

ANTİFUNGAL İLAÇ ZEHİRLENMELERİ

Seray TÜRKMEN¹

Giriş

Son on yılda yeni antifungal ajanların (örneğin ekinokandinler, ikinci nesil triazololler) tanımlanması, invaziv mikozların tedavisinde kullanılan antifungal ilaçlara bağlı olarak gelişen ve tedaviyi sınırlayan antifungal ilaç zehirlenmelerinin azalmasına neden olmuştur. Yine de bu yeni tanımlanan antifungal ajanların etki spektrumu, farmakokinetik ilaç etkileşimleri ve uzun süreli kullanıma bağlı zehirlenmeler gibi önemli sınırlamaları vardır.

Etkili sistemik antifungal kemoterapi dönemi, Amfoterisin B deoksikolatın 1958'de Squibb laboratuvarları tarafından piyasaya sürülmesiyle başladı. Amfoterisin B, ciddi mantarları için 40 yılı aşkın bir süre standart tedavi haline geldi fakat nefrotoksik oluşu ve intravenöz infüzyon ile ilişkili sorunların giderek artması; eşit derecede etkili ancak daha az toksik, hem oral hem de intravenöz yol ile uygulanabilen ilaçlar için çalışmaların sürmesine neden oldu.

Bu çalışmalar yaklaşık olarak 30 yıl sürdü ve 1990'da flukonazolun bulunması ile amacına ulaştı. Amfoterisin B ve önceki imidazol grubu antifungallerden farklı olarak (mikonazol, ketokonazol) flukonazol mükemmel oral biyoyararlanıma, beyin omurilik sıvısı ve göz dahil pek çok dokuya geniş lineer dağılım gösteren farmakokinetik yapıya ve kritik hastalarda bile önceki azol grubu ilaçlara kıyasla çok daha düşük ilaç etkileşimleri ve toksisite riskine sahiptir [1]. Flukonazol, aynı zamanda orofaringeal fungal enfeksiyonların tedavisinde de etkili bulunmuştur. Oral kandidiyazis nedeni ile uzun süre tedavi alan CD4 + hücre sayıları azalan AIDS'li hastalarda direnç gelişimi sorunlu olabilir [2]. Flukona-

¹ Uzm. Dr. Seray TÜRKMEN, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, drserayturkmen@yahoo.com.tr

sistemlerini inhibe ederek ilacın eliminasyonunu uzatabilir. Griseofulvin'in porfiria'lı hastalarda kullanımı sakıncalıdır.

Amfoterisin-B: En önemli yan etkisi renal disfonksiyondur. Serum üre ve kreatinin düzeyleri kontrol edilmelidir. Özellikle blastomikozisli hastalarda Amfoterisin-B manitol (0,5-1g/kg) ile beraber yavaş infüzyon şeklinde verildiğinde nefrotoksik etkisi azaltılabilmektedir. Kediler köpeklere göre ilaca daha duyarlıdır. Amfoterisin-B'nin aminoglikozidler, polimiksin B, sisplatin, metoksifluran, vankomisinle beraber nefrotoksik etkileri artabilir.

Flusitosin (5-Florositosin): Yan etki olarak bazı kuşlarda mide-bağırsak irritasyonu belirlenmiştir. Kuşlarda uzun süreli tedavilerde kemik iliği üzerinde toksik etkili olacağından kan tablosunun kontrol edilmesi gerekir.

Lufenuron: Oral etkili ve kitin inhibitörü sentetik bir antifungaldir. Köpek ve kedilerde bit-pire için kullanılır. Köpek ve kedilerde dermatofit olgularında da hızlı ve iyi etkili bulunmuştur. Sokak kedilerinin, fungal sporların yayılmasını önlemek için minimum 100 mg/kg dozla sağaltılması önerilir. Ev kedi ve köpeklerinde doz 80 mg/kg olmalıdır. İlk tedaviden 2 hafta sonra bir daha ilaçlama yapılmalıdır. Bu ilaç da oldukça lipofiliktir. Besinle iyi emilimi artar. Atlarda Candida ve Aspergillus türlerinin neden olduğu fungal endometritte topikal kullanımı daha etkili olabilir. Ağızdan emilimi atlarda zayıf olduğundan sağaltım için bu yol önerilmez. Diğer türlerde ve amfibialarda (hem karada hem denizde yaşayan) ilacın banyo şeklinde kullanımı da söz konusu olabilir.

Nistatin: Yan etki olarak çok ender yerel uygulama sonucu kontakt dermatit kaydedilmiştir. İlacın küçük hayvanlarda parenteral kullanılması çok toksiktir.

Sonuç

Yeni sistemik antifungal ajanların piyasaya sürülmesi son on yıl içinde antifungal tedavide devrim yaratmıştır. Bununla birlikte bu yeni ajanların etki spektrumundaki sınırlamalar, farmakokinetik özellikleri ve beraberinde taşıdıkları riskler ve uzun dönem etkileri de iyi bilinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rex, J.H., et al., *A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute.* N Engl J Med, 1994. 331(20): p. 1325-30.
2. Kontoyiannis, D.P. and R.E. Lewis, *Antifungal drug resistance of pathogenic fungi.* Lancet, 2002. 359(9312): p. 1135-44.

3. Prentice, A.G. and A. Glasmacher, *Making sense of itraconazole pharmacokinetics*. J Antimicrob Chemother, 2005. **56 Suppl 1**: p. i17-i22.
4. Herbrecht, R., et al., *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis*. N Engl J Med, 2002. **347**(6): p. 408-15.
5. Kauffman, C.A., et al., *Posaconazole*. Nat Rev Drug Discov, 2007. **6**(3): p. 183-4.
6. Rachwalski, E.J., J.T. Wiczorkiewicz, and M.H. Scheetz, *Posaconazole: an oral triazole with an extended spectrum of activity*. Ann Pharmacother, 2008. **42**(10): p. 1429-38.
7. Wingard, J.R., et al., *Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Blood, 2010. **116**(24): p. 5111-8.
8. Ullmann, A.J., et al., *Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease*. N Engl J Med, 2007. **356**(4): p. 335-47.
9. Girmenia, C., *New generation azole antifungals in clinical investigation*. Expert Opin Investig Drugs, 2009. **18**(9): p. 1279-95.
10. Pappas, P.G., et al., *Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(7): p. 883-93.
11. Sheehan, D.J., C.A. Hitchcock, and C.M. Sibley, *Current and emerging azole antifungal agents*. Clin Microbiol Rev, 1999. **12**(1): p. 40-79.
12. Odds, F.C., A.J. Brown, and N.A. Gow, *Antifungal agents: mechanisms of action*. Trends Microbiol, 2003. **11**(6): p. 272-9.
13. Mann, P.A., et al., *Mutations in Aspergillus fumigatus resulting in reduced susceptibility to posaconazole appear to be restricted to a single amino acid in the cytochrome P450 14alpha-demethylase*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(2): p. 577-81.
14. Ryder, N.S., *Activity of terbinafine against serious fungal pathogens*. Mycoses, 1999. **42 Suppl 2**: p. 115-119.
15. Brajtburg, J., et al., *Amphotericin B: delivery systems*. Antimicrob Agents Chemother, 1990. **34**(3): p. 381-4.
16. Groll, A.H., S.C. Piscitelli, and T.J. Walsh, *Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development*. Adv Pharmacol, 1998. **44**: p. 343-500.
17. Cleary, J.D., P.D. Rogers, and S.W. Chapman, *Variability in polyene content and cellular toxicity among deoxycholate amphotericin B formulations*. Pharmacotherapy, 2003. **23**(5): p. 572-8.
18. Saliba, F. and B. Dupont, *Renal impairment and amphotericin B formulations in patients with invasive fungal infections*. Med Mycol, 2008. **46**(2): p. 97-112.
19. Chamilos, G. and D.P. Kontoyiannis, *Update on antifungal drug resistance mechanisms of Aspergillus fumigatus*. Drug Resist Updat, 2005. **8**(6): p. 344-58.
20. Douglas, C.M., et al., *Identification of the FKS1 gene of Candida albicans as the essential target of 1,3-beta-D-glucan synthase inhibitors*. Antimicrob Agents Chemother, 1997. **41**(11): p. 2471-9.

21. Diasio, R.B., J.E. Bennett, and C.E. Myers, *Mode of action of 5-fluorocytosine*. *Biochem Pharmacol*, 1978. **27**(5): p. 703-7.
22. Johnston, A., *The pharmacokinetics of voriconazole*. *Br J Clin Pharmacol*, 2003. **56 Suppl 1**(Suppl 1): p. 1.
23. Krishna, G., et al., *Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009. **53**(3): p. 958-66.
24. Walsh, T.J., et al., *Pharmacokinetics, safety, and tolerability of voriconazole in immunocompromised children*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010. **54**(10): p. 4116-23.
25. Brüggemann, R.J., et al., *Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents*. *Clin Infect Dis*, 2009. **48**(10): p. 1441-58.
26. Lewis, R.E., *Managing drug interactions in the patient with aspergillosis*. *Med Mycol*, 2006. **44**(Supplement_1): p. S349-s356.
27. Saad, A.H., D.D. DePestel, and P.L. Carver, *Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants*. *Pharmacotherapy*, 2006. **26**(12): p. 1730-44.
28. Imai, J.K., et al., *Efficacy of posaconazole in a murine model of central nervous system aspergillosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004. **48**(10): p. 4063-6.
29. Tucker, R.M., et al., *Interaction of azoles with rifampin, phenytoin, and carbamazepine: in vitro and clinical observations*. *Clin Infect Dis*, 1992. **14**(1): p. 165-74.
30. Araz, C., et al., *Evaluating the poisoning cases in Ümraniye Training and Research Hospital Pediatric Emergency Department*. *Bakirkoy Tip Dergisi / Medical Journal of Bakirkoy*, 2017. **13**: p. 57-67.