile cu importanță în medicina veterinară sunt cei din genurile *Tricophyton* și *Microsporum*, la care se mai adaugă levuri cu importanță deosebită în patologia pielii și a conductului auditiv extern la animalele de companie, și anume levuri lipofile din genul *Malassezia*, precum și alte infecții superficiale cum sunt cheratitele fungice ulcerative (produse de *Penicillium* spp. și *Aspergillus* spp.) [4, 5].

În ultimii ani, în arsenalul terapeutic au apărut noi compuși chimici, cu toxicitate mai mică, dar cu acțiune antifungică semnificativă, cum ar fi: *voriconazolul*, *micafunginul*, *caspofunginul*, *formulările lipidice ale amfotericinei B* [14].

Creșterea incidenței infecțiilor fungice a condus la cercetări masive asupra agenților antifungici, după cum reiese din creșterea numărului de publicații începând cu anii 1960. Se poate spune că dezvoltarea unor noi substanțelor antifungice este lentă, astfel un motiv poate fi faptul că fungii sunt organisme eucariote, cu o relație evolutivă strânsă cu gazda umană sau animală, ceea ce complică obținerea unor antifungice eficiente și cu toxicitate selectivă, deoarece acestea conțin puține locuri de acțiune pentru medicamente care să nu fie prezente și în celulele mamiferelor [13, 14].

Medicamentele antifungice utilizate în mod curent în tratamentul micozelor sistemice sunt griseofulvina, polienele, imidazolii și triazolii, alilaminele precum și cele din clasa echinocandinelor. Un antifungic utilizat ocazional, de obicei în infecții fungice grave este flucitozina (5-fluorocitozina). Pentru micozele superficiale, în special infecții cauzate de dermatofiti cele

mai utilizate clase sunt azolii și polienele, dar și terbinafina [8].

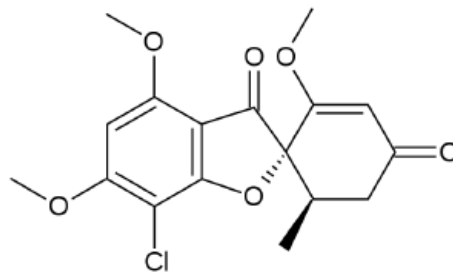


Figura 1. Structura chimică a griseofulvinei [9]

Cu toate acestea, nu există noi agenți antifungici sau clase de compuși în literatura primară sau de brevete, care să fie o reală promisiune în tratamentul micozelor.

Ca atare, medicamentele disponibile în prezent sunt singurele opțiuni pentru viitorul apropiat [8].

1. Antifungicele sistemice

1.1. Antibiotice antifungice

Griseofulvina

Griseofulvina este un antibiotic antifungic care a fost izolată pentru prima dată în 1939 și a fost comercializată din anul 1956. A fost utilizat pe scară largă pentru tratamentul în dermatofitiile, administrat pe cale orală, dar o dată cu apariția derivațiilor din clasa azolilor sau alilaminele, aceasta a fost utilizată din ce în ce mai puțin [8, 17].

Este un compus puternic lipofil și este bine absorbit pe cale orală, în special atunci când se administrează hrană bogată în lipide și atinge concentrația terapeutică în piele și la nivelul foliculilor piloși. Griseofulvina este activă asupra dermatofitiilor, dar in vitro, este mai puțin eficient comparativ cu terbinafina, itraconazolul și voriconazolul [8].

Griseofulvina, este un antibiotic antifungic cu activitate fungistatică, produsă de *Penicillium griseofulvum*. Din punct de vedere fizico-chimic, griseofulvina (Fig. 1), se prezintă ca o pulbere albă sau alb-crem, lipsită de miros, cu gust amar, puțin solubilă

în apă și alcool și solubilă în dimetilformamidă.

Temperatura de depozitare recomandată este mai mică de 40°C, de obicei cuprinsă între 15 și 30°C [9, 12].

Se prezintă sub două forme farmaceutice, respectiv: griseofulvină *micronizată* care conține particule cu un diametru de 4 μm și griseofulvină *ultramiconizată* ale cărui particule nu depășesc diametrul de 1 μm.

Datorită suprafeței mai mari, formulările ultramicronizate au o biodisponibilitate de aproape 100%, în timp ce absorbția orală pentru cele micronizate este mai mică și mai variabilă (25-70%).

Preparatele ultramicronizate sunt mai rar utilizate în medicina veterinară din cauza costurilor mai mari, iar dacă se folosesc trebuie ținut cont de diferențele de absorbție, astfel doza trebuie scăzută [4, 9, 12].

Mecanismul de acțiune

Toxicitatea selectivă a griseofulvinei se bazează pe o absorbție dependentă de energie, cu afinitate mai mare către celulele fungice, și mai puțin către celulele mamiferelor. În ceea ce privește sinteza microtubulilor, este cunoscut faptul că griseofulvina interferează cu producerea acestora la nivel intracelular, inhibând astfel fusul mitotic [1, 2, 10, 12, 17].

După ce pătrunde în interiorul celulei, griseofulvina interferează cu sinteza microtubulilor ceea ce duce la inhibarea fusului mitotic, și blocarea acestuia în metafază. Acest lucru se traduce fizic prin apariția unor hife scurtate, de asemenea cel mai evident efect al griseofulvinei asupra fungilor este "*fenomenul curling*", denumire atribuită unei modificări la nivelul peretelui celular, astfel poate fi anormal de tare sau moale, la intervale regulate de timp [9, 12].

Spectrul de activitate

Activitatea griseofulvinei este limitată la dermatofiți, *Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.*, și *Epidermophyton* și nu este eficace

împotriva levurilor precum *Candida spp.* sau *Malassezia spp.*

Rezistența la griseofulvină, care este cauzată de scăderea absorbției dependentă de energie în celula fungică, nu a fost raportată ca fiind o problemă în practica veterinară, cu toate acestea într-un studiu din anul 2013, s-a arătat că terapia cu griseofulvină a eșuat în terapia dermatofitozilor la câini și pisici, infestați cu *Microsporum gypsum* [2, 9, 10, 12, 15].

Griseofulvina acționează fungicid, imediat după administrare pătrunde în zonele de cheratinizare a pielii, impregnează celulele precursorale de cheratină din stratul cornos al pielii, dar este eliminat din stratul cornos în termen de 48 până la 72 de ore de la întreruperea tratamentului [15].

Farmacocinetica

Griseofulvina se distribuie în piele, păr, unghii, țesutul adipos, musculatura scheletică și ficat. Poate fi evidențiată în stratul cornos al pielii chiar după 4 ore de la administrare, protejând astfel pielea de infecția fungică [9, 12].

Datorită solubilității scăzute în apă absorbția griseofulvinei este îmbunătățită atunci când se administrează cu hrană cu conținut ridicat de grăsimi. Doar o mică fracțiune din doza este prezentă în alte fluide sau țesuturi. Reducerea dimensiunilor particulelor crește disponibilitatea pentru absorbție, astfel datorită suprafeței mai mari, formulările ultramicronizate au o biodisponibilitate de aproape 100%, în timp ce absorbția orală pentru cele micronizate este mai mică și mai variabilă (25-70%) [9, 12].

Absorbția este nonliniară, iar creșterea dozelor poate duce la o scădere a fracțiunilor absorbite, deoarece etapa de limitare a vitezei pentru absorbție trece de la dizolvare la solubilitate. Timpul de înjumătățire plasmatic la câine este de 47 de minute. Cu toate acestea, timpul de înjumătățire la locul de acțiune, în stratul cornos, este prelungit deoarece este legat

strâns de keratinocite și rămâne în piele până când aceste celule sunt reînnoite. Astfel, părul sau a unghiile noi formate sunt primele libere de boală, deoarece keratina infectată este înlocuită. Timpul de înjumătățire plasmatică la om este cuprins între 9 și 24 de ore [9,12].

Griseofulvina este metabolizată de ficat, pe cale oxidativă, prin demetilare și conjugare cu acid glucuronic, rezultând metaboliți inactivi farmacodinamic, demetilgriseofulvină și glucuronidă. Mai puțin de 1% din medicament este excretat nemodificat prin urină. Acesta este metabolizat de aproximativ șase ori mai rapid la animale decât la oameni, motiv pentru care dozele la animale sunt mai mari decât dozele umane (timpul de înjumătățire la câini este mai mic de o oră, comparativ cu 20 de ore la oameni) [9,12].

Utilizare practică

Din punct de vedere comercial sunt disponibile două forme farmaceutice, și anume griseofulvină micronizată și griseofulvină ultramicronizată. Majoritatea preparatelor de uz veterinar sunt de tip micronizat. Doza formei ultramicronizată poate fi redusă cu 50% datorită absorbției îmbunătățite, dar eficacitatea este la fel cu a formei micronizate (vezi Tabelul 1) [15].

Tabelul 1

Dozele pentru griseofulvină la câine și pisică [15]

Medicamentul	Doză (mg/kg)	Interval (ore)	Specie	Cale de administrare	Comentarii
Griseofulvină micronizată	25	12	Câine, pisică	Per os	Doza poate fi crescută la 50 mg/kg, administrat la 12 ore în infecții refractare; Nu se administrează la pisicile cu FIV; a se evita administrarea în gestație
Griseofulvină ultramicronizată	15	12	Câine, pisică	Per os	Nu se administrează la pisicile cu FIV; a se evita administrarea în gestație

La animalele de companie griseofulvina este încă folosită în tratamentul dermatofitozilor, dar este înlocuită treptat de antifungicele din clasa azoli.

Dozele recomandate variază în funcție de autor, astfel doza recomandată pentru câini și pisici, pentru comprimatele de Fulvicin U/F® este de 11 până la 22 mg/kg /zi, dar după recomandările specialiștilor în dermatologie dozele variază de la 44 mg/kg /zi la 110-132 mg/kg/zi în tratamente divizate (Scott, 1980).

Hill și colab. (1995) au sugerat o doză de 50 mg/kgc o dată pe zi pentru griseofulvina micronizată (Hill și colab., 1995), iar în o altă recenzie s-a indicat doza de 25 mg/kgc la fiecare 12 ore (deJaham et al., 2000), dar cea mai comună doză este de 50 mg/kg/zi, lucru confirmat într-un studiu în care s-a administrat la pisici cu dermatofitoză și a fost la fel de eficient ca itraconazolul (Moriello și DeBoer, 1995) [12].

Produsul de uz veterinar pentru animalele de companie este griseofulvina micronizată, tablete x 250 mg sau de 500 mg, produsul comercial Fulvicin- U/F®, care se recomandă a se utiliza la câine și pisică în tratamentul dermatofitozilor pielii, părului și unghiilor [9].

Perioada de tratament este de cel puțin 4 săptămâni, dar unii pacienți necesită chiar 3 luni (sau mai multe) de terapie continuă. De exemplu pentru tratarea unei onicomicoze sunt necesare cel puțin 4 luni de tratament [12].

Pentru caii adulți, doza recomandată de griseofulvin este de 2,5 g / zi, timp de cel puțin 10 zile. Acesta înseamnă un pachet sub formă de pulbere sau un bolus / zi administrat cu furaj. Doza pentru mânji este de jumătate de pachet sau jumătate de bolus. Utilizarea sa este limitată la cazurile de dermatofitoză [12].

Produsul de uz veterinar la cai este griseofulvina micronizată, pachete cu 15 g pulbere ce conțin 2,5 g substanță activă, produsul comercial Fulvicin- U/F® pulbere și se utilizează la cabaline în infestațiile

cauzate de *Trichophyton equinum* și *Microsporium gypsum* [12].

De asemenea, griseofulvinul este eficient în prevenirea și tratarea dermatofitozelor la bovine (Reuss, 1978).

Dozele utilizate sunt de aproximativ 7,5-10 mg / kg timp de 7 până la 35 de zile. La doze de 7,5 mg / kg, administrat oral, o dată pe zi timp de 7 zile, metaboliții acestuia erau încă detectabili în ficatul bovinelor tratate, la 10 zile de la ultima administrare (Tarbin și Fussell, 2013).

O doză de 1 g / 100 kg este recomandată pentru porci, timp de 30-40 de zile (Kielstein și Gottschalk, 1970).

Deoarece acest medicament nu este aprobat pentru animalele de rentă, medicii veterinari trebuie să stabilească timpii corespunzători de interdicere a consumului pentru acest medicament [12].

Interacțiuni medicamentoase

Griseofulvina poate interacționa cu anticoagulantelor cumarinice și cu contraceptivele orale, prin creșterea ratei de metabolizare, ceea ce duce la diminuarea efectelor.

De asemenea fenobarbitalul scade absorbția gastrointestinală și concentrația plasmatică a griseofulvinei prin inducție enzimatică microzomală. Griseofulvina potențează efectul alcoolului [9, 12].

Efecte adverse

Cele mai grave efecte adverse asociate cu administrarea de griseofulvină apar la pisici și includ leucopenie, anemie și neurotoxicitate (Helton și colab., 1986).

S-au mai raportat simptome de ataxie la un pisoi (Levy, 1991) și hipoplazie a măduvei osoase la o pisică de 8 ani (Rottman și colab., 1991).

În tratamentul prelungit a opt pisici cu griseofulvină, în doză maximă nu s-au observat niciun efect advers clinic, hematologic sau hepatic, care sugerează că toxicitatea griseofulvinei poate fi idiosincrazică [12].

Pisicile cu virusul imunodeficienței feline (FIV) par a avea un risc crescut de neutropenie asociată administrării griseofulvinei (Shelton și colab., 1990). Griseofulvina nu se administrează niciodată la pisicile gestante [12].

Este bine cunoscută teratogenitatea sa (Scott și colab., 1975; Gruffydd-Jones și Wright, 1977), astfel efectele teratogene includ malformații craniene și scheletice, precum și probleme oculare, intestinale și cardiace (Scott et al., 1975).

Într-un studiu realizat de Schutte și Van den Ingh în 1977, ca urmare a administrării de griseofulvină la iapă în a doua lună de gestație, s-au observat la mânji microoftalmie bilaterală, brahignație superioară și palatocheilo-schizis [12].

1.2. Antibiotice antifungice din grupul macrolidelor polienice

Polienele, reprezentate de amfotericină B, nistatină și natamicină, au fost primele medicamente antifungice cu adevărat eficiente pentru tratamentul micozelor grave.

Aceste produse secundare de fermentație ale *Streptomyces*, au fost descrise pentru prima dată în anii '50, când a fost descoperită nistatina.

Totuși, amfotericina B a devenit rapid „standardul” prin care au fost comparate toate antifungicele ulterioare, datorită spectrului larg de activitate împotriva fungilor și a capacității curative în infecții fungice cu risc crescut [8].

Amfotericina B

Amfotericina B este un antibiotic macrolidic din clasa polienelor fiind produs de *Streptomyces nodosus*. Din punct de vedere fizico-chimic se prezintă ca o pulbere galben-oranj, slab mirositoare, cu caracter amfoter și care este slab solubil în apă, poate forma săruri atât în mediul acid, cât și în cel bazic.

Aceste săruri sunt mult mai solubile în apă, dar activitatea antifungică este mai

modestă, comparativ cu molecula mamă. Deoarece nu este absorbit pe cale orală, formularea primară (Fungizone), complexată cu dezoxicolatul de sare biliară este utilizată pentru administrare intravenoasă.

De asemenea sunt disponibile soluții sau formulări topice pentru tratamentul infecțiilor gastrointestinale sau vaginale [8, 9, 12].

Structura chimică a amfotericinei B (vezi Fig. 2) are la bază un inel lactonic ce conține 38 atomi de carbon și 7 duble legături conjugate, iar caracterul acesteia este acid [8, 9].

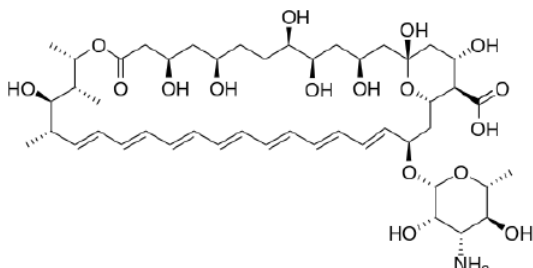


Figura 2. Structura chimică a Amfotericinei B [9]

Există mai multe formulări de amfotericină B disponibile, inclusiv formularea convențională sub formă de pulbere, care este un complex micelar pentru administrare sistemică (intravenoasă) aditivată cu dezicolat de sodiu ca agent solubilizant și formulări mai noi, care sunt complexe pe bază de lipide [9, 12].

Mecanismul de acțiune

Toxicitatea selectivă a amfotericinei B se bazează pe afinitatea mai puțin crescută la sterolii din membrana celulară a mamiferelor (colesterol), în comparație cu cea a celulelor fungice (ergosterol). Amfotericina B prezintă activitate fungicidă dependentă de concentrație [8, 12].

Deși compusul are o afinitate mai mare pentru ergosterol, acesta se leagă și de colesterolul mamifer, astfel rezultă complexe ce duc la nefrotoxicitatea asociată acestui compus. Complicațiile care rezultă din toxicitatea renală și o lungă listă de alte toxicități sunt bine documentate.

Astfel, beneficiile acestui puternic antifungic trebuie să fie comparate cu efectele secundare inevitabile și a dificultăților sale de administrare [1, 8].

Amfotericina B prezintă activitate fungicidă sau fungistatică în funcție de agentul patogen și de concentrație, prin legarea ergosterolului din membrana celulelor fungice și formarea unui complex capabil să modifice membrana celulară, se formează pori membranari care conduc la pierderi de ioni monovalenți, și mai apoi la moartea celulelor [2, 8, 12].

Un al doilea mecanism de acțiune al polienelor implică o cascadă de reacții de oxidare precum și interacțiuni cu lipoproteine, ceea ce împiedică permeabilitatea membranelor prin eliberarea de radicali liberi

La concentrații mari, se consideră că amfotericina B provoacă leziuni oxidative ale celulelor fungice sau perturbarea enzimelor celulelor fungice [8, 12].

Spectru de activitate

Amfotericina B are o activitate puternică împotriva unui spectru larg de levuri importante din punct de vedere medical, precum și asupra fungilor filamentoși, inclusiv asupra ciupercilor patogene dimorfice.

Cu toate acestea există fungi care sunt în mod normal mai rezistenți cum ar fi *Aspergillus terreus*, *Trichosporon beiglelii*, *Fusarium spp.* și *Pseudoallerscheria boydii*, precum și unele specii de *Candida*.

Rezistența dobândită a fost raportată în mai multe cazuri clinice la om, în infecții cu *Candida spp.*, și apare probabil ca urmare a reducerii conținutului de ergosterol din membranele celulare în timpul utilizării prelungite sau repetate în infecții cronice [2, 8, 10].

Amfotericina B inhibă creșterea in vitro a majorității tulpinilor de agenți antifungici patogeni, la concentrații cuprinse între 0,05 și 1,0 μg/ml și există o bună corelație între

valorile MIC și răspunsul clinic (O'Day și colab., 1987).

Datorită faptului că activitatea fungicidă este dependentă de concentrație, concentrațiile de vârf (Cmax) ar trebui să fie de două până la patru ori mai mari decât MIC (raportul Cmax / MIC de 2–4: 1) [12].

Fungii sensibili la Amfotericină B sunt *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida spp.*, *Mucor spp.*, *Sporothrix spp.* și diverse specii de *Aspergillus*. Este indicată în tratamentul candidozei și a altor micoze, mai ales generalizate [4, 9, 12].

Există și agenți rezistenți la amfotericină și anume *Pseudallescheria boydii*, precum și unii agenți care provoacă cromoblastomicoze și feohifomicoze.

Rezistența clinică a fungilor la amfotericină B, fie primară, fie dobândită, nu are o incidență crescută, deși in vitro apar tulpini rezistente.

În cele mai multe cazuri, aceste tulpini rezistente conțin niveluri reduse de ergosterol în membrană celulară (Pierce și colab., 1978) și un nivel crescut de catalază care permite acestor fungi să fie rezistenți la stresul oxidativ (Sokol-Anderson și colab., 1988).

Spectrul de activitate include și protozoarele din genurile *Leishmania spp.* și *Naegleria spp.*, fiind adesea inclus în protocoalele terapeutice din leishmanioza umană și canină [9, 12].

Farmacocinetică

Chiar dacă este utilizată de mult timp în medicina veterinară, deocamdată nu se cunosc multe informații despre farmacocinetica amfotericinei B.

Absorbția în tractul gastrointestinal este nesemnificativă, prin urmare aceasta trebuie administrată intravenos, local sau intratecal.

Amfotericina B se leagă de proteinele serice (~95%), în principal β-lipoproteine (Bennett, 1977). O mare parte din medicament părăsește spațiul vascular și se

leagă de membranele care conțin steroli [12].

Distribuția amfotericinei B se realizează în mai toate țesuturile, cu excepția: pancreasului, musculaturii striate, oaselor, umorii apoase și fluidelor: pleural, pericardic, sinovial și peritoneal.

Cele mai mari concentrații se găsesc în ficat, splină, rinichi și plămâni. Amfotericina B traversează cu ușurință placentă umană, dar penetrarea prin meningele normal sau inflamate, umoarea vitreă și lichidul amniotic normal este slabă.

Această distribuție diferențială poate explica eșecurile tratamentului unor infecții din diferite țesuturi.

La om aproximativ 2-5% din doza biodisponibilă este eliminată renal netransformată (activă biologic), iar timpul de înjumătățire este de 15 zile [9, 12].

Deși amfotericina B leagă ergosterolul cu o afinitate mai mare decât colesterolul, s-a sugerat că, deoarece există mai multe situsuri de legare pentru colesterol în organism decât pentru ergosterol, amfotericina B poate fi sechestrată de la locul său de acțiune (Bennett, 1977) [12].

Utilizare practică

Amfotericina B este indicată în unele infecții micotice sistemice grave și în terapia micozelor localizate, produse de specii rezistente la antifungicele uzuale, în special la câine [12].

În literatura veterinară au fost descrise numeroase protocoale de administrare pentru amfotericina B care sunt prezentate în Tabelul 2.

Un astfel de protocol pentru animalele de companie este cel publicat de Rubin (1986), care este încă utilizat în prezent și anume, soluția injectabilă (IV) de amfotericină B trebuie amestecată cu o soluție de dextroză 5% (Tabelul 2), dacă se va amesteca cu o soluție ce conține electroliți aceasta va precipita (de exemplu, dacă se adaugă soluția Ringer lactat). De asemenea o soluție de amfotericină B,

combinată cu o soluție salină 0,45% și dextroză 2,5% a fost utilizată cu succes pe cale subcutanată, fără precipitații vizibile (Malik și colab., 1996) [12].

Produsele care se pot utiliza în medicina veterinară sunt amfotericină B, sub formă de pulbere injectabilă, concentrație de 50 mg/fl. (aditivată cu deoxicolat de sodiu) cu denumirea comercială de Fungizone® sau Amphotericin B®.

Amfotericina B este slab hidrosolubilă și nu este absorbită în tractul gastrointestinal, de aceea este formulată pentru administrare intravenoasă într-o formă liofilizată ca un complex cu deoxicolatul de sodiu.

În fluxul sanguin, amfotericina B disociază de deoxicolat și se leagă de proteinele plasmatică și de colesterolul din membrane. Penetrarea umoarei vitroase și a LCR este slabă, dar unele animale cu infecții ale SNC răspund la tratament [12, 15].

Se poate folosi și un protocol pentru administrarea subcutanată a amfotericinei B cu deoxicolat pentru tratamentul criptococcozei, care poate fi mai puțin costisitor decât cel folosit în administrarea intravenoasă. Se pot forma abcese sterile la locul injectării, la unele animale tratate, de aceea administrarea intravenoasă este de preferat [15].

Un alt produs ar fi Amfotericina B, pulbere injectabilă 50 mg/fl. (ca sodium colesteril sulfat) și denumirea comercială de Amphotec® [9].

Pe lângă acestea există și formulări mai noi care sunt complexe pe bază de lipide cum ar fi amfotericina B suspensie injectabilă: 100 mg/20 ml (complex lipidic), denumire comercială Abelcel® (Liposome Co.) [12].

Amfotericina B este disponibilă și în formulări topice, de exemplu la ecvine, amfotericina B este folosită doar sporadic ca antifungic sistemic, mai des fiind folosită ca tratament local la nivelul ochilor, membrilor și a cailor respiratorii superioare. În cazuri de afecțiuni fungice oculare, care nu răspund la terapia uzuală se poate folosi

amfotericină B (0,2 ml soluție de concentrație 5 mg/ml) injectată subconjunctival, o dată la 48 ore și se poate utiliza până la trei tratamente. Amfotericina B și flucitozina reprezintă o asociere sinergică în infecțiile criptococice. O altă asociere, de data aceasta mai puțin eficientă este cea dintr-e amfotericina B și antifungicele azolice [12].

Tabel 2.

Protocoale de administrarea a amfotericinei B în soluții perfuzabile la câini și pisici [15]

Formulare	Protocol
Amfotericină B deoxicolat (calea IV)	Se reconstituie conținutul flaconului în apă sterilă până la 5 mg/ml. Se administrează NaCl 0,9% intravenos timp de 1 oră înainte și după tratamentul cu amfotericină B. Linia venoasă trebuie curățată cu D5W înainte de a perfuza cu amfotericină B. Câini: 0,5 mg/kg în 250 până la 1000 ml D5W (volumul total de lichid administrat trebuie să se bazeze pe greutatea corporală și pe volemie). Se administrează IV timp de 4-6 ore. Pisici: 0,25 mg/kg în 30 ml de D5W și se administrează IV peste 30 minute până la 1 oră.
Amfotericină B deoxicolat (calea SC)	0,5 mg/kg (pisici) sau 0,8 mg/kg (câini) într-o pungă de 400 ml (pisici) sau 500 ml (câini) clorură de sodiu 0,45% în dextroză 2,5%. La locul injectării pot apărea abcese, în special cu concentrații de amfotericină B > 20 mg / L.
Amfotericina B Complex lipidic (Abelcet)	Se diluează 1 mg / ml. în D5W. Se administrează doza calculată pentru calea IV pe o perioadă de 1 până la 2 ore. Câini: 3 mg / kg Pisici: 1 mg / kg

Interacțiuni medicamentoase

Amfotericina B administrată concomitent cu unul din următoarele medicamente: aminoglicozide (gentamicină, amikacină, kanamicină etc), polimixină B, colistin, cisplatin, metoxifluran sau vancomicină poate conduce la sporirea efectului toxic renal al acestora. Depleția ionilor de potasiu de către amfotericină poate fi amplificată de administrarea de Digoxin, relaxante musculare, diuretice tiaزيدice, corticosteroizi. De asemenea, a fost descrisă și existența

unei activități antagonice între amfotericină B și miconazol.

Reconstituirea produsului cu soluție salină poate determina precipitarea amfotericinei [9].

Efecte adverse

Dintre cele mai importante efecte adverse asociate terapiei cu amfotericină B este nefrotoxicitatea.

Acest efect asupra rinichilor este cel mai frecvent motiv pentru întreruperea terapiei cu amfotericină B și este un efect toxic previzibil, care apare la aproape fiecare animal tratat cu formularea convențională.

Deteriorarea tubulară directă apare deoarece amfotericina B se leagă de colesterol în celulele tubulare, ceea ce duce la pierderea de electroliți din celule (în principal pierdere K⁺) și acidoză tubulară renală (Bennett, 1990).

Vasoconstricția renală indusă (sinteză de eicosanoide) și excreția acidă pot contribui, de asemenea, la toxicitatea renală a amfotericinei B (Greene, 1990).

Deteriorarea tubulară, împreună cu vasoconstricția renală, conduc atât la o toxicoză renală cumulată acută, cât și cronică [12].

S-a observat că diureza fluidelor și infuzia lentă de amfotericină B scad severitatea și rata de dezvoltare a toxicității renale. Prin urmare, protocoalele comune pentru administrarea amfotericinei B la animale includ pretratarea cu o soluție de clorură de sodiu administrată intravenos (Rubin, 1986) cu sau fără manitol (Legendre și colab., 1984) și o perfuzie lentă.

Nefrotoxicitatea poate fi redusă prin administrarea concomitentă de manitol (0,5–1 g/kg) la câine, în perfuzie intravenoasă lentă [9, 12].

1.3 Antifungicele azolice: Imidazolicele și Triazolii

Medicamentele antifungice azolice au un profil de siguranță ridicat, un spectru larg

de activitate și sunt disponibile sub formulări topice, orale și intravenoase.

Există două categorii principale de medicamente antifungice azolice, și anume: derivații de imidazol (clotrimazol, miconazol, ketoconazol) și derivații de triazol (fluconazol, itraconazol, voriconazol) (vezi Fig. 3). Dintre acestea, din clasa imidazolilor, clotrimazolul și miconazolul sunt discutate în secțiunea de terapie topică [2, 10, 12].



Figura 3. Grupe de antifungice din clasa azolilor și structura chimică de bază [12]

Imidazolul este un compus organic heterociclic cu formula chimică C₃N₂H₄.

Acesta aparține clasei diazoliilor, conținând doi atomi de azot non-adiacenți. Mulți compuși naturali, în special alcaloizii, au în componența lor nucleul imidazolic.

Derivații imidazolilor au cu toții nucleul 1,3-C₃N₂, însă fiecare este substituit diferit. Multe medicamente conțin acest nucleu, în special antifungicele, nitroimidazolii (antibiotice), benzimidazolii (antihelmintice) și midazolamul (sedativ) [18].

În schimb termenul de triazol face referire la un compus heterociclic cu formula chimică C₂H₃N₃.

Triazolii sunt compuși heterociclici, alcătuiți din doi atomi de carbon și trei atomi de azot [19].

Antifungicele din clasa azolilor sunt clasificate fie ca imidazoli, fie ca triazolii dacă dețin două, respectiv trei molecule de azot în nucleul lor.

Medicamentele antifungice triazolice, cum ar fi itraconazolul și fluconazolul, prezintă o biodisponibilitate orală crescută (vezi Tabelul 3), sunt metabolizate mai lent și au un impact mai mic asupra sintezei sterolului la mamifere, decât imidazolii [15].

Din grupa imidazolilor, enilconazolul, clotrimazolul și miconazolul au o biodisponibilitate orală slabă și sunt utilizate topic în medicina veterinară pentru tratamentul micozelor superficiale.

Derivații de imidazol și triazol au fost utilizați pe scară largă pentru a trata o varietate de afecțiuni micotice cum ar fi *candidoza*, *criptococcoza*, *blastomicoza*, *histoplasmoza*, *coccidioidomicoza*, *dermatofitoza*, *sporotrichoza* și *aspergiloza* [15].

Tabel 3.

Proprietățile fizico-chimice și activitatea *in vitro* a celor mai utilizate antifungice din clasa azolilor [12]

Medicament	Solubilitate	Dependent de pH	LogP	Legarea la proteine	Activitate		
					Levuri	Aspergillus	Fusarium
Ketoconazol	Insolubil	Da	3.78	>90%	+	+-	-
Fluconazol	Puțin solubil	Nu	0.54	10-12%	+	-	-
Itraconazol	Insolubil	Da	5.66	>98%	+	+-	-
Voriconazol	Foarte puțin solubil	Nu	1.81	32-58%	+	+	+

Mecanism de acțiune

Reprezentanții clasei azolilor își exercită efectul antifungic asupra membranei celulare a fungilor prin inhibarea sintezei sterolului principal al membranei celulare fungice și anume, ergosterolul, care este o componentă cheie a peretelui fungic.

Aceștia acționează prin blocarea căii de sinteză a ergosterolului, inhibând activitatea enzimei 14-alfa-dimetilază (enzimă dependentă de citocromul P450), care catalizează conversia lanosterolului la ergosterol (Kathiravanetal., 2012).

Astfel, se ajunge la o depleție de ergosterol și o acumulare de steroli de tip C14-metil în membrana citoplasmatică fungilor [2, 10, 12, 15]. Această enzimă este cunoscută și sub denumirea de CYP51A sau Erg11p și este codificată de gena ERG11.

Inhibarea acesteia are loc prin legarea azotului (N3 de imidazoli și N4 de triazoli) la atomul de fier al citocromului P450.

Acest lucru împiedică formarea complexului de superoxid Fe 3+ (Fe+ 3O-) necesar hidroxilării grupărilor metil din steroli. Rezultatul este o incapacitate de a demetila grupările C14-metil din structura sterolilor, ceea ce duce la o sinteză redusă de ergosterol [1, 12].

Sterolii cu configurații mai puțin plane sunt apoi încorporate în peretele celulelor fungice, care schimbă fluiditatea membranei și interferează cu funcția de barieră a membranei și cu enzimele legate de membrană și în final se ajunge la ruperea membranelor și pierderea conținutului celular [12].

Antifungicele azolice au activitate fungistatică la concentrații terapeutice, deși pot exista variații în funcție de specia de fungi dar și de medicamente.

Potența fiecărui medicament din clasa azolilor este legată de afinitatea acestuia pentru enzima P450.

Toxicitatea selectivă a fiecărui compus depinde direct de specificul său pentru legarea mai ușoară la P450 fungic, decât la P450 de la mamifere. Imidazoli sunt mai puțin specifici decât triazolii și produc efecte secundare la animale, datorită inhibării enzimelor P450 care sunt responsabile de sinteza cortizolului și a hormonilor steroizi reproductivi.

Azolii pot scădea cantitatea de colesterol, cortizol, testosteron și pot interfera cu enzimele hepatice CYP450 care sunt implicate în metabolismul medicamentelor (Polak, 1990). Aceste medicamente pot inhiba de asemenea și transportorul de membrană cunoscut sub numele de glicoproteină P [12].

Interacțiunile cu metabolizarea medicamentelor

Inhibarea enzimelor P450 de la mamifere este responsabilă pentru interacțiunile de tip

medicamentos care au fost observate la administrarea antifungicelor azolice [12].

Atunci când sunt administrate concomitent antifungice azolice, cu alte medicamente care sunt metabolizate de aceste enzime, se ajunge la o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente sau la concentrații scăzute ale antifungicelor azolice.

Interacțiunile medicamentoase importante pentru medicina veterinară sunt rezumate în Tabelul 4.

Tabel 4
Interacțiuni medicamentoase ale antifungicele din clasa azolilor [12]

Medicamente / clase de medicamente	Efect
Medicamente care cresc pH gastric	Scăderea absorbției antifungicelor dependentă de pH (ketoconazol și itraconazol)
Digoxină	Creșterea concentrației plasmatice a digoxinului apare ca urmare a inhibiției P450, ceea ce poate duce la intoxicație cu digitalină
Benzodiazepine	Poate duce la potențarea efectului sedativ (Midazolam)
Glipizide	Creșterea concentrație poate duce la hipoglicemie
Antihistaminice generația a doua	Aritmii cardiace, tahicardie ventriculară (ca urmare a inhibării P450) (identificată la oameni)
Warfarină	Amplificarea efectelor anticoagulante și sângerări
Rifampicină Fenobarbital	Inducerea enzimei P450 care duce la scăderea concentrația antifungicelor

Ketoconazolul prezintă capacitatea cea mai mare de a inhiba enzimele P450 de la mamifere și, prin urmare, probabilitatea de apariție a interacțiunilor de tip medicament-medicament, urmat de itraconazol, voriconazol și fluconazol [12].

O altă metodă prin care antifungicele azolice pot interfera cu absorbția și farmacocinetica medicamentelor administrate concomitent este prin inhibarea pompelor de eflux de tip glicoproteină-P.

Aceste pompe de eflux se găsesc în intestin, unde limitează absorbția unor

substraturi, precum și în ficat, rinichi, ochi și SNC [12].

Capacitatea cea mai mare de a inhiba glicoproteina-P a fost observată la itraconazol, urmată de ketoconazol și voriconazol (Wang și colab., 2002).

Fluconazolul are o interacțiune mică cu glicoproteina-P, ceea ce poate fi o explicație pentru puținele interacțiuni medicamentoase în comparație cu celelalte antifungice azolice (Yasuda și colab., 2002; Wang și colab., 2002) [12]. Toate antifungicele azolice pot fi teratogene, iar utilizarea lor trebuie evitată în gestație [15].

Imidazolicele: Ketoconazol

Ketoconazolul este un derivat imidazolic cu efecte fungicide și fungistatice asupra dermatofitelor, levurilor și unor fungi filamentoși care a devenit disponibil în 1979.

Ketoconazolul este cel mai vechi antifungic din clasa azolilor și rămâne singurul membru al clasei de imidazoli care este utilizat în prezent pentru tratamentul oral al infecțiilor sistemice [8, 10, 12].

Ketoconazolul este un compus extrem de lipofil, această proprietate duce la concentrații mari de ketoconazol în țesuturile grase și exudate purulente. Se prezintă ca o pulbere albă, insolubilă în apă, care se conservă la temperatura camerei, în containere bine închise.

Structura chimică este prezentată în Figura 4. Rezultatele utilizării cu succes în medicina veterinară au fost publicate la scurt timp după aceea (Legendre și colab., 1982; Medleau și colab., 1985) [9, 12].

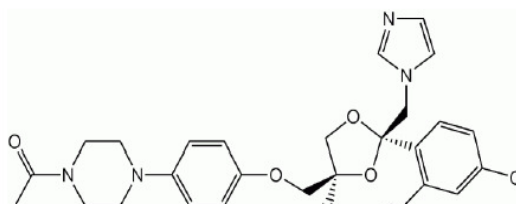


Figura 4. Structura chimică a ketoconazolului [9]

Spectrul de activitate

Ketoconazolul prezintă un spectru de acțiune larg, comparativ cu cel al

amfotericinei B fiind un produs eficient asupra levurilor și a fungilor dimorfici, și cu un avantaj major pentru că acționează asupra dermatofitelor, a unor protozoare și chiar a unor bacterii Gram pozitive [4, 12].

Acesta prezintă activitate antifungică crescută asupra speciilor de *Candida*, *Malassezia pachydermatis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, precum și majoritatea dermatofitelor din genul *Microsporum spp*, *Trichophyton spp.* și *Epidermophyton floccosum* cu valori MIC mai mici de 0,5 μg / ml [4, 9, 12, 15].

Este mai puțin eficient împotriva *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii* și *Aspergillus spp.*, cu valori MIC care variază de la 6 la > 100 μg / ml (Hume și Kerkerling, 1983) [12].

In vitro, ketoconazolul este eficient și asupra *Staphylococcus aureus* și *S. epidermidis*, *Nocardia*, enterococi, herpes simplex tipul 1 și 2 [9].

Farmacocinetică

Ketoconazolul este relativ insolubil, cu excepția unui mediu acid, astfel nu este absorbit pe cale orală decât dacă există secreție acidă, cum ar fi după hranire.

Biodisponibilitatea este foarte variabilă (între 4 și 89 %) și poate avea implicații clinice semnificative în ceea ce privește atât toxicitatea, cât și efectul terapeutic (mai ales în tratamentele de lungă durată) [8, 9, 12, 15].

Ketoconazolul se leagă puternic de proteinele plasmatiche (> 98%), prin urmare nu atinge concentrații terapeutice în lichidul cefalorahidian, seminal sau ocular, dar se găsește în cantități apreciabile în lapte.

Vârful concentrației plasmatică se atinge în una până la patru ore de la administrare [12].

După administrare s-au observat niveluri mari de ketoconazol în ficat, hipofiză, glandele suprarenale, ușor mai scăzute în rinichi, pulmoni, vezică urinară, măduva osoasă și miocard.

Absorbția transcutanată a ketoconazolului este neglijabilă, prezența în plasmă nefiind decelabilă nici după utilizarea îndelungată.

Prin administrare sistemică acesta se distribuie pe întreaga piele și țesutul subcutanat, fiind astfel eficient în tratamentul infecțiilor fungice cutanate superficiale și sistemice [9, 12].

Deoarece ketoconazolul este solubil doar în medii apoase acide (pH<3), substanțele cu efect alcalinizant gastric (de exemplu, antiacide, blocante H₂ și inhibitori ai pompei de protoni) sau boli care duc la achlorhidrie vor reduce solubilitatea și absorbția orală.

Din cauza lipsei de aciditate gastrică consistentă, ketoconazolul este slab absorbit la cai. Când ketoconazolul a fost administrat în doză de 30 mg / kg la caii cu siropul de porumb acesta nu a fost detectat în ser, în schimb când a fost administrat cu acid clorhidric 0,2 N intragastric absorbția orală a crescut, dar disponibilitatea sistemică a fost de doar 23%, cu concentrații plasmatică maxime de 3,76 μg / ml (Prades și colab., 1989) [12].

Ketoconazolul este metabolizat în ficat prin dezalchilare oxidativă și hidroxilare aromatică în câțiva metaboliți inactivi, care sunt eliminați prin bilă și excretați odată cu materiile fecale. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 2-2,7 ore la câini [4, 9, 12].

Utilizare practică

La oameni, ketoconazolul a fost înlocuit în terapie cu unele medicamente antifungice triazolice (Itraconazol), iar în unele țări nu se mai comercializează

Dar în medicina veterinară datorită unei eficiențe terapeutice crescute, toxicității reduse, a costului mic comparativ cu alți agenți antifungici, dar și a unei căi de administrare ușoară ketoconazolul este un antifungic destul de utilizat [9, 12, 15].

În dermatofitoză la pisici se poate administra în doză de 10 mg / kg / zi (Medleau și Chalmers, 1992). În candidoză,

se recomandă doza de 10 mg / kg / zi timp de 6–8 săptămâni.

La câine în tratamentul blastomicozei, histoplasmozei, criptococcozei și coccidiomicozei doza este de 10-20 mg / kg la fiecare 12 ore. Ketoconazolul poate fi eficient și în tratarea criptococcozei nazale la câine în doză de 10 mg / kg / zi (Noxon și colab., 1986). Pentru dermatita produsă de *Malassezia* la câine se recomandă doze de 5-10 mg / kg / zi (Hill și colab., 1995) [12].

Durata tratamentului este extrem de variabilă, o perioadă de patru-șase săptămâni fiind minimă în majoritatea cazurilor. În cazurile de blastomicoză timpul este de cel puțin 2 luni, până la 6 luni.

În caz de criptococoză la pisici se poate folosi o doză de 10-15 mg / kg / zi (Pentlarge și Martin, 1986; Legendre și colab., 1982; Medleau și colab., 1985).

Deoarece sterilizarea completă a organismului de agenții fungici este dificilă de multe ori apar recidive, din acest motiv, tratamentul ar trebui să se continue după ce semnele clinice s-au remis.

Ketoconazolul nu este absorbit bine la cai și nu este recomandat [12].

Produse comerciale disponibile: ketoconazol comprimate de 200 mg, denumire comercială Nizoral® sau șampon cu 2% ketoconazol [9, 12].

Interacțiunile medicamentoase

Administrarea de antiacide, blocante H₂ (cimetidină, ranitidină), inhibitori de pompe protonice, care cresc pH-ul gastric pot inhiba absorbția ketoconazolului.

Este recomandat ca aceste substanțe să fie administrate la 2 ore după ketoconazol [12].

Nivelul plasmatic al ketoconazolului poate fi redus atunci când este administrat concomitent cu rifampicina sau izoniazida.

Administrarea concomitentă a ciclosporinei duce la creșterea concentrației serice a acesteia, astfel s-a folosit administrarea de ketoconazol concomitent cu ciclosporină pentru tratamentul bolilor imune pentru a reduce doza de ciclosporină

cu până la 75% și a reduce costul terapiei ciclosporinei cu 58% (Dahlinger și colab., 1998) [12].

Ketoconazolul poate extinde durata de acțiune a metilprednisolonului, prin mărirea biodisponibilității sale [12].

Ketoconazolul inhibă sinteza hormonilor steroizi (prin inhibarea enzimelor citocromului P450), în special cea a cortizolului și testosteronului.

Deși acesta poate fi un efect secundar al terapiei, a fost folosit pentru gestionarea temporară a hiperadrenocorticismului la câini (Bruyette și Feldman, 1988; Feldman și colab., 1990) și ca tratament antiandrogenic. Inhibarea sintezei de steroizi este un efect temporar care persistă numai în timpul administrării ketoconazolului (de exemplu, până la 8 ore) [12]. Un studiu retrospectiv recent a arătat că administrarea ketoconazolului a îmbunătățit semnele clinice de hiperadrenocorticism la 90% dintre câinii tratați, iar 69% dintre câini au avut concentrații de cortizol în limite normale în urma stimulării hormonului adrenocorticotrop (ACTH) (Lien și Huang, 2008).

Câinii din studiul respectiv au fost tratați pentru tot restul vieții, cu un timp de supraviețuire în medie de 25 de luni după diagnostic [12].

Efecte adverse

Cele mai frecvente reacții adverse sunt anorexia și vomă și pot necesita încetarea terapiei. De obicei, aceste reacții sunt legate de doză și pot fi diminuate fie prin scăderea dozei, fie împărțind doza totală în doze mai mici și administrată o dată cu alimente [12].

În terapii îndelungate s-au observat prurit, alopecie, uscarea blănii, precum și pierderea în greutate (Greene, 1990).

De asemenea sunt de așteptat creșteri ușoare până la moderate ale enzimelor hepatice, însoțite sau nu de leziuni hepatice. Toxicitatea hepatică se manifestă prin colangio-hepatite (datorită colestazei), creșterea nivelului transaminazelor, uneori hepatite toxice grave. Comparativ cu câinii,

pisicile sunt mai susceptibile de a dezvolta hepatotoxicitate [12].

Trombocitopenia este un alt efect advers care poate fi întâlnit în cazul administrării de ketoconazol.

De asemenea, ketoconazolul poate induce temporar tulburarea sintezei hormonilor steroizi (androgeni și glucocorticoizi), cu tulburări de dinamică sexuală la masculi, ginecomastie, scăderea nivelului testosteronului seric [9].

Triazolii: Fluconazolul

Fluconazolul este un triazol sintetic, care din punct de vedere fizico-chimic este o pulbere albă, cristalină, solubilă în apă și în alcool, iar temperatura de conservare este între 5 – 30°C [10].

Structura chimică este prezentată în Fig. 5.

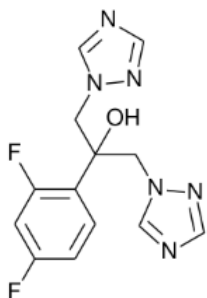


Figura 5. Structura chimică a fluconazolului [9]

Fluconazolul a înlocuit ketoconazolul în protocolul terapeutic a unor micoze ale animalelor mici sau păsări.

Grupul triazolilor au o rezistență crescută la atacul metabolic, o potență *in vivo* de 100 de ori mai mare decât a ketoconazolului și o solubilitate apoasă semnificativă (8 mg / ml) (Richardson și colab., 1990).

Datorită acestor proprietăți, acest compus antifungic are o eficacitate bună, iar proprietățile farmacocinetice sunt îmbunătățite față de alte medicamente antifungice azolice, cum ar fi ketoconazolul sau itraconazolul [12].

Fluconazolul este un agent antifungic utilizat pe scară largă, în ciuda faptului că nu

este un antifungic puternic, după cum arată testarea sensibilității *in vitro*, este totuși remarcabil de eficient împotriva unei varietăți de agenți antifungici. Acest lucru este datorat în mare parte proprietăților sale farmacocinetice.

Spre deosebire de toate celelalte azole disponibile comercial, fluconazolul este solubil în apă, legarea la albuminele serice este foarte scăzută (10-12%) la majoritatea speciilor de animale, și prin urmare, se distribuie în întreg corpul și în majoritatea fluidelor corporale. Aceste proprietăți au fost confirmate la pisici, câini și cai [8].

Spectrul de activitate

Fluconazolul acționează fungistatic asupra speciilor de *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Malassezia spp.* și *Blastomyces*. Spectrul de acțiune nu include fungii filamentoși din genul *Aspergillus* [9, 12].

Din grupa azolilor fluconazolul are spectrul de activitate cel mai restrâns.

Sunt situații când itraconazolul este de preferat în schimbul fluconazolului pentru tratamentul histoplasmozei, blastomicozei, sporotricozei și dermatofitozei, cu toate că fluconazolul a fost utilizat cu succes în terapia coccidiomicozei, blastomicozei și malaseziozei la câini [15].

Farmacocinetica

Fluconazolul prezintă o solubilitate diferită față de ketoconazol și itraconazol și este absorbit bine indiferent de circumstanțe. În acest caz hrănirea sau formularea medicamentului (lichid/tableta) nu afectează absorbția, biodisponibilitatea nefiind influențată de acestea.

Solubilitatea fluconazolului determină absorbția sa rapidă și aproape completă (90%) din tubul digestiv, după administrare orală [9, 12].

Vârful concentrației plasmatică este atins la 1-4 ore după administrare unei doze pe cale orală. Un alt aspect important este faptul că spre deosebire de alte antifungice

azolice, fluconazolul este legat în o mică măsură de proteine.

Humphrey și colab. (1985) susțin că legarea de albuminele serice este cuprinsă între 10-12% la concentrații de 0,1-1 $\mu\text{g} / \text{ml}$ la șoareci, șobolani, câini și oameni [9, 12].

Greutatea moleculară scăzută, hidrosolubilitatea și fracția nelegată mare permit o distribuție cu ușurință în întregul corp, inclusiv în spații în care în mod obișnuit nu permit pătrunderea medicamentelor.

Astfel, se găsesc concentrații de medicamente similare în salivă, spută, piele, unghii, țesut vaginal și secreții similare cu concentrațiile plasmatică [9, 12].

Un avantaj al fluconazolului față de alți agenți antifungici este reprezentat de abilitatea sa de a penetra bariera hemato-encefalică, atât în prezența, cât și în absența meningitei micotice.

Fluconazolul este eliminat în principal pe cale renală fiind excretat prin urină într-o formă activă, prin urmare, poate fi unul dintre puținele antifungice utile pentru tratarea cistitei fungice.

Timpul de înjumătățire este de aproximativ 14 ore la câini, 13-25 ore la pisici (Vaden și colab., 1997; Craig și colab., 1994), 38 ore la cai (Latimer și colab., 2001) și 22-30 de ore la om [12].

Pacienții cu funcție renală normală au fost comparați cu cei cu insuficiență renală severă, astfel timpul de înjumătățire a fluconazolului aproape se triplează (de la 30,1 ore la 84,5 ore) (Dudley, 1990).

La astfel de pacienți se recomandă doze reduse, precum și intervalele de dozare prelungite [12].

Utilizare practică

În medicina veterinară fluconazolul este recomandat pentru tratamentul micozelor sistemice cum ar fi meningita criptococică, blastomicoza și histoplasmoza. Poate fi indicat și în tratamentul candidozei sau ciptococozei superficiale. Protocolul terapeutic cu acest antifungic este

recomandat și în micozele ce apar la pacienții imunodeficienți sau la cei cu boli generale grave [9].

La animalele de companie fluconazolul este cel mai adesea utilizat pentru tratamentul dermatofitoilor.

Cu toate că nu este la fel de activ asupra *Aspergillus* sau *Penicillium* ca și alți azoli, acesta a fost utilizat și în tratarea aspergilozei nazale canine.

Într-un studiu în care zece câini cu aspergiloză au fost tratați pe cale orală cu o doză cuprinsă între 2,5–5 $\text{mg} / \text{kg} / \text{zi}$ fluconazol, timp de 8 săptămâni, la 2-4 săptămâni de la administrare șase dintre ei s-au vindecat, activitatea fosfatazei alcaline și a transaminazelor a rămas în intervalul normal pe toată perioada tratamentului și nu au fost observate reacții adverse (Sharp, 1991) [12].

Doza de fluconazol recomandată la câine este de 10-12 $\text{mg} / \text{kg} / \text{zi}$.

Fluconazolul prezintă cel puțin aceeași eficacitate precum ketoconazolul pentru tratamentul câinilor cu dermatită produsă de *Malassezia* (Sickafoose și colab., 2010) [12].

La pisicile cu criptococcoză sistemică studiile clinice au arătat o eficiență de la o doză de 100 $\text{mg} / \text{pisică} / \text{zi}$ în una sau două doze divizate, astfel o doză reprezintă un comprimat de 50 mg pe pisică, o dată pe zi, sau de două ori pe zi pentru cazurile refractare.

Alte doze raportate sunt cuprinse între 2,5 și 5 mg / kg o dată pe zi (Hill și colab., 1995). Studiile farmacocinetice susțin o doză de 50 $\text{mg} / \text{pisică}$ pe zi pentru criptococcoza nazală sau cutanată (Vaden și colab., 1997) [12].

Se consideră că absorbția orală la cai este de 100% (Latimer și colab., 2001). Un regim de dozare ce conține o doză de încărcare de 14 mg / kg oral, urmat de 5 mg / kg la 24 h a fost necesar la cai pentru a produce concentrații suficiente în plasmă și țesuturi.

Această doză a fost eficientă în tratarea meningitei criptococice și a nevritei optice

(Hart și colab., 2008), a leziunilor nazale produse de *Conidiobolus* spp. la caii adulți (Taintor și colab., 2004), precum și în candidoza diseminată la mânzi (Reilly și Palmer, 1994) [12].

Fluconazol este disponibil sub formă de tablete, suspensie orală și sub formă de soluție injectabilă intravenoasă.

Fluconazolul sub formă de comprimate orale cu 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg cu denumirea comercială de Diflucan®.

Fluconazolul pulbere pentru suspensie orală, în concentrație de 10 mg/ml și Fluconazol soluție injectabilă: 2 mg/ml fl. x100 sau 200ml [12, 15].

Interacțiunile medicamentoase

Interacțiunile medicamentoase sunt mai rar raportate în cazul fluconazolului decât al altor antifungice azolice. S-a observat că fluconazolul crește semnificativ concentrațiile de ciclosporină.

De asemenea fluconazolul prelungeste semnificativ timpul de anestezie la cai în care inducția s-a făcut cu midazolam (Kerin și colab., 2014). Comparativ cu ketoconazolul, există puține dovezi ale inhibiției biosintezei steroidiene (Shaw și colab., 1987) la pacienții umani sau la animale (VanCauteren și colab., 1987b) [12].

Administrarea concomitentă de fluconazol și amfotericină B la șoareci infectați, cu imunitate normală sau imunocompromiși, determină potențarea ușoară a efectului antifungic în infecții sistemice cu *C. albicans*, nu determină nicio interacțiune în cazul infecției intracraniene cu *Cryptococcus neoformans* și antagonizarea acțiunii celor două medicamente în infecția sistemică cu *A. fumigatus* [9].

Efecte adverse

Fluconazolul este în general bine tolerat, fiind raportate reacții adverse ușoare în 5-30% din cazuri. Sistemul digestiv a fost cel mai frecvent implicat în cazurile de efecte adverse, urmat de SNC și piele. S-au

observat creșteri ale enzimelor hepatice la animale mici și cai, uneori necesitând încetarea tratamentului. La oameni au fost raportate modificări hematologice reprezentate de anemie, leucopenie, neutropenie și trombocitopenie. În studiile de toxicitate subacută la câine, cea mai mare doză testată (30 mg/kgc) a determinat creșteri ușoare ale greutății hepatice, ale grăsimilor hepatice și ale activității transaminazelor.

Deși nu există cazuri confirmate de reacții de tip teratogen sau cancerigen, utilizarea la animale gestante nu este recomandată, cu toate acestea, a fost utilizat cu succes, fără efecte adverse observate asupra fătului, la cai în a șaptea și a zecea lună de gestație (Taintor și colab., 2004) [12].

Triazolii: Itraconazol

Itraconazolul este un agent antifungic triazolic înrudit cu fluconazolul, obținut prin sinteză, acesta este o bază slabă (pKa = 3,7), cu caracter foarte lipofil (logP = 5,66) și este practic insolubil în apă [9, 12] Structura chimică este prezentată în Figura 6.

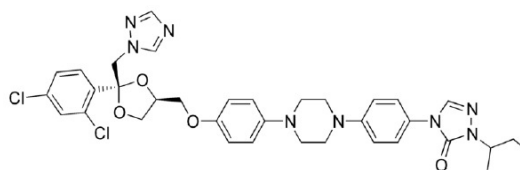


Figura 6. Structură chimică a itraconazolului [9]

Itraconazolul a fost sintetizat în 1980, acesta fiind aprobat pentru comercializare în anul 1992 în Statele Unite.

Dintre mai mulți compuși triazolici examinați, itraconazolul a fost selectat pentru o dezvoltare clinică ulterioară datorită mai multor criterii:

- (i) potență in vivo și in vitro de 5-100 de ori mai bună decât ketoconazolul,
- (ii) eficiență împotriva *Aspergillus* spp.,
- (iii) activitate împotriva criptococozei meningeale la animalelor,

(iv) mai puține efecte adverse în comparație cu ketoconazolul și

(v) farmacocinetică favorabilă (Cauwenbergh et al., 1987) [12].

Există disponibile mai multe formulări diferite, dintre care formularea intravenoasă a fost rar folosită în medicina veterinară datorită costurilor, precum și a instabilității după reconstituire, ca urmare a fost retrasă.

Pe lângă aceasta cele mai folosite sunt capsulele orale, care au fost primele formulări comercializate și sunt încă utilizate frecvent și suspensiile orale [12, 15].

Itraconazolul este activ împotriva ciupercilor filamentoase și dimorfice, iar majoritatea Zigomicetelor (*Mucor* și *Rhizopus*) sunt rezistente.

Avantajele sale majore față de fluconazol sunt activitatea împotriva majorității tulpinilor de *Aspergillus* și a unor subtipuri de *Candida* rezistente la fluconazol, inclusiv *C. glabrata* și *C. krusei* [8].

Spectru de activitate

Itraconazolul este unul dintre cele mai utilizate antifungice din clasa azolilor, în medicina veterinară. Spectrul de activitate al itraconazolului este foarte larg și include marea majoritate a speciilor de fungi cu importanță clinică în medicina veterinară: *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, dermatofiti: *Microsporum*, *Trichophyton*, *Malassezia*, *Sporothrix*, *Pythium*, de asemenea prezintă o activitate redusă asupra *Fusarium spp* [10, 12].

Farmacocinetică

Principala cale de administrare a itraconazolului este calea orală, absorbția sa este dependentă de pH-ul gastric și prezența alimentelor.

Absorbția itraconazolului este crescută în mediul acid și când se administrează o dată cu alimentele și este mai puțin variabilă decât absorbția ketoconazolului.

Biodisponibilitatea poate crește de la 40% când se administrează într-o mese, până la 99,8%, când se administrează cu alimentele (VanCauteren și colab., 1987a), cu excepția cailor.

Absorbția soluției orale este în mod constant mai bună decât absorbția formulării capsulelor, indiferent de hrănire [12, 15].

Datorită solubilității scăzute a itraconazolului, formulările disponibile comercial includ agenți de intensificare a solubilității, fără aceste formulări specializate, absorbția devine neglijabilă [12].

Itraconazolul se leagă puternic de proteine (95% de albumine și 5% de globulele roșii) (Heykants și colab., 1987), totuși datorită caracterului lipofil și a unei afinități și mai mari pentru proteinele tisulare, acesta este distribuit masiv în tot corpul.

Raporturile de concentrație între țesut și plasmă variază de la 1: 1 în creier, 8: 1 în cheratină până la 25: 1 în țesutul gras.

Cele mai mari niveluri ale concentrației tisulare sunt întâlnite în ficat și corticosuprarenală. În schimb, nivelul atins în fluidele organismului (lichid cefalorahidian, urină și salivă) este redus, reprezentând aproximativ 10% din cel seric [4, 9, 12].

Itraconazolul este metabolizat la nivel hepatic, cu mai puțin de 1% din medicament sub formă activă, și aproximativ 35% din medicament devenind inactiv (ca mai mult de 10 metaboliți) și excretat prin urină.

Restul produsului este eliminat prin bilă, care reprezintă calea predominantă de eliminare a itraconazolului.

Deoarece stabilitatea metabolică a triazolilor este mai crescută, comparativ cu derivații de imidazol, și timpul de înjumătățire la itraconazol este mai lung (17-25 ore) decât al ketoconazolului (8 ore) la om [12].

Timpul de înjumătățire la câine este cuprins între 8-12 ore după unii autori (VanCauteren și colab., 1987a) și 44-58 ore după alții (Heykants și colab., 1987).

Concentrațiile terapeutice se mențin mult mai mult în țesuturi decât în plasmă.

De exemplu, itraconazolul poate fi detectat timp de 4 zile în epiteliul vaginal și timp de 4 săptămâni la nivelul pielii și unghiilor după întreruperea terapiei.

Enzimele de metabolizare pot fi saturate producând neliniaritate în eliminare. În plus, dozarea repetată poate produce o scădere dependentă de timp a clearance-ului și o acumulare (Templeton et al., 2008) [9, 12].

Utilizare practică

Itraconazolul este unul dintre agenții antifungici administrați cel mai frecvent la animalele de companie.

Este indicat în terapia micozelor sistemice - aspergiloză, meningită criptococcică, blastomicoză și histoplasmoză, dar și a celor cutaneo-mucoase - candidoze și dermatofitoze.

Comparativ cu ketoconazolul, acesta nu are efecte endocrine și este mai bine tolerat.

De asemenea itraconazolul a fost utilizat în terapia leishmaniozei cutanate, deoarece *Leishmania* prezintă concentrații mari de ergosterol în peretele celular [9, 12].

Produsele de uz uman utilizabile în medicina veterinară sunt itraconazol capsule orale x 100 mg și soluție orală de 10 mg/ml [9].

Dozele de itraconazol la pisici variază de la 5-10 mg / kg o dată pe zi, pe cale orală timp de cel puțin 56 de zile, până la 10 mg / kg o dată pe zi timp de 28 de zile, urmată de o perioadă de terapie de 1 săptămână, cu o săptămână pauză.

De asemenea, sunt folosite doze de 1,5 până la 3 mg / kg o dată pe zi pentru cicluri de 15 zile. Un protocol mai recent studiat include administrarea de capsule de 100 mg/ pisică în fiecare zi, până la 8 săptămâni.

Acest protocol a dus la concentrații plasmatice medii (> 0,5 μg / ml) în decurs de 3 săptămâni, două dintre cele zece pisici luate în studiu au prezentat efecte adverse reversibile (Middleton și colab., 2016) [12].

Pentru soluția orală de 10 mg/ml se recomandă o doză zilnică de 5 mg/kg timp de trei săptămâni, iar după fiecare săptămână se recomandă pauză o săptămână [12].

La câini, itraconazolul a fost studiat cel mai mult în tratamentul blastomicozei (Legendre și colab., 1996), astfel într-un studiu efectuat pe 112 câini, doza de 5 mg / kg/zi a fost la fel de eficientă ca doza de 10 mg/kg/zi, cu o perioadă de tratament de 60 de zile, 54% dintre câini au fost vindecați. Itraconazolul a fost utilizat pentru protocolul terapeutic al blastomicozei oculare și sistemice la câini, la o doză de 5 mg / kg de două ori pe zi, timp de 60 de zile, un procent de 76% din câini cu afecțiuni oculare profunde, altele decât nevrita optică s-au vindecat, și un procent de 18%, respectiv 13% afecțiuni oculare cu uveită anterioară sau, endoftalmită s-au recuperat (Brooks și colab., 1992) [12].

În terapia dermatitei și otitei producă de *Malassezia* spp., doza de itraconazol de 5 mg/kg, administrată oral, cu repetare la 24 h, timp de 2 zile consecutiv/săptămână, timp de 3 săptămâni s-a dovedit a fi la fel de eficace ca o doză de 5 mg/kg, administrată oral, cu repetare la 24 h, dar timp de 21 de zile consecutive de tratament (Pinchbeck și colab., 2002) [12].

Itraconazolul a fost utilizat cu succes atât în prevenirea, cât și în tratamentul aspergilozei la păsările de colivie [12].

Itraconazolul este eficient la cai în tratamentul rinitei, a osteomielitei și în afecțiunile pungilor guturale de natură micotică. (Korenek et al., 1994; Foley și Legendre, 1992; Davis și Legendre, 1994). De asemenea se indică la cal în tratamentul sporotrichozei și osteomielitei produsă de *Coccidioides*.

Se consideră că o doză de 5 mg / kg pentru soluția orală, cu repetare la 24 h va produce niveluri adecvate în sânge și țesuturi pentru un tratament cu succes (Davis et al., 2005).

Cu toate acestea, utilizarea lichidului oral va necesita volume mari, cel mai probabil necesită administrare intragastrică la cai, iar medicamentul este foarte scump. Capsulele orale au o biodisponibilitate mai mică și se recomandă doze mai mari sau intervale de dozare mai frecvente [9, 12].

Efecte adverse

La câine, toxicitatea hepatică reprezintă cel mai întâlnit efect advers. Aproximativ 10% dintre câinii tratați cu 10 mg/kg/zi au dezvoltat o hepatotoxicitate temporară. Au fost raportate și alte efecte cum ar fi leziuni ulcerative la nivelul pielii și edemul membrelor. La pisică, au fost raportate cazuri de anorexie, pierdere în greutate, vomă, hepatotoxicitate [9].

Itraconazolul este de până la 125 de ori mai selectiv pentru sistemele P450 fungice, decât pentru enzimele hepatice mamifere, în anumite preparate testate in vitro (Vanden Bossche, 1987).

De asemenea, in vivo, nu inhibă sistemele P450 de la nivelul gonadelor, suprarenalelor sau ficatului (Vanden Bossche și colab., 1990).

În studiile clinice, o doză de 100 mg de itraconazol administrat la om în fiecare zi, timp de 30 de zile nu a avut efect asupra nivelului seric de testosteron sau cortizol (DeCoster și colab., 1987).

În mod similar, nu au existat modificări ale concentrațiilor de testosteron și cortizol la șobolani sau câini, care au primit itraconazol zilnic, timp de cel puțin o lună [12].



Figura 7. Structura chimică a fluconazolului (stânga) și voriconazolului (dreapta)

Administrarea cronică de itraconazol la câine (2, 5, 10 sau 40 mg/kg zilnic timp de 3

luni) nu a determinat modificări semnificative ale ratei mortalității, comportamentului, aspectului, consumului alimentar, greutății corporale, valorilor

hematologice, biochimiei sanguine sau a urinei (VanCauteren și colab., 1987b) [12].

La doza de 10 mg/kg nu prezintă activitate teratogenă, totuși la doze de 40 - 160 mg/kg la șobolani s-a observat toxicitate maternală, toxicitate embrionară și teratogenitate, prin urmare, utilizarea la animalele gestante nu este recomandată [12].

Triazolii: Structuri moderne

O generație nouă de triazoli este reprezentată de voriconazol și posaconazol care au o activitate îmbunătățită față de *Aspergillus* spp., fiind active și în tratamentul aspergilozei sistemice determinate de *Aspergillus terreus* [9].

Voriconazolul

Unul dintre cei mai noi reprezentanți al triazolilor, voriconazolul din punct de vedere fizico-chimic insolubil în apă, formularea pentru administrarea intravenoasă conținând voriconazol cu sulfobutilet-β-ciclodextrină pentru solubilizare, iar structura chimică este similară cu cea a fluconazolului (Figura 7).

Substituirea cu un inel fluoropirimidinic și suplimentarea unei grupe metil crește spectrul de activitate și potența, precum și activitatea fungicidă împotriva unor specii de fungi, inclusiv *Aspergillus* și *Fusarium* spp.

Este mai lipofil decât fluconazolul, mai solubil în apă decât itraconazolul sau ketoconazolul, și cu o legare intermediară la proteine, proprietăți ce permit o excelentă biodisponibilitate orală și distribuție în țesuturi [1, 9, 12].

Într-un studiu realizat în 2003, voriconazolul a inhibat mai mult de 95% din speciile de *Aspergillus* cu o concentrație mai mică sau egală cu 1 μg / ml (Diekmaet al., 2003).

Farmacocinetica

Voriconazolul este moderat lipofilic și are o bună biodisponibilitate orală, iar procentul de legare cu proteinele plasmatică este de aproximativ 50%.

Farmacocinetica voriconazolului a fost investigată la câini, pisici, cai și păsări, iar aceasta variază interspeci.

Studiile la câini au arătat o absorbție rapidă și completă a medicamentului după administrarea orală (Roffey et al., 2003), timpul de înjumătățire este scurt (aproximativ 3-4 ore) [9, 12].

În studiile efectuate Vishkautsan și colab. (2016), timpul de înjumătățire a fost mult mai lung la pisici decât la câini.

Astfel, timpul de înjumătățire după administrarea intravenoasă a fost de 12,4 ore, dar după administrarea orală a 4-6 mg / kg, timpul de înjumătățire a fost de 43 de ore ($\pm 9,02$) [9, 12].

În studiile realizate la eqvine, voriconazolul a avut o absorbție orală excelentă (95% și 100%) și un timp de înjumătățire moderat (8-13 ore), după administrarea orală.

Doza orală folosită în studiul de Davis și colab. (2005) a fost de 4 mg / kg și a produs concentrații plasmatică mai mari decât cele necesare pentru tratamentul celor mai comune micoze, cu excepția celor produse de *Fusarium* spp. Colitz și colab. (2007) a administrat la cal o doză de 3 mg / kg, oral de două ori pe zi și a produs concentrații peste nivelul minim necesar pentru un tratament eficient [12].

La cai, voriconazolul are o bună distribuție în umoarea apoasă, LCR, lichidul peritoneal, lichidul sinovial, urină și în filmul lacrimal. Concentrațiile din plasmă, țesuturi și alte fluide depășesc concentrația minimă recomandată pentru succesul terapeutic (Goodwin și Drew, 2008) [12].

La câine, voriconazolul este metabolizat în ficat, iar metaboliții rezultați sunt eliminați prin fecale și urină, un procent redus (5%) din doza totală unică administrată este

eliminată nemodificată prin urină cu un timp de înjumătățire de 4,5 ore.

La o doză unică de 6 mg/kg administrată oral, concentrațiile plasmatică de voriconazol se mențin timp de 24 de ore peste concentrațiile minime fungicide necesare în tratamentul micozelor produse de specii de *Aspergillus* [9].

Spectrul de activitate

Voriconazolul prezintă un spectru larg de activitate împotriva celor mai comuni fungi patogeni, precum *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Paecilomyces* spp., *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp., *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, și nu este activ asupra *Sporothrix* spp. sau zigomicete [9, 12].

Utilizare practică

Voriconazolul este disponibil sub formă de tablete, suspensie orală și soluție pentru administrare intravenoasă într-o bază cu sulfobutilet- β -ciclodextrină pentru solubilizare. La fel ca fluconazolul, are o biodisponibilitate orală excelentă, dar absorbția acestuia este redusă semnificativ în prezența alimentelor.

Voriconazolul a fost utilizat cu succes pentru a trata micoze sistemice la câine [15].

Voriconazolul a fost dezvoltat de compania Pfizer și aprobat pentru uz uman de către FDA în 2002. Acesta este comercializat sub formă de tablete de 50 mg și 200 mg și soluție pentru administrare intravenoasă [9].

Sunt disponibile studii cu privire la tratamentul infecțiilor fungice diverse, inclusiv granulomul feohifomicotic intracranian, asupra *Exophiala dermatitidis* la câini și aspergilozei pulmonare mănji (Bentley și colab., 2011; Murphy și colab., 2011; Hilton și colab., 2009) [12].

De asemenea, administrarea intracorneană a soluției de voriconazol 5% este eficientă în special în abcesul fungic stromal

și uveita secundară (Smith și colab., 2014). În acest moment, nu se recomandă utilizarea voriconazolului la pisici [12].

O doză de 12-18 mg / kg, administrată oral de două ori pe zi este suficientă pentru tratamentul unor infecții cu *Aspergillus* la păsări [12].

Efecte adverse

Voriconazolul este considerat a fi sigur pentru utilizare în doze repetate la cai, singurul efect advers raportat la această specie a fost la un singur cal care a prezentat prurit după administrarea acestuia.

Cu excepția poliuriei observate la păsări, medicamentul pare să fie sigur și la păsări. În studiile efectuate pe câini, folosind doze multiple, aceștia au prezentat tulburări gastrointestinale ușoare până la moderate (cu pierderea poftelor de mâncare și diaree) și creșteri ușoare ale enzimelor hepatice (Lemetayer și colab., 2015) [12].

O injecție intravenoasă de 10 mg / kg la câini duce la toxicitate acută severă. Pisicile par a fi cele mai sensibile la efectele adverse cauzate de administrarea voriconazolului. Au fost raportate efecte adverse la pisici la nivelul tractului gastrointestinal, globilor oculari și funcției neurologice (Quimby și colab., 2010; Smith și Hoffman, 2010; Vishkautsan și colab., 2016). De asemenea, inapetența, letargia și pierderea în greutate sunt frecvente. La mai multe pisici s-au observat ataxie și pareze posterioare care s-au rezolvat în urma retragerii acestor medicamente [12].

Unele studii mai descriu hepatotoxicitate și afectări în diferite grade ale glandelor suprarenale și rinichilor sau anemie [12].

Posaconazol

Posaconazolul reprezintă un nou derivat triazolic de sinteză, cu activitate extinsă și asupra agenților etiologici ai unor zigomicoze [9].

Posaconazolul este un analog de itraconazol, care a demonstrat o eficacitate bună pentru tratamentul mai multor micoze

profunde la animale, care include Aspergiloza și Mucormicoza la pisici, și Aspergiloza invazivă la câini. Structura chimică a posaconazolului este prezentată în Figura 8. [9, 12, 15].

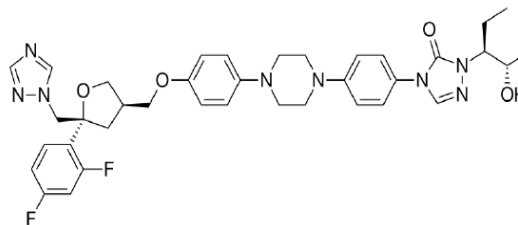


Figura 8. Structura chimică a posaconazolului [9]

Prezintă unele proprietăți chimice similare cu itraconazolul, iar farmacocinetica este asemănătoare cu cea a itraconazolului.

Absorbția este mai bună atunci când este co-administrat cu alimentele, iar rata de absorbție se reduce în terapia antiacidă. În cazul administrării unei doze orale de 10 mg/kg la câine, timpul de înjumătățire este de 7 ore iar biodisponibilitatea este de 27%, CMAX de 3,5μg/ml și TMAX de 3 ore. Posaconazolul este metabolizat inițial la nivel hepatic și inactivat prin glucurononconjugare la majoritatea speciilor, iar metabolizii rezultați se elimină în proporție de peste 70% prin fecale [9, 12].

Spectrul de activitate

Prezintă spectrul cel mai larg de activitate din clasa azolilor, fiind similar cu cel al voriconazolului, dar include și zigomicetele [15].

Este folosit în infecțiile produse de specii ale genului *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, zigomicete (*Mucor* și *Rhizopus*), feohifomicete și dermatofiti. Este posibilă rezistența încrucișată cu alți derivați azolici (fluconazol, itraconazol) în cazul unor tulpini de *C. albicans* și *Aspergillus fumigatus* [9, 12].

Utilizare practică

Posaconazolul se recomandă în cazurile de aspergiloză invazivă, fusarioză,

cromoblastomicoză și micetoame, coccidioidomicoză, candidoză digestivă, rezistente la alți azoli, sau în caz de intoleranță la aceste medicamente [9].

Posaconazolul este disponibil sub formă de suspensie orală care conține 40 mg / ml posaconazol și comprimate de 100 mg cu eliberare întârziată (Noxafil).

Doza la oameni este de 400 mg de două ori pe zi în timpul mesei, iar dacă nu se administrează cu o masă, se recomandă o doză de 200 mg de patru ori pe zi.

și în cazul itraconazolului, absorbția acestuia este facilitată de prezența concomitentă a alimentelor lipidice. Posaconazolul este de asemenea unul dintre ingredientele folosite la prepararea suspensiei otice cu denumirea comercială de Posatex.

Acest produs conține orbifloxacină, mometazonă (glucocorticoid) și 0,1% posaconazol, pentru tratamentul otitei externe la câinii, asociate cu *Malassezia pachydermatis* și bacterii [12, 15].

Nu s-au stabilit valori de doză pentru animale, dar au fost raportate cazuri cu privire la utilizarea sa la pisici, cu o doză de 5 mg / kg pe cale orală (vezi Tabelul 5), la fiecare 24 de ore, fără efecte adverse (Wray și colab., 2008). Doza recomandată pentru administrarea suspensiei orale la pisici este de 12-15 mg / kg o dată pe zi [12].

Tabel 5
Doze recomandate pentru principalele antifungice azolice [15]

Medicament	Doză (mg/kg)	Specie	Interval (h)	Cale de administrare
Ketoconazol	10-15	Câine	12	Oral
	5-10	Pisică		
Itraconazol	5	Câine, Pisică	12-24	Oral
Fluconazol	5-10	Câine	12-24	Oral
	50 mg/pisică	Pisică		
Voriconazol	4-5	Câine	12	Oral
Posaconazol	5-10	Câine	12-24	Oral
	5	Pisică		

Tabletele cu eliberare întârziată reprezintă o opțiune bună de tratament pentru câini.

Biodisponibilitatea este crescută și timpul de înjumătățire este prelungit (42 de ore) (Kendall și Papich, 2015). Regimul de dozare sugerat pentru comprimatele cu eliberare întârziată este de 5 mg / kg pe cale orală la fiecare două zile [12].

În studiile de toxicitate câinii au tolerat o doză de 30 mg/kg/zi timp de 1 an, fără semne clinice. La pisică efectele adverse sunt mai puțin frecvente la pisici în comparație cu voriconazolul [12, 15].

Totuși au fost descrise efecte adverse după administrarea la om, cum ar fi tulburări gastrointestinale precum nausea, vomă, diareea. La câine, administrarea pe cale orală a posaconazolului (doze de 3 mg/kg/zi) a determinat fosfolipidoze neuronale [9].

1.4. Alilaminele și tiocarbamatele

Alilaminele (naftifina și terbinafina) și tiocarbamatele (tolnaftatul), acționează prin inhibarea enzimei squalen epoxidază.

Primul reprezentant al alilaminelor, și anume naftifina, s-a dovedit a fi un antimicotic eficace în dermatomicoze (Stuz, 1988), aceasta fiind punctul de plecare pentru studiile asupra relațiilor structurale care au dus la dezvoltarea terbinafinei, o alilamină cu proprietăți antimicotice considerabil îmbunătățite (Stuz, 1988) [17].

Alilaminele, descoperite la mijlocul anilor '80 sunt o clasă de compuși sintetici care interferează cu biosinteza ergosterolului din membrana fungică, dar la o etapă anterioară a căii enzimatică în comparație cu azolii. Principalul compus al clasei, care a fost introdus pe piață în 1995 este terbinafina (Lamisil) [8].

Terbinafina

Terbinafina este un antimicotic cu activitate fungicidă, derivat sintetic de alilamină, din punct de vedere fizico-chimic este o pulbere albă, fină, cristalină, ușor solubilă în metanol, solubilă în alcool și puțin solubilă în apă, structura chimică este prezentată în Figura 9 [8, 9, 12].

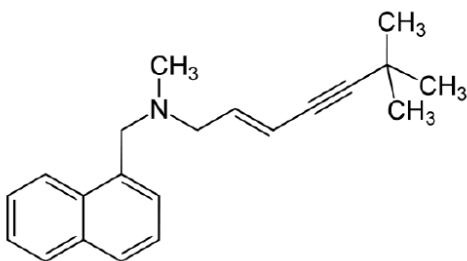


Figura 9. Structura chimică a terbinafinei [9]

Mecanism de acțiune

Terbinafina acționează prin inhibarea 2,3-squalen-epoxidazei din membrana celulei fungice, intervenind astfel în prima parte a sintezei de ergosterol, care este componenta esențială a membranei celulare fungice, având ca rezultat distrugerea celulei din cauza deficitului de ergosterol. Acumularea intracelulară de squalen și/sau blocarea sintezei chitinei fungului ar fi mecanismul prin care, probabil, se induce moartea celulei [2, 9, 12, 13].

Spectru de activitate

Terbinafină prezintă un spectru larg de acțiune, fiind activă împotriva levurilor și a unei game largi de dermatofiți.

Acționează fungicid asupra *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp. și a unor specii de *Aspergillus* (adesea excluzând *A. fumigatus*). De asemenea, este fungicid sau fungistatic împotriva *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida* spp. și *Malassezia* spp. La oameni, este considerat mai eficientă decât griseofulvina pentru tratarea dermatofitelor, cu mai puține recidive [8, 9, 12].

Farmacocinetică

Biodisponibilitatea orală la majoritatea speciilor de animale variază de la 31% la pisici (Wang și colab., 2012) la peste 46% la câine, până la peste 85% la șoareci (Jensen, 1989).

Timpul de înjumătățire după administrarea orală a unei doze de 20-30

mg/kg la pisici, câini și cai este de aproximativ 8 ore.

Biodisponibilitatea terbinafinei nu este afectată de alimente, iar aceasta se fixează puternic de proteinele plasmatică (99%) [9, 12].

Natura lipofilică a terbinafinei determină concentrații mari în țesuturi, cum ar fi stratul cornos al pielii și derm.

Este excretată în sebum atingând concentrații mari în foliculii piloși, piele și unghii.

La oameni, după 12 zile de terapie, concentrațiile din stratul cornos le depășesc pe cele în plasmă, iar concentrațiile de la nivelul pielii pot fi detectate la 24 de ore de la administrarea orală, dar concentrațiile maxime sunt atinse la 7 zile [8, 9, 12].

Prin biotransformare rezultă metaboliți fără acțiune antifungică, care sunt excretați în cea mai mare parte prin urină. Timpul de înjumătățire pentru eliminare este de 17 ore [4].

Utilizare practică

Administrarea orală este indicată în tratamentul infecțiilor fungice ale pielii și fanerelor la animale, produse de dermatofiți cum ar fi *Trichophyton* (ex. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*), *Microsporum canis* și *Epidermophyton floccosum*, în *Candida albicans* [9, 17].

Pentru dermatofiți, cele mai frecvente doze sunt de 30–35 mg / kg o dată pe zi la câini, iar pentru pisici doza de 30 mg/kg pe zi sau un sfert de comprimat pentru pisici mici, jumătate de comprimat pentru pisici de dimensiuni medii (125 mg) și un comprimat pentru pisici mari (250 mg), toate administrate o dată pe zi.

Tratamentul trebuie efectuat cel puțin 14 zile, dar poate fi prelungit la 60 de zile. (Moriello, 2004) [12].

Pentru tratamentul dermatitei produse de *Malassezia* la câini se administrează doza de 30 mg/kg administrat oral, sau 30 mg / kg de două ori pe săptămână, timp de cel puțin 3 săptămâni (Berger și colab., 2012) [12].

Asocierea tratamentului cu terbinafină, cu cel chirurgical a avut succes ca tratament adjuvant în infecția cu *Cryptococcus neoformans* la câini (Schmiedt și colab., 2012; Olsen și colab., 2012) [12].

Produsele de uz uman utilizabile în medicina veterinară sunt Lamisil comprimate cu 250 mg terbinafină și Lamisil cremă cu 1 % terbinafină [9, 12].

Efecte adverse

În cazul formulărilor orale, reacțiile adverse au fost raportate până la 17% dintre pacienți, iar cele mai frecvente reacții adverse sunt reprezentate de dureri abdominale, nausee, diaree, vomă și dispepsie.

Într-un studiu realizat la câinii tratați cu o doză de 30 mg / kg concentrațiile plasmatice ale ALT au fost ușor crescute la 4 din 10 câini, iar ALP a fost crescut la 2 din 10 câini.

Problemele gastro-intestinale, inclusiv voma, pot fi frecvente la pisici, iar dermatita și pruritul au fost frecvent raportate.

De asemenea, au fost raportate cazuri rare de discrazii sanguine, în special neutropenie, limfopenie, trombocitopenie și agranulocitoză după administrarea orală a terbinafinei [9, 12, 17].

Formulările topice sunt bine tolerate, în studiile clinice, reacțiile adverse au fost detectate doar la 2% din cazuri, cele mai frecvente reacții întâlnite au fost iritația pielii și urticaria [9].

Terbinafina nu se leagă de enzimele P450 la fel ca și alte medicamente antifungice, prin urmare, nu provoacă interacțiuni medicamentoase sau inhibarea sintezei de steroizi la animale.

Nu s-au observat efecte teratogene ale medicamentului la oameni [12].

Tolnaftatul

Tolnaftatul este un tiocarbamat sintetic utilizat ca agent antifungic, iar structura chimică este prezentată în Figura 10 [20].

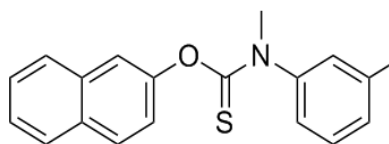


Figura 10. Structura chimică a tolnaftatului [20]

Utilizarea tolnaftatului este limitată la infecțiile produse de dermatofiti. Pentru testarea activității antifungice a tolnaftatului, folosind mediul Sabouraud, s-au găsit următoarele MIC (mg/L):

- *M. canis* (10–100 mg/L),
- *M. audouini* (1000 mg/L),
- *M. gypseum* (1000 mg/L),
- *T. mentagrophytes* (10 mg/L),
- *T. rubrum* (0,1 mg/L) și
- *T. verrucosum* (0,1 mg/L) (Thienpon și colab., 1975) [17].

În schimb pe mediul agar-dextroză-Sabouraud, MIC-uri au fost mult mai scăzute pentru

- *T. mentagrophytes* (0,05-0,2 mg/L),
- *T. rubrum* (0,006–0,39 mg/L) și
- *M. canis* (0,05– 0,39 mg/L) (Fukushiro și colab., 1992) [17].

Mecanismul de acțiune

Tolnaftatul, ca și terbinafina inhibă enzima squalen epoxidază. Enzima squalen epoxidază (produs al genei ERG1) este legată de membrana fungică și joacă un rol cheie în biosinteza ergosterolului de la acetat la steroli (Mercer, 1991; Ryder și colab., 1992; Vanden Bossche, 1995; Favre și Ryder, 1997). Astfel, blocarea acestei enzime are ca rezultat acumularea de squalen și o deficiență de ergosterol [1, 17].

1.5. Echinocandinele

Caspofungina

Din punct de vedere fizico-chimic caspofungina se prezintă ca o pulbere albă, compactă, solubilă în apă, este un lipopeptidic semisintetic izolat din culturi de

Glarea lozoyensis. Structura chimică este prezentată în Figura 11 [9].

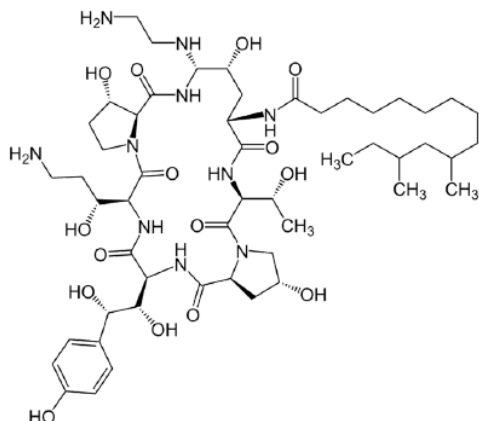


Figura 11. Structura chimică a caspofunginei [9]

Caspofungina, la fel ca toți membrii clasei echinocandinelor, este o polipeptidă ciclică cu lanț lung. Datorită structurii sale, aceasta nu este absorbită oral, fiind disponibilă doar sub formă injectabilă.

La om, caspofungina are un model de distribuție bun, este legată în mare măsură de albumină (97%), are un timp de înjumătățire plasmatică de 9 până la 11 ore și este metabolizată în ficat, dar nu prin sistemul citocromului P450 [8, 9, 15].

Spectru de activitate

Activitatea fungică a caspofunginei a fost demonstrată față de *Candida* spp. și *Aspergillus* spp.

În cazul *Aspergillus* spp. caspofungina induce liza și moartea capetelor hifelor și a punctelor de ramificație unde se produce creșterea și diviziunea celulară.

Caspofungina nu acționează asupra speciilor de levuri non-*Candida* și de fungi filamentoși non-*Aspergillus*, cum ar fi *Cryptococcus neoformans*.

Eficacitatea caspofunginei împotriva acestor patogeni fungici nu a fost stabilită [9, 15].

Utilizare practică

Produsul de uz uman care se poate utiliza în medicina veterinară este Cancidas, fl. x 50 mg sau 70 mg acetat de caspofungină pentru soluție perfuzabilă [13].

Este eficient pentru toate speciile de *Candida*, inclusiv cele rezistente la azoli, pentru toate speciile de *Aspergillus* (ca alternativă la terapia cu Amfotericină B), pentru *Pneumocystis carinii*, *Coccidioides* spp, *Alternaria* spp.

Caspofungina nu se folosește în tratamentul antifungic profilactic și nu are acțiune fungică asupra pe *Cryptococcus neoformans*, *Scedosporium* spp, *Fusarium* spp, *Trichosporon* spp, zygomicete [8, 9, 15].

Tratamentul cu caspofungina a indus remisia aspergilozei cutanate la câine, folosind o doză de 1 mg / kg în 250 ml NaCl 0,9% soluție perfuzabilă, administrată timp de 1 oră, cu repetare la 24 h [15].

Farmacocinetica

După administrarea intravenoasă, caspofungina se leagă în proporție mare de albumină (97%).

Eliminarea caspofunginei din plasmă este lentă, cu un clearance de 10- 12 ml/min. Concentrațiile plasmatice ale caspofunginei scad într-o manieră polifazică după perfuzia unei doze unice intravenoase, de 1 oră.

În primele 30 de ore de la administrare, excreția și biotransformarea caspofunginei sunt mici. O cantitate mică de caspofungină este excretată nemodificată prin urină (aproximativ 1,40% din doză) [9].

Caspofungina este în general bine tolerată, cele mai frecvente efecte adverse fiind febra, reacții asociate perfuziei, cefalee, nausea, creșteri ale transaminazelor hepatice și reacții de tip histaminic [8].

1.6. Alți agenți antifungici

Benzimidazolii: Tiabendazolul

Derivații de benzimidazoli au activitate antihelmintică și / sau antifungică, fiind eficienți la doze relativ mici împotriva unei game largi de fungi, cel mai important fiind tiabendazolul (Delp, 1995) [17].

Mecanismul de acțiune

Studiile biochimice, genetice și citologice indică un mecanism de acțiune al benzimidazolilor asupra ansamblului microtubulilor.

Microtubulii se găsesc în toate celulele eucariote, fiind o componentă a citoscheletului celular și a fusului mitotic. Microtubulii sunt astfel importanți pentru integritatea structurală a celulei și pentru diviziunea celulară.

Derivații de benzimidazol interferează cu asamblarea microtubulilor prin legarea la b-tubulină ceea ce duce la blocarea diviziunii celulare (Davidse și Flach, 1978; Burland și Gull, 1984; Hollomon și colab., 1998) [8].

Spectrul de activitate

Tiabendazolul este activ *in vitro* împotriva *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, dar mai puțin activ împotriva *A. fumigatus* și inactiv împotriva *Candida spp.*

Tiabendazolul este activ împotriva unor specii de *Fusarium spp.*, pentru care inhibarea completă a fost obținută la 1,5–5 mg/L (Hide și colab., 1992). Testele *in vitro* nu au arătat activitate împotriva lui *M. furfur* și *M. pachydermatis* (Lorenzini și colab., 1985) [8].

Antimetaboliții: Flucitozina

Flucitozina este un agent antifungic sintetic, disponibil ca preparat oral. Este un derivat fluorurat pirimidinic, care din punct de vedere fizic se prezintă ca o pulbere albă, cristalină, inodoră, moderat solubilă în apă și puțin solubilă în alcool.

Structura chimică este prezentată în Figura 12 [9, 12].

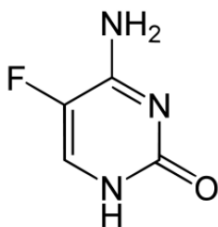


Figura 12. Structura chimică a flucitozinei [9]

Farmacocinetică

Flucitozina se administrează pe cale orală, și prezintă o absorbție rapidă și completă din tractul gastrointestinal. Disponibilitatea flucitozinei poate fi influențată de prezența bolului alimentar, rata de absorbție a acesteia se reduce corespunzător cu cantitatea de alimente ingerată. Se leagă de proteinele plasmatiche foarte puțin (cca. 2-4%), fapt pentru care și volumul său de distribuție este foarte mare (0,7 l/kg) [9, 12].

Mecanism de acțiune

Pentru efectul antifungic, flucitozina trebuie să pătrundă în celula fungică cu ajutorul citozin-permeazei și să fie apoi transformată în forma activă, 5-fluorouracil (5-FU), de către o enzima citozin-dezaminază. Mai departe, 5-FU este convertit fie în 5-fluorouridintrifosfat, care poate fi încorporat în ARN fungic ceea ce perturbă sinteza proteinelor, fie este transformat în fluorodeoximonofosfat, inhibitor puternic al timidilat-sintetazei care inhibă sinteza ADN-ului fungic. Toxicitatea selectivă a acestei substanțe asupra fungilor este dată de lipsa timidilat sintetazei în celulele mamiferelor [9, 12].

Spectrul de activitate

Flucitozina are un spectru de activitate antifungică îngust, fiind activă împotriva *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* și *Cladosporium spp.* Este puțin activă *in vitro* asupra speciei *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* [7, 9].

În timp ce puține tulpini de *Aspergillus* sunt sensibile, dermatofitii, alți fungii filamentoași și ciupercile dimorfe sunt rezistente. Se consideră că la un MIC ≤ 4 μg / ml sunt sensibili, 8–16 μg / ml intermediari și ≥ 32 μg / ml este rezistent [7, 9].

Utilizare practică

Tratamentul cu 5-flucitozină se recomandă în asociere cu amfotericina B

sau fluconazolul în criptococoză meningeală, meningită și peritonită candidozică, în asociere cu amfotericina B [9, 15]. La pisici, flucitozina se poate utiliza în protocolul terapeutic pentru criptococoză severă sau refractară, în combinație cu alți agenți în doze cuprinse între 25-50 mg/kg, după cum se observă în Tabelul 6 [9, 15].

Tabel 6
Doză recomandată pentru administrarea flucitozinei [15]

Medicament	Doză (mg/kg)	Interval (ore)	Specie	Cale de administrare
Flucitozina	25-50	6-8	Pisică	oral

Interacțiuni medicamentoase

Combinația cu amfotericina B este de obicei sinergică, deoarece amfotericina B crește permeabilitatea fungică la flucitozină. Combinația flucitozinei cu amfotericina B, sau cu un azol este superioară amfotericinei B, sau terapiei singulare cu azoli pentru tratamentul criptococozei [7].

Efecte adverse

Flucitozina este în general bine tolerată, dar totuși au fost raportate efecte secundare ocazionale, cum ar fi anorexia, nausea, voma, diareea, creșteri ușoare ale enzimelor hepatice și depresia măduvei osoase, care duce la leucopenie.

La câini au fost raportate leziuni cutanate cum ar fi depigmentarea, ulceratii, exudate și formarea de cruste (Malik și colab., 1996) [7, 15]. Deoarece aproximativ 80% din doză este excretată nemodificată prin urină, se pot realiza concentrații urinare mari, astfel toxicitatea pentru flucitozină este crescută foarte mult la animalele cu insuficiență renală, deci medicamentul trebuie evitat la aceste animale sau doza trebuie redusă [15].

2. Antifungicele topice

O gamă largă de medicamente antifungice, unele descrise în Tabelul 7, sunt disponibile pentru aplicare topică.

Aceste preparate includ diferite formulări cum ar fi creme, loțiuni, spray-uri, unguente, pulberi și soluții [7].

Din categoria antifungicelor topice, cu importanța pentru medicina veterinară sunt clotrimazolul, miconazolul, enilconazolul, natamicina și nistatina.

Multe alte substanțe chimice au proprietăți antifungice, inclusiv antisepticele fenolice, precum timolul și hexaclorfenul, iodurile, 8-hidroxicinolină; antisepticele de amoniu cuaternar, acidul salicilic, acidul propionic, acidul undecilenic și sulfadiazina de argint.

Toți acești compuși, plus alții au fost folosiți pentru tratamentul infecțiilor fungice ale pielii și mucoaselor [4, 7].

Tabel 7.

Structuri antifungice cu activitate topică împotriva *Malassezia pachydermatis* [12]

Agent antifungic	Indicații
Clotrimazol	<i>Malassezia pachydermatis</i>
Ketoconazol	<i>Malassezia pachydermatis</i>
Miconazol	Otită externă
Nistatin	<i>Malassezia pachydermatis</i>
Posaconazol	<i>Malassezia pachydermatis</i>

2.1. Antifungicele azolice

Imidazolicele: Enilconazolul

Enilconazolul (Imaverol) este un antifungic azolic, derivat de imidazol, care are activitate împotriva dermatofitelor și a ciupercilor filamentoase, și care are un efect rezidual după aplicare. Acesta fost utilizat inițial în agricultură, apoi ca antimicotic topic în medicina veterinară. Structura chimică este prezentată în Figura 13 [9, 12].

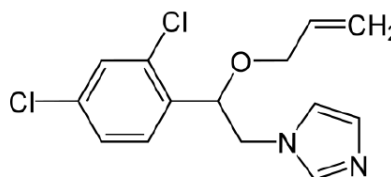


Figura 13. Structura chimică a enilconazolului [9]

Spectru de activitate

Activitatea antimicotică se manifestă față de *M. canis*, *M. gypseum*, *Trichophyton*

mentagrophytes, *T. verrucosum*, *Malassezia pachydermatis*. Testările *in vivo* au relevat o eficiență scăzută în cazul tulpinilor de *Candida*. Este activ de asemenea și față de fungii genurilor *Aspergillus* și *Penicillium* [9, 12].

Utilizare practică

În medicina veterinară, enilconazolul este larg utilizat ca antimicotic topic, doză de 4 mg/kg, în dermatofitozele ce afectează bovinele, cabalinele și câinii.

Produsul comercial se numește Imaverol și conține enilconazol, fiind o soluție de 10% pentru uz topic [6, 9, 12].

În tratamentul dermatofitozelor la câini și cai, soluția de 10% este diluată 50: 1 pentru a forma o emulsie.

Aceasta poate fi aplicată pe animal la fiecare 3 sau 4 zile, timp de patru tratamente. Poate fi aplicat și în mediu pentru a preveni infecțiile recurente [12].

Într-un studiu în care s-au evaluat opțiunile pentru terapiile topice în dermatofitoze la câini și pisici (White-Weithers și Medleau, 1995), enilconazolul a fost mai eficient decât clorhexidina, iod-povidona, ketoconazolul și hipocloritul de sodiu. Siguranța enilconazolului a fost demonstrată la câini, chiar și în doze mari, astfel într-un studiu s-a arătat că enilconazolul este sigur pentru tratamentul dermatofitozilor la pisicile persane (deJaham, 1998) [12].

Enilconazolul a fost de asemenea utilizat în tratarea aspergilozei nazale la câini, dacă este insuflat în cavitatea nazală a câinilor, va controla creșterea fungilor (Sharp și colab., 1991; Sharp și Sullivan, 1992). Pentru acest tratament se folosește o doză de 10 mg / kg într-un volum de 5-10 ml, care se infuzează de două ori pe zi, timp de 7-14 zile [6, 12].

Clotrimazolul

Clotrimazolul (Canesten) este un derivat al 1-metil-imidazolului, cu substituenți lipofilici la gruparea metil.

Din punct de vedere fizico-chimic se prezintă ca o pulbere inodoră, albă, cristalină, insolubilă în apă, puțin solubilă în eter și solubilă în dimetilsulfoxid, dimetilformamidă, polietilenglicol 400, etanol și cloroform. Structura chimică este prezentată în Figura 14 [9, 12].

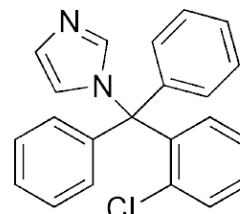


Figura 14. Structura chimică a clotrimazolului [9]

Clotrimazolul este limitat la utilizarea topică, deoarece după administrarea orală metabolismul produce concentrații nedetectabile ale medicamentului în plasmă, după administrări repetate efectuate pe șoareci, șobolani și om au demonstrat efectul inductiv al compusului asupra enzimelor microzomale hepatice, în special asupra sistemului monooxigenazic care este dependent de citocromul P450, determinând metabolizarea și inactivarea rapidă a substanței active [6, 9, 12].

Spectru de activitate

Clotrimazolul prezintă un spectru larg cu activitate fungistatică/fungicidă dermatofitozilor: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, dar și asupra *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Coccidioides immitis* și *Cryptococcus neoformans*, având activitate endodermică. *Pseudallescheria boydii* și *Phialophora spp.* sunt puțin sensibile. Clotrimazolul este activ pe fungii aflați în faza de multiplicare [4, 6, 8, 9, 12].

Utilizare practică

Administrarea topică de clotrimazol este indicată pentru tratamentul local al candidozei produse *Candida albicans*, precum și a dermatofitozelor cu

Trichophyton rubrum, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*. Sunt disponibile preparate sub formă de cremă, ce conțin clotrimazol 1%, și anume Clotrimazol, Antifungol, Candistan, Clotrimox, Lotrimin sau Canesten care este cel mai cunoscut produs [4, 9]. În medicina veterinară, clotrimazolul a mai fost folosit pentru tratamentul aspergilozei nazale la câini, în urma instilației cu o soluție de 1% printr-un cateter nazal (Matthews și colab., 1998). De asemenea, a fost utilizat prin administrare în vezica urinară a câinilor și pisicilor cu candidurie fungică (Toll și colab., 2003; Forward și colab., 2002).

Clotrimazolul poate fi găsit în diferite combinații, cum ar fi cea cu sulfatul de gentamicină și betametazonă, produsul Otomax, indicat în otita externă produsă de *Malassezia pachydermatis* sau de bacterii sensibile [6, 12]. În cazul utilizării topice cutanate s-au descris următoarele reacții adverse: eritem, erupții veziculare, descumarea pielii, edem, prurit, urticarie, iritații generalizate ale pielii [9].

Miconazolul

Este un derivat imidazolic, care la fel ca enilconazolul și clotrimazolul este preferat în terapia topică. În industria farmaceutică se utilizează sub formă de miconazolul nitrat, care se prezintă ca o pulbere microcristalină sau amorfă, solubilă în apă într-o proporție nesemnificativă (0,03%), moderat solubilă în majoritatea solvenților organici (0,76% în etanol și până la 4% în acid acetic). Structura chimică este prezentată în Fig.15 [4, 9].

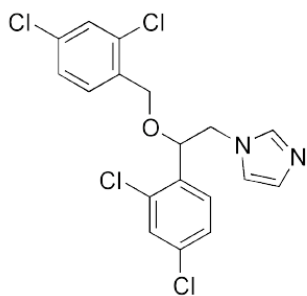


Figura 15. Structura chimică a miconazolului [9]

Administrarea orală a miconazolului nitrat, chiar și la doze crescute, determină un nivel seric scăzut.

Este metabolizat hepatic de CYP2C9 și are o absorbție minimă sistemică după folosirea topică cutanată. Clearance-ul rapid și absorbția orală slabă, au necesitat formularea intravenoasă, dar agentul de solubilizare din formele parenterale a indus frecvent efecte adverse legate de histamină, ceea ce face utilizarea sa periculoasă.

În cazul administrării intravenoase a miconazolului, se realizează o bună difuziune tisulară, obținându-se concentrații mari în pulmonii, ficat, glandele suprarenale și rinichi [9, 12].

Spectru de activitate

Miconazolul prezintă un spectru larg de activitate împotriva levurilor și ciupercilor filamentoase, deși studii recente sugerează că rezistența levurilor a crescut în ultimii câțiva ani (Beltaire și colab., 2012) [12].

Miconazolul nitrat se recomandă în tratamentul dermatofitozelor produse de:

- *Epidermophyton floccosum*,
- *Microsporum canis*,
- *Trichophyton mentagrophytes*,
- *T. rubrum*, precum și a altor micoze produse de fungi filamentoși:
- *Sporothrix schenckii*,
- *Aspergillus fumigatus*,
- *Mucor spp.*,
- *Cladosporium carrionii*,
- Levuri:
- *Candida albicans*,
- *C. guilliermondii*,
- *C. tropicalis*,
- *C. parapsilosis*,
- *C. glabrata*,
- *Cryptococcus neoformans*,
- *Geotrichum candidum*,
- *Malassezia spp.*),
- fungi dimorfici:
- *Histoplasma capsulatum*,

- *Blastomyces dermatitidis*,
- *Coccidioides immitis*,
- *Paracoccidioides brasiliensis*,

dar prezintă și activitate antibacteriană [4, 9, 12].

Utilizări practice

În medicina veterinară miconazolul este utilizat în special topic, fiind indicat în tratamentul dermatofitozelor, dar și în otitele micotice sau mixte la carnivore [9, 12].

Produsele comerciale folosite sunt miconazol nitrat 1%, sub formă de loțiune, fl. x 30 și 60 ml, spray cu Miconazol nitrat 1%, fl. x 120 și 240 ml, precum și un produs mai cunoscut și anume soluția otică cu miconazol nitrat 23 mg/ml, Surolan [9, 12].

Miconazolul a fost de asemenea combinat cu clorhexidina, sub formă de șampon pentru tratamentul adjuvant al dermatofitozei la animale.

Activitatea antibacteriană a miconazolului a fost demonstrată și poate fi folosit în tratamentul piodermitelor superficiale cauzate de *S. aureus* meticilin-rezistent (Clark și colab., 2015) și în otita externă cauzată de *E. coli* și *P. aeruginosa* (Pietschmann et al., 2013) [12].

Reacțiile adverse sunt semnalate în rare cazuri și se manifestă prin diaree, nausee și prurit [9].

2.2 Antifungicele polienice

Natamicina

Este un antibiotic polienic ciclic produs de tulpini de *Streptomyces natalensis* care acționează asupra membranei celulei fungice, în mod similar cu amfotericina B.

Din punct de vedere chimic este acid, iar structura chimică este prezentată în Figura 16, molecula de natamicină conține un inel de lactonă cu 25 de atomi de C.

Din punct de vedere fizic se prezintă ca o pulbere cristalină, inodoră, insipidă, practic insolubilă în apă și care trebuie depozitată într-un mediu cu temperatură controlată

(<20°C), uscat, bine ventilat, departe de sursele de căldură [4, 7, 9, 12].

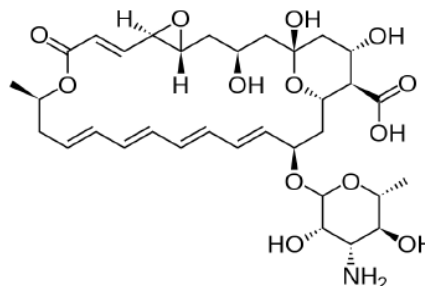


Figura 16. Structura chimică a natamicinei [9]

Natamicina, chiar dacă este insolubilă în apă, se dovedește a fi foarte eficientă la concentrații mici – concentrația minimă inhibitorie fiind mai mică de 10 ppm.

Nu se absoarbe la nivel gastro-intestinal, prin piele și mucoase aparente (orală, oculară, vaginală) [9, 17].

Spectrul de activitate

Natamicina este eficientă împotriva *C. albicans*, *A. niger*, *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium spp.*, *Acremonium spp.*, *Fusarium spp.* și *Pseudallescheria boydii* [4, 9, 12, 17].

Utilizare practică

Natamicina este recomandată în medicina veterinară pentru tratamentul local al dermatofitozelor la bovine, cabaline și animale de companie.

Aceasta este activă împotriva organismelor fungice patogene atât pentru animale cât și pentru plante și este importantă în industria alimentară ca conservant pentru a preveni contaminarea alimentelor [9, 12].

Un produs comercial utilizat este Mycophyt pulbere cu 100 mg natamicin/g, în fl. x 2 și 10 g produs de Intervet [9].

Terapia cu natamicină este utilizată ca alternativă la cea cu clotrimazol, în tratamentul cheratitelor micotice și mastitelor la bovine, produse de *Candida spp.*

În cheratite se recomandă instilații cu soluții de 2,5-5% din trei în trei ore, iar în mastite se recomandă 10 ml soluție 5%, infuzați în fiecare sfert, timp de trei zile [4, 7, 12].

La om, natamicina este aprobată pentru utilizare sub formă de suspensie oftalmică de 5%. După administrarea topică oculară, natamicina pătrunde superficial în cornee, așa cum s-a demonstrat la iepuri.

Cu toate acestea, medicamentul este insolubil în apă, iar penetrarea în structurile oculare interne este slabă, prin urmare, natamicina nu este eficientă împotriva infecțiilor micotice profunde ale ochilor [7, 12].

Într-un studiu realizat în sud-estul Statelor Unite, în care s-a examinat activitatea in vitro împotriva izolatelor fungice de la nivel ocular la caii cu cheratomicoză ulcerativă, natamicina și miconazolul au avut cel mai larg spectru, urmat de itraconazol și apoi ketoconazol (Brooks și colab., 1998).

Într-un studiu mai recent, voriconazolul a fost mai activ decât natamicina împotriva *Aspergillus spp.* la caii cu cheratomicoză, în schimb natamicina a fost mai activă față de *Fusarium spp.* (Pearce și colab., 2009) [7].

Nistatinul

Este un antibiotic polienic produs de *Streptomyces noursei*, descoperit la începutul anilor '50 (Hazen & Brown, 1950), acesta fiind limitat la activitatea topică, deoarece sistemic produce toxicitate.

Din punct de vedere chimic este acid, iar structura chimică reprezentată de un inel de macrolactonă cu 38 C, aceasta este prezentată în Figura 17.

Din punct de vedere fizic nistatinul se prezintă ca o pulbere galbenă, higroscopică și cu miros de cereale, puțin solubilă în apă și alcool.

Nistatinul își pierde calitățile terapeutice atunci când este expus la lumină, căldură (mai mare de 40°C), aer și umezeală [7, 9, 12].

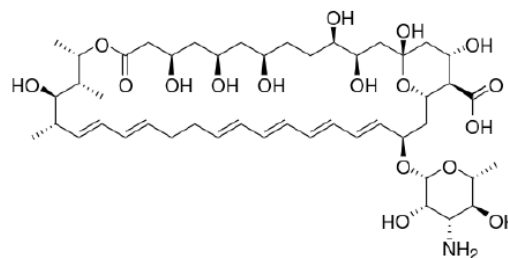


Figura 17. Structura chimică a nistatinului [9]

Administrat pe cale orală, în doze terapeutice, nistatinul nu se absoarbe decât în cantități neglijabile (aproape imposibil de cuantificat), iar pe cale parenterală este toxic.

Dar acesta poate fi administrat oral pentru terapia topică, în caz de candidoză orală sau intestinală. Se elimină aproape în totalitate netransformat în materiile fecale [7, 9, 12].

Spectru de activitate

Prezintă un spectru de activitate larg, fiind activ asupra *Candida spp.* cu localizare la nivelul mucoaselor, *A. fumigatus*, *C. neoformans*, *T. beigellii*.

Efectul cel mai pronunțat se exercită asupra fungilor levuriformi aflați în plină fază de multiplicare.

Mecanismul de acțiune al nistatinului este similar cu cel al amfotericinei B, ca urmare a legării substanței active de sterolii membranei celulare a fungului, structură pe care o permeabilizează determinând astfel pierderea de ioni de potasiu și alți constituenți intracelulari [7, 9, 12, 17].

Utilizare practică

În medicina veterinară, principala recomandare de utilizare a nistatinului este tratamentul micozelor localizate la nivelul tractului gastrointestinal la animale de companie și păsări.

Produsele folosite în medicina veterinară sunt nistatin sub formă de suspensie orală cu 100 000 unități/ml în fl.x 5, 60, 473 și 480 ml, nistatin pulbere de 50, 150, 500 milioane unități, 1,2 și 5 miliarde

unități, nistatin comprimate orale cu 500 000 unități, precum și alte prezentări: ovule vaginale, creme pentru aplicații topice, pulberi și unguente [9].

În medicina veterinară, este utilizat cel mai frecvent în combinație cu antibiotice (neomicină) și medicamente antiinflamatorii (triamcinolon) în unguente precum Panalog și precum și alte preparate otice [12].

Reactii adverse

Rar se întâmplă ca nistatina (doar în cazul administrării unor doze foarte mari, pe o perioadă îndelungată) să inducă reacții adverse manifestate prin anorexie, vomă și diaree.

Totuși administrarea parenterală de nistatină conduce la toxicitate lucru care a împiedicat dezvoltarea ca agent terapeutic parenteral (Hamilton-Miller, 1973) [9, 12].

Bibliografie

1. Baron, S., Galveston, T.X., **1996**, Medical Microbiology 4th ed., Chapter 76, Antifungal Agents: University of Texas Medical Branch at Galveston
2. Boothe, D.M., **2001**, Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics, Ed. Saunders
3. Corneli, O., Călin, M., **2016**, *Antibiotice antifungice: clasificare, mecanisme de acțiune și mecanisme de rezistență*, Ed. Medichub Media, București
4. Cristina, R.T., **2006**, Introducere în farmacologia și terapia veterinară, Ed. SOLNESS, Timișoara
5. Dărăbuș, G., Morariu, S., Oprescu, I., Mederle, N., **2016**, Parazitologie și boli parazitare, Ed. Mirton, Timișoara
6. Foy, D.S., Trepanier, L.A., **2010**, Antifungal Treatment of Small Animal Veterinary Patients, Vet Clin North Am Small Anim Pract.,40(6):1171-88
7. Giguere, S., Prescott, J.F., Dowling, P.M., **2013**, Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, 5th ed., Ed. Wiley Blackwell
8. Hector, R.F., **2005**, An Overview of Antifungal Drugs and Their Use for Treatment of Deep and Superficial Mycoses in Animals, Clin Tech Small Anim Pract, 20(4):240-9
9. Mareș, M., Năstasă, V., Moraru, R., **2013**, Terapia antifungică în medicina veterinară, Ed. PIM, Iași
10. Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe, P.C., Lippincott's Illustrated Reviews Pharmacology 2nd ed., Ed. Lippincott-Raven Publishers
11. Riviere, J.E., Papich, M.G., **2009**, Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 9th-ed, chapter Antifungal and Antiviral Drugs, Ed. Wiley Blackwell
12. Riviere, J.E., Papich, M.G., **2018**, Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 10th ed., chapter Antifungal and Antiviral Drugs, Ed. Wiley Blackwell
13. Scorzoni, L., Marcos, C.M., Assato, P.A., Oliveira, H.C., Costa-Orlandi, C.B., Fusco-Almeida, A.M., **2017**, Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis, Front. Microbiol. 8:36
14. Sephen W. P., Church D., **2008**, Small Animal Clinical Pharmacology, Ed. Saunders
15. Sykes, J.E., Papich, M.G., **2013**, Antifungal Drugs. In Canine and Feline Infectious Diseases, (pp.87-96), Ed. Elsevier
16. Taboada, J., Overview of Fungal Infections (Mycoses), Office of Student and Academic Affairs, School of Veterinary Medicine, Louisiana State University
17. Vanden, B.H., Engelen, M., Rochette, F., **2003**, Antifungal agents of use in animal health – chemical, biochemical and pharmacological aspects, J Vet Pharmacol Ther. 26(1):5-29.
18. ***<https://ro.wikipedia.org/wiki/Imidazol>
19. ***<https://ro.wikipedia.org/wiki/Triazol>
20. ***<https://www.medchemexpress.com/Tolnaftate.html>