

Antibiotikumok, Antifungális szerek, Anthelmintikumok, Paraziták elleni szerek

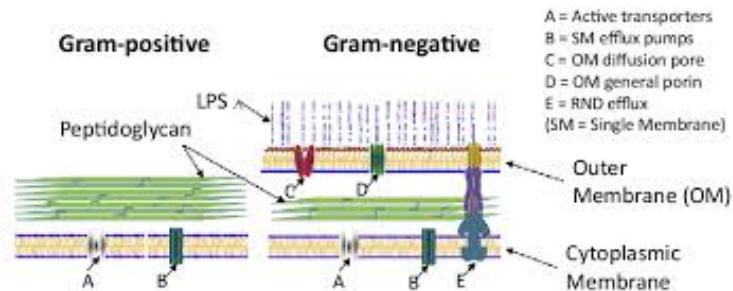
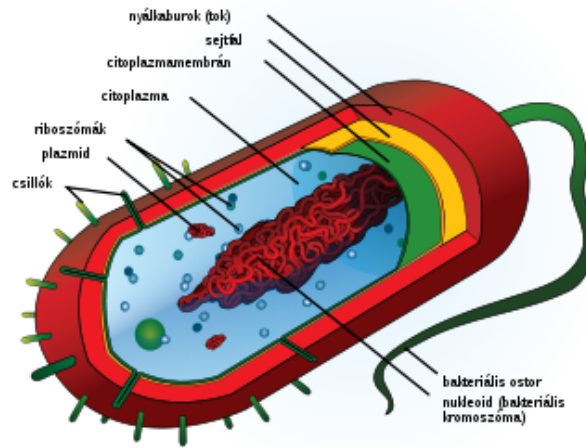
Varga Balázs Pharm.D., PhD
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet
Debreceni Egyetem

The background features abstract, overlapping green geometric shapes, primarily triangles and polygons, in various shades of green, creating a modern and dynamic visual effect.

Antibiotikumok

Baktériumok felépítése

- ▶ Prokarióták
- ▶ Esszenciális alkotók:
 - ▶ Maganyag
 - ▶ Citoplazma
 - ▶ Riboszóma (70 S, 50 S, 30 S)
 - ▶ Sejtmembrán
 - ▶ Sejtfa (ez alapján Gram + és -)
- ▶ Nem esszenciális alkotók:
 - ▶ Csilló
 - ▶ Pílus, fimbra
 - ▶ Tok
 - ▶ Zárvány
 - ▶ Endospóra



Baktériumok morfológiája

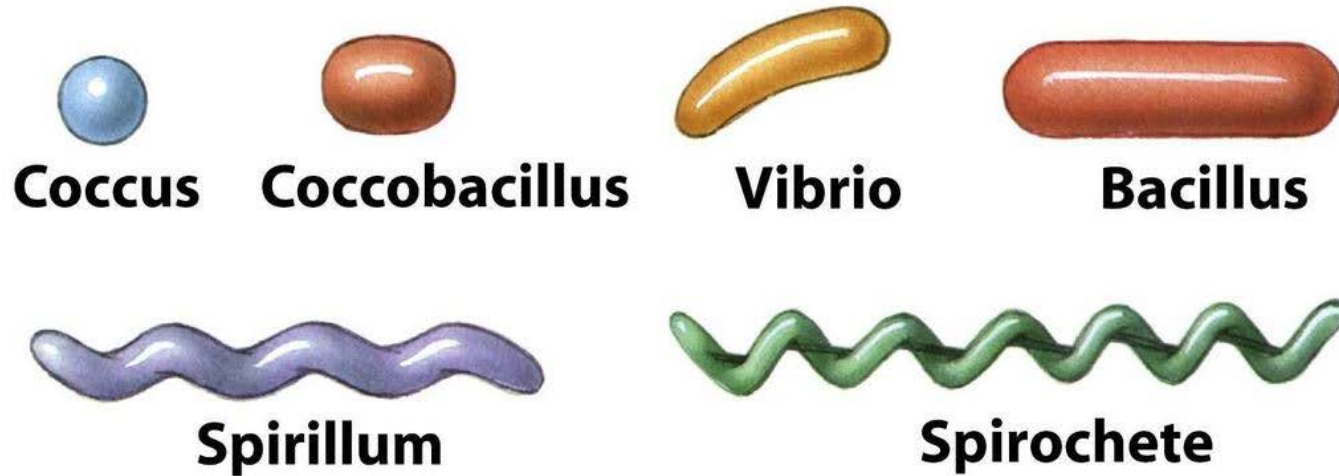
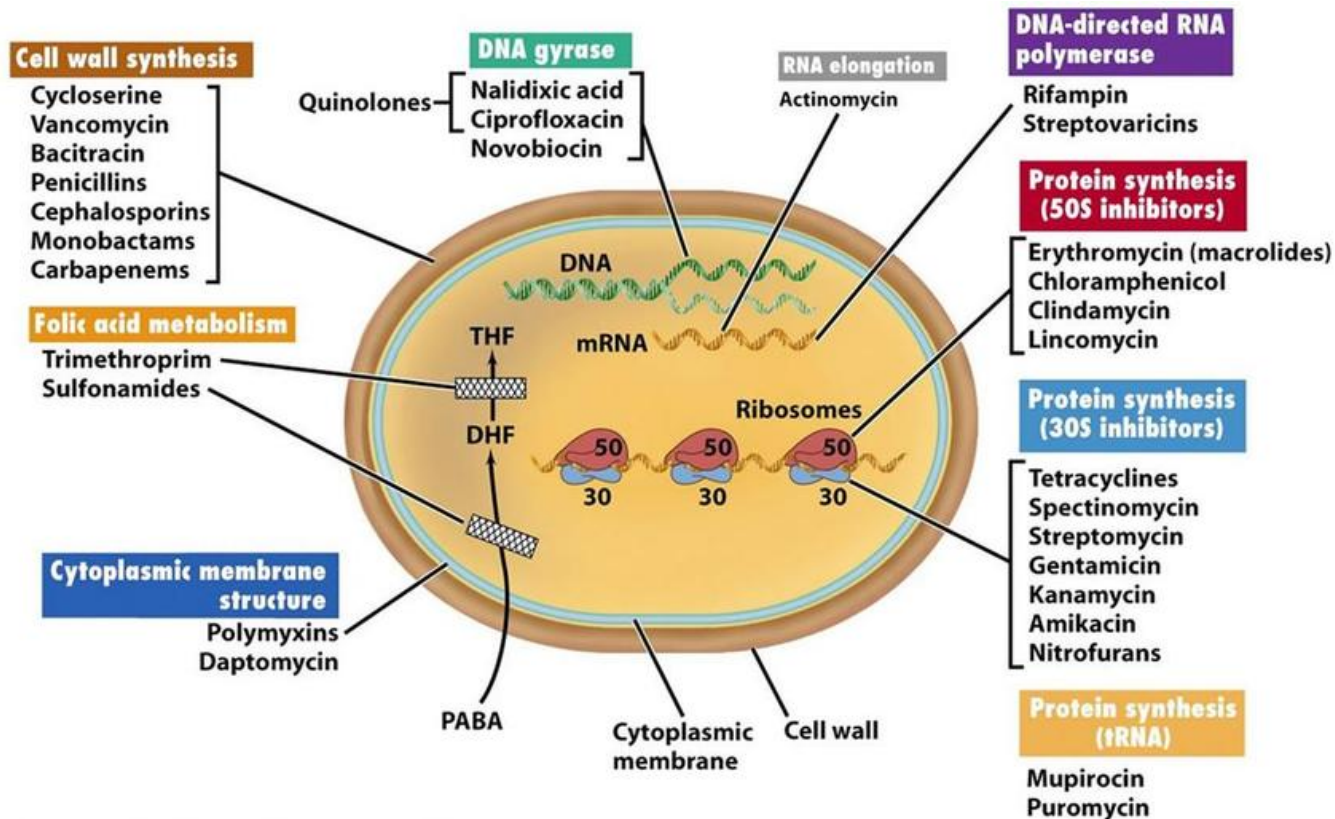


Figure 4-1 Microbiology, 7/e
© 2008 John Wiley & Sons

Antibiotikumok támadáspontjai



Antibiotikumok - a kétélű kard

- ▶ Penicillin - Alexander Fleming - 1928
→ 1943 után sérült angol katonákat kezeltek vele a II. világháború idején - németeknek, japánoknak, olaszoknak nem állt rendelkezésre sokkal több amputált katona volt ezekben az országokban
- ▶ 2019-es adat alapján: több mint 2.8 millió antibiotikum rezisztens bakteriális fertőzést azonosítanak évente az USA-ban, és több mint 35,000 ember hal meg emiatt
- ▶ **Fontos, hogy csak indokolt esetben kapjon a páciens antibiotikumot**

A vírusos és bakteriális eredetű torokgyulladás megkülönböztetése gyakori tünetek alapján		
	VÍRUSOS	BAKTERIÁLIS
orrvádékozás, orrdugulás, tüsszögés, köhögés	gyakori, de a torokfájást 1-2 nappal követi	nem jellemző
láz	inkább csak hőemelkedés, a betegség 1-2. napján (kivéve influenza)	gyakran magas lázzal jár
torokfájdalom	gyakori	gyakori
gyengeség, rossz közérzet, étvágytalanság	nagyon gyakori	nagyon gyakori
izomfájdalom	gyakori (főleg influenza fertőzés esetén)	nem jellemző

Legfontosabb rezisztencia mechanizmusok

1. **Alternatív fehérjék:** A β -laktám-antibiotikumok a mutáns PBP-kre (penicillin kötőfehérje) nem hatnak. Ilyen például a meticillinnek ellenálló *Staphylococcus aureus* PBP2a fehérjéje.
2. **Inaktíváló fehérjék:** A baktérium olyan fehérjét termel, amik hatástalanítják az antibiotikumot. Ismert példák a β -laktamázok. Ezek hidrolizálják a β -laktámot, így az antibiotikum már nem tud a célfehérjéhez, a PBP-hez kapcsolódni.
3. **Célmutációk:** A célfehérjék mutálódnak, így az antibiotikum már nem képes hatni rájuk.
4. **Transzláció és transzkripció utáni módosulás:** Hogyha egy antibiotikum a célfehérje egy bizonyos régiójához kapcsolódik, akkor a transzláció és a transzkripció utáni apróbb módosulások miatt a kötés gyengébbé válhat, vagy akár meg is szűnhet.
5. **Csökkent felvétel:** A sejtfal megváltozása miatt az antibiotikum többé már nem vagy csak csökkent mértékben képes átjutni a sejtfalon.
6. **Efflux-pumpák:** Speciális transzportfehérjék kipumpálják a bejutott antibiotikumot, így elég alacsonyan tartják annak koncentrációját.
7. **Túltermelés:** Az antibiotikum által támadott fehérje túltermelődik, így ha az antibiotikum működésképtelenné teszi a molekulák egy részét, akkor még mindig marad elég működőképes molekula, így a baktérium tovább élhet.
8. **Alternatív anyagcsereutak:** Ha egy antibiotikum blokkol egy anyagcsereterméket, akkor az bizonyos körülmények között helyettesíthető lehet. A baktérium áttér egy másik anyagcsereútra, így többé nincs szüksége a blokkolt termékre.
9. **Biofilm képződés**

Alapfogalmak

▶ Alkalmazási formák

- ▶ Antibiotikum profilaxis
- ▶ Céltzott terápia
- ▶ Empirikus terápia

Antibiotikumok csoportosítása:

▶ Antibiotikum-alkalmazás és hatékonyság

- ▶ MIC: minimális gátló koncentráció → ez alapján...
- ▶ C_{max}/MIC : az antibiotikum hatása attól függ, hogy a szérumszúcskoncentráció hányszorosa a MIC-nek – a hatás koncentráció függő (pl. aminoglikozidok)
- ▶ AUC/MIC: a baktérium öltő hatás főleg a csúcskoncentrációtól függ, de fontos tartósan MIC feletti AB koncentráció fenntartása is (pl. fluorokinolonok)
- ▶ $T > MIC$: az a meghatározó a hatékonyság szempontjából hogy az AB konc. Tartósan haladja meg a MIC-et, tehát az AB hatása időfüggő (pl. B-laktámok, glikopeptidek, makrolidok)

▶ Ezentúl az AB hatása lehet

- ▶ Baktericid (ilyen szert választunk immundeficiens betegnél, ha a fertőzés súlyos, életveszélyes nehezen kezelhető illetve ha az AB számára nehezen hozzáférhető helyen van)
- ▶ Bakteriosztatikus

▶ Hatásspektrum alapján:

- ▶ Keskeny/szűk spektrumú (pl. vancomycin)
- ▶ Széles spektrumú (pl. carbapenemek)

Antibiotikumok csoportosítása hatásmechanizmus alapján

Hatás	Gyógyszer	Hatásmód
Baktériumfal felépítésének gátlása	vancomycin β-laktámok	a peptidoglikánlanc keresztkötései kialakulásának gátlása a peptidoglikánszintézis gátlása a penicillint kötő fehérjék (penicillin-binding proteins, PBP) enzimfunkciójának blokkolásával
A nukleinsavsintézis gátlása	rifamicinek	az RNS-polimerázműködésének gátlása
A DNS kettős spirál kialakulásának gátlása	fluorokinolonok	a giráz enzimesoport gátlása révén
A folsavsintézis gátlása	szulfonamidok trimethoprim	a dihidrofolsav-szintézis gátlása a dihidrofolsav-reduktáz gátlása
A fehérjeszintézis gátlása	aminoglikozidok bakteriosztatikus szerek (tetracyclinek, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin)	a riboszóma 30S alegységén, ami a sejt pusztulását okozza reverzibilis gátlást okoznak a riboszóma 30S vagy 50S alegységén
A DNS károsítása citotoxikus metabolitokkal	metronidazol	
Nukleinsav-analógok	vírusellenes szerek, mint zidovudin, acyclovir, ganciclovir	a vírusreplikáció gátlása

Antibiotikumok csoportosítása kémiai struktúra szerint

β-laktámok	Lincosamidok
–penicillinek	Tetracyclinek
–cefalosporinok	Chloramphenicol
–carbapenemek	Sulfonamidok
–monobaktámok	Oxazolidinonok
Aminoglikozidok	Egyéb antibiotikumok
Fluorokinolonok	–polymyxinek
Glycopeptidek	–rifamicinek
Imidazolok	–fusidanok
Makrolidok	–nitrofuránok
–azalidok	–fosfomicin trometalol
–streptograminok	–mupirocin
–ketolidok	

β -laktám antibiotikumok

- ▶ A csoport tagjai:
 - ▶ Penicillinek
 - ▶ Cefalosporinok
 - ▶ Carbapenemek
 - ▶ Monobactamok
- ▶ Hatásmód
 - ▶ Kötődés PBP-hez (penicillin binding protein)
 - ▶ Transzpeptidáz gátlás → keresztkötés nem jön létre = sejtfallszintézis-gátlás
 - ▶ Autolizinek aktiválása → nem jön létre új sejtfa
 - ▶ Baktericidek
 - ▶ Csak a logaritmikus fázisban lévő kórokozókra hatnak
 - ▶ Naponta 3-6 részre osztva adjuk a betegnek, mert rövid felezési idejük van, és időfüggő baktériumölő hatásuk (nem jelentős a poszt-antibiotikum effektus)
 - ▶ Szinergizmus aminoglikozidokkal
 - ▶ Rosszul penetrálnak ic. Térbe → hatástalanok ic. Patogének ellen
 - ▶ Ált. vesén keresztül ürülnek (epével: nafcillin)

β -laktám antibiotikumok

Rezisztencia mechanizmusok

1. β -laktamáz termelés: pl. *S. aureus*, *E. coli*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*
2. Kötőfehérje változás: pl. MRSA
3. Sejtfal-permeabilitás csökkenés
4. Efflux mechanizmus



an)

β -laktám antibiotikumok

Penicillinek

Csoportosítás:

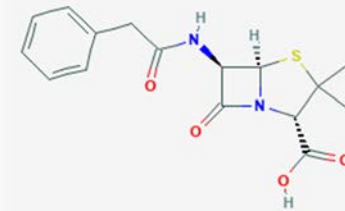
▶ Alappenicillinek

- ▶ Benzilpenicillinek: Penicillin G (parent.)
 - ▶ Fenoxipenicillinek: Penicillin V (orális)
 - ▶ Klinikai alkalmazás:
- } Liquorba bejutnak

- ▶ A csop. Streptococcus: S. pyogenes: tonsillitis follicularis, erysipelas, cellulitis, endocarditis
- ▶ Lues
- ▶ Actinomycosis
- ▶ Anaerob streptococcusok, clostridiumok okozta bőr-lágyr infekciók (pl. gázgangraena)

▶ β -laktamáz rezisztens penicillinek

- ▶ Izoxazolilpenicillinek: Oxacillin, flucloxacillin, nafcillin
- ▶ Ma már csak Staphylococcus fertőzés ellen használhatóak, MRSA és MRSE törzsek ellen nem hatnak



Penicillin G



β -laktám antibiotikumok

Penicillinek

- ▶ Szélesített spektrumú penicillinek
 - ▶ aminopenicillinek: Ampicillin, amoxicillin
 - ▶ Hatékonyak: Streptococcus (pyogenes, pneumoniae), Enterococcus, E. coli, H. influenzae, Proteus mirabilis, salmonellák, shigellák, Listeria monocytogenes. H. pylori (kombinációban), Borellia burgorferi
 - ▶ Per os alkalmazásra amoxicillin javasolt (jól felszívódik a bélből)
- ▶ Szélesített spektrumú anti-„pseudomonas” penicillinek
 - ▶ Karboxipenicillinek: Carbenicillin
 - ▶ Ureidopenicillinek: Piperacillin (liquorba bejut) - ma már csak ezt használják a csoportból
- ▶ β -laktamáz gátlóval kombinált
 - ▶ aminopenicillinek: Ampicillin + sulbactam (Unazyn), amoxicillin + clavulansav (Augmentin)
 - ▶ Ureidopenicillin: piperacillin + tazobactam (Tazocin) - polimikróbás infekciók, nozokomiális fertőzések
 - ▶ Középsúlyos légúti, húgyúti infekciók, cholecystitis, fogászati műtét utáni profilaxis

β -laktám antibiotikumok

Penicillinek a gyakorlatban

- ▶ **FONTOS:** gyakran alkalmazott szerek, főleg az amoxicillin+clavulánsav kombináció (Aktil Duo, Augmentin) – gyakran helytelenül alkalmazzák:
 - ▶ Gyermekekben 3 év alatt nem jellemző az A csop. (haemolizáló) Streptococcus okozta mandulagyulladás – szinte mindig vírusfertőzés! (más a tonsilláknak még a szerkezete, nehezebben alakul ki bakteriális fertőzés) – gyakran a gyermekek az AB terápia miatt kerülnek kórházba! – Hasmenés (akár pseudomembranosus colitis) → kiszáradás
 - ▶ Tonsillitis follicularis fertőzés gyanúja esetén érdemes tenyésztést csinálni – a szövődmények legalább 2 hét elteltével jelenhetnek meg → ha pozitív a tenyésztés, van idő célzott AB terápiát kezdeni – amoxicillin! (ált. Augmentint vagy Aktil Duo-t írnak fel, pedig clavulánsav nem kell mert nincs β -laktamáz termelés)
 - ▶ Ha EBV okozza a tonsillitist és penicillin-t kap a beteg → amoxicillin rash
- ▶ Hatékonyak N. meningitidis kezelésére
- ▶ N. gonorrhoeae: terjed a rezisztencia
- ▶ Treponema pallidum kezelése (im.)
- ▶ **Allergizáló**



Antibiotikumok csoportosítása kémiai struktúra szerint

β-laktámok	Lincosamidok
–penicillinek	Tetracyclinek
–cefalosporinok	Chloramphenicol
–carbapenemek	Sulfonamidok
–monobaktámok	Oxazolidinonok
Aminoglikozidok	Egyéb antibiotikumok
Fluorokinolonok	–polymyxinek
Glycopeptidek	–rifamicinek
Imidazolok	–fusidanok
Makrolidok	–nitrofuránok
–azalidok	–fosfomicin trometalol
–streptograminok	–mupirocin
–ketolidok	

β -laktám antibiotikumok

Cephalosorinok

- ▶ Szintén PBP-hez kötődnek
- ▶ Széles spektrumú antibiotikumok
- ▶ Kevésbé allergizálnak, de penicillin allergiásoknak nem érdemes adni
- ▶ Nem toxikusak
- ▶ Előnyös farmakokinetikájuk van
- ▶ Ellenállnak a β -laktamáz enzimek nagy részének
- ▶ 5 generáció: a generációk számának emelkedésével
 - ▶ Fokozott Gr - aktivitás
 - ▶ Csökkent Gr + aktivitás
 - ▶ Nő az ellenállás β -laktamázokkal szemben

My reaction when I saw the cephalosporins classification for the first time



β -laktám antibiotikumok

Cephalosorinok

Generáció	Alkalmazás	
	parenteralis	oralis
1. generáció	cefalotin cefazolin	cefalexin cefadroxil
2. generáció	cefamandol cefuroxim cefoxitin	cefaclor cefuroxim-axetil cefprozil
3. generáció	cefotaxim ceftriaxon ceftizoxim cefoperazon ceftazidim	
4. generáció	cefepim	
5. Generáció	Ceftobiprol Ceftarolin	
Cephalosporin - béta-laktamáz kombinációk	Ceftolozan - tazobactam Cefazidim - avibactam	

β -laktám antibiotikumok

Cephalosorinok

- ▶ 1. generáció
 - ▶ Cefazolin, cefalexin, cefadroxil
 - ▶ Gram + coccusok (pl. Staphylococcus), néhány Gram - bacilli (pl. E. coli)
 - ▶ Liquorba nem penetrálnak
- ▶ 2. generáció
 - ▶ Cefaclor, Cefuroxime axetil (Zinnat - iv. és per os is), Cefoxitin
 - ▶ Liquorba nem penetrálnak
 - ▶ Felső és alsó légúti fertőzésekre
 - ▶ Néhány Gr - ellen (H. influenzae, Neisseria) hatékonyság nő
- ▶ 3. generáció
 - ▶ Cefixime (Suprax), Cefbuten, Cefotaxime (Claforane), Ceftriaxone (Rocephine), Ceftazidime (Fortum), Cefoperazone
 - ▶ A cefotaxime és ceftriaxone meningitis esetén vakterápiára jók! →tehát liquorba bejutnak (a ceftazidime is)
 - ▶ Gram - spektrum nőtt
 - ▶ Ceftazidime hatásos P. aeruginosa ellen

β -laktám antibiotikumok

Cephalosorinok

- ▶ 4. generáció
 - ▶ Cefepime: kiegyenlítettebb antibakteriális spektrum, mint a 3. generációs szerekénél → jobban hatnak Staphylococcusokra és nagyobb β -laktamáz stabilitás
 - ▶ Liquorba bejut
 - ▶ Csak súlyos fertőzésekre
 - ▶ P. aeruginosa ellen jók!
- ▶ 5. generáció
 - ▶ Ceftaroline, Ceftobiprole - iv.
 - ▶ Bejutnak a liquorba
- ▶ Új kombinációs szerek: Ceftolozan - tazobactam, Cefazidim - avibactam
 - ▶ Indikáció: komplikált húgyúti fertőzés, komplikált intraabdominális infekciók
- ▶ Jelentős probléma az ESBL termelő bélbaktériumok terjedése (plazmiddal) - főleg E. coli és Klebsiella pneumoniae esetén - ilyenkor hatékonyak az új kombinációs szerek (multidrog rezisztens P. aeruginosa ellen is)

Antibiotikumok csoportosítása kémiai struktúra szerint

β-laktámok	Lincosamidok
–penicillinek	Tetracyclinek
–cefalosporinok	Chloramphenicol
–carbapenemek	Sulfonamidok
–monobaktámok	Oxazolidinonok
Aminoglikozidok	Egyéb antibiotikumok
Fluorokinolonok	–polymyxinek
Glycopeptidek	–rifamicinek
Imidazolok	–fusidanok
Makrolidok	–nitrofuránok
–azalidok	–fosfomicin trometalol
–streptograminok	–mupirocin
–ketolidok	

β -laktám antibiotikumok

Carbapenemek

- ▶ Imipenem (Tienam), meropenem (Meronem), ertapenem, doripenem
- ▶ Intravénás alkalmazásra
- ▶ Szintén PBP-hez kötődnek
- ▶ Rendkívül ellenállóak a β -laktamázzal szemben
- ▶ A β -laktám csoportban a legszélesebb spektrumú AB-ok
- ▶ Hatékonyak Gr + és - aerobok és anaerobok ellen is (P. aeruginosara is! - kiv. Ertapenem) + viszonylag hatékonyak az Acinetobacter specíesekkel szemben
- ▶ Baktericid hatás
- ▶ A cephalosporinok és carbapenemek között ált. nincs keresztrezisztencia
- ▶ Rezisztenciamechanizmusok:
 - ▶ Baktériumfal átjárhatóságának csökkenése
 - ▶ Efflux mechanizmus
 - ▶ Karbapenemáz enzim termelés

β -laktám antibiotikumok

Carbapenemek

- ▶ Meropenem
 - ▶ Jól penetrál a KIR-be → meningitis kezelésére alkalmas

- ▶ Imipenem
 - ▶ intravénásan
 - ▶ Cilastatinnal kombinációban (vese dehidropeptidáz enzim reverzibilis gátlószere) → így stabil az imipenem
 - ▶ Fontos mellékhatás: epileptiform görcsök

- ▶ Terápiás indikációk:
 - ▶ Elsőként választandó Acinetobacter fertőzések
 - ▶ Multimikróbás infekciók
 - ▶ Septicus állapotokban



Antibiotikumok csoportosítása kémiai struktúra szerint

β-laktámok	Lincosamidok
–penicillinek	Tetracyclinek
–cefalosporinok	Chloramphenicol
–carbapenemek	Sulfonamidok
–monobaktámok	Oxazolidinonok
Aminoglikozidok	Egyéb antibiotikumok
Fluorokinolonok	–polymyxinek
Glycopeptidek	–rifamicinek
Imidazolok	–fusidanok
Makrolidok	–nitrofuránok
–azalidok	–fosfomicin trometalol
–streptograminok	–mupirocin
–ketolidok	

β -laktám antibiotikumok

Monobactamok

- ▶ Aztreonam
- ▶ Csak Gr - baktériumokra hat, Gr +-akra és a anaerobokra nem → pl. Gr - coccusok (H. influenzae), Gr - bélbaktériumok, Pseudomonas + aminoglikozid rezisztens törzsek
- ▶ Im. Vagy iv. alkalmazásra
- ▶ cisztikus fibrosisban P. aeruginosa krónikus szuppressziója aerosol formában (FDA 2010)
- ▶ Th. Indikáció: Gram - bőr-, légysz.-, hasi, kismedencei, posztóp. fertőzésekben
- ▶ Mo.-on nincs forgalomban

Antibiotikumok csoportosítása hatásmechanizmus alapján

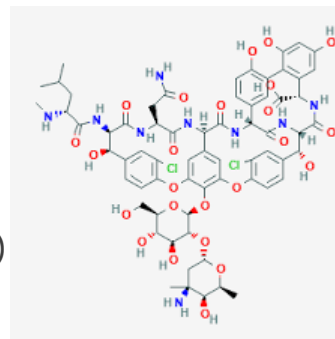
Hatás	Gyógyszer	Hatásmód
Baktériumfal felépítésének gátlása	vancomycin	a peptidoglikánlanc keresztkötései kialakulásának gátlása
	β-laktámok	a peptidoglikánszintézis gátlása a penicillint kötő fehérjék (penicillin-binding proteins, PBP) enzimfunkciójának blokkolásával
A nukleinsavsintézis gátlása	rifamicinek	az RNS-polimerázműködésének gátlása
A DNS kettős spirál kialakulásának gátlása	fluorokinolonok	a giráz enzimesoport gátlása révén
A folsavsintézis gátlása	szulfonamidok	a dihidrofolsav-szintézis gátlása
	trimethoprim	a dihidrofolsav-reduktáz gátlása
A fehérjeszintézis gátlása	aminoglikozidok	a riboszóma 30S alegységén, ami a sejt pusztulását okozza
	bakteriosztatikus szerek (tetracyclinek, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin)	reverzibilis gátlást okoznak a riboszóma 30S vagy 50S alegységén
A DNS károsítása citotoxikus metabolitokkal	metronidazol	
Nukleinsav-analógok	vírusellenes szerek, mint zidovudin, acyclovir, ganciclovir	a vírusreplikáció gátlása

Antibiotikumok csoportosítása kémiai struktúra szerint

β-laktámok	Lincosamidok
–penicillinek	Tetracyclinek
–cefalosporinok	Chloramphenicol
–carbapenemek	Sulfonamidok
–monobaktámok	Oxazolidinonok
Aminoglikozidok	Egyéb antibiotikumok
Fluorokinolonok	–polymyxinek
Glycopeptidek	–rifamicinek
Imidazolok	–fusidanok
Makrolidok	–nitrofuránok
–azalidok	–fosfomicin trometalol
–streptograminok	–mupirocin
–ketolidok	

Glikopeptidek

- ▶ Vancomycin, teicoplanin (dalbavancin, telavancin)
- ▶ Transzglikoziláz enzimet gátolják (glikopeptid szintézis)
- ▶ Időfüggő antibakteriális hatás
- ▶ Gr - bacik ellen SOHA nem hatnak
- ▶ Szűk spektrum
 - ▶ MRSA, penicillin rezisztens *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*
- ▶ Ált. iv. alkalmazás, per os csak *C. difficile* fertőzésben (nem szívódnak fel)
- ▶ Szinergizmus aminoglycosidokkal
- ▶ Mellékhatások (vancomycin)
 - ▶ Vese-ill ototoxikusak
 - ▶ Red man szindróma: a vancomycin direkt hisztaminfelszabadító hatása miatt
- ▶ Terápiás felhasználás: MRSA vagy MRSE okozta súlyos infekció, ampicillinrezisztens *Enterococcus* infekciók, *Str. pneumoniae* meningitis, életveszélyes *pseudomembranosus colitis* (tehát nem elsőként választandó *C. difficile* fertőzésben)



Vancomycin



Egyéb bakteriális sejtfalon vagy sejtmembránon ható szerek

▶ Lipopeptidek: daptomycin

- ▶ Baktericid hatású
- ▶ Számos ponton károsítja a bakteriális sejtmembránt (pl. pórusokat hoz létre rajta)
- ▶ Hatásspektruma hasonlít a vancomycinéhez → Gram +-akkal szemben hat
- ▶ Csak iv., napi 1X
- ▶ Fő mellékhatás: myopathia
- ▶ MRSA, Streptococcusok, **vancomycin rezisztens** Enterococcusok, VRSA

▶ Fosfomicin (Monural)

- ▶ Sejtfalszintézis gátlása- N-acetilmuraminsav szintézisét gátolja
- ▶ Nők húgyúti fertőzésének kezelésére (akár terhességben) - egyetlen adag!
- ▶ Gr + és Gr - infekciók ellen is: pl. E. coli, Klebsiella spp., Proteus mirabilis, S. aureus
- ▶ Jól felszívódik a bélből és nagy konc.-ban választódik ki a vizeletben ahol **egyszeri alkalmazás** után 48 óráig antibakteriális hatású koncentrációt ér el
- ▶ Veseelégtelenségben nem adható
- ▶ Indikáció: nem komplikált alsó húgyúti infekciók

Egyéb bakteriális sejtfalon vagy sejtmembránon ható szerek

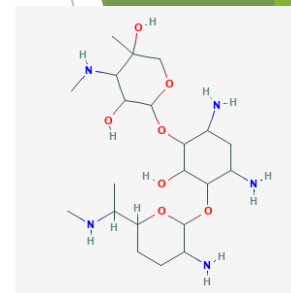
- ▶ Polymixinek - colistin
 - ▶ egyszerű bázikus peptidek
 - ▶ polymixin B / polymixin E = colistin
 - ▶ kationios detergenssek - membránkárosodást okoznak
 - ▶ csak Gram- gátló hatásuk van
 - ▶ endotoxint (LPS) inaktívalhatnak
 - ▶ mellékhatás: nephro- és neurotoxikusak → csak a más szerre rezisztens baktériumok kezelésére
 - ▶ klinikai alkalmazás
 - ▶ főként lokálisan DE
 - ▶ A multirezisztens patogének megjelenésével
 - ▶ » A. baumannii
 - ▶ » P. aeruginosa
 - ▶ » parenterális mentő terápia - ált. kombinációban

Antibiotikumok csoportosítása hatásmechanizmus alapján

Hatás	Gyógyszer	Hatásmód
Baktériumfal felépítésének gátlása	vancomycin β-laktámok	a peptidoglikánlanc keresztkötései kialakulásának gátlása a peptidoglikánszintézis gátlása a penicillint kötő fehérjék (penicillin-binding proteins, PBP) enzimfunkciójának blokkolásával
A nukleinsavsintézis gátlása	rifamicinek	az RNS-polimerázműködésének gátlása
A DNS kettős spirál kialakulásának gátlása	fluorokinolonok	a giráz enzimesoport gátlása révén
A folsavsintézis gátlása	szulfonamidok trimethoprim	a dihidrofolsav-szintézis gátlása a dihidrofolsav-reduktáz gátlása
A fehérjeszintézis gátlása	aminoglikozidok bakteriosztatikus szerek (tetracyclinek, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin)	a riboszóma 30S alegységén, ami a sejt pusztulását okozza reverzibilis gátlást okoznak a riboszóma 30S vagy 50S alegységén
A DNS károsítása citotoxikus metabolitokkal	metronidazol	
Nukleinsav-analógok	vírusellenes szerek, mint zidovudin, acyclovir, ganciclovir	a vírusreplikáció gátlása

Aminoglikozidok

- ▶ gentamicin, tobramicin, neomicin, streptomycin, amikacin, netilmicin, kanamicin
- ▶ Hatás a 30S alegységen → téves translációt okoznak
- ▶ Baktericid vegyületek
- ▶ Koncentrációfüggő hatás
- ▶ Hosszú posztantibiotikum- effektusuk is van
- ▶ Ált. beta-laktámokkal és glikopeptidekkel kombinációban
- ▶ Iv. és im. Egyaránt adható vegyületek, KIR-be nem penetrálnak (nagy poláros moleklák)
- ▶ Irreverzibilis ototoxicitás, reverzibilis nephrotoxicitás
- ▶ Transzportja a sejtekbe ATP-t igényel → anaerobokra nem hatnak (pl. tályogra)
+ hatástalan még: enterococcusok, atípusos pneumónia kórokozóival szemben
- ▶ Rezisztencia mechanizmusok:
 - ▶ Konjugáció (foszforiláció, adeniláció, acetiláció)
 - ▶ Célpont megváltozása (30S alegység)
 - ▶ Permeabilitás csökkenés
- ▶ Indikáció: Gram - aerob bacik: E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Acinetobacter, Pseudomonas stb.
- ▶ Klinikai alkalmazás: nozokomiális pneumonia, ismeretlen eredetű septicus állapotok, neutropéniás beteg lázas epizódja, intraabdominális infekciók (metronidazollal/clindamycinnel), kismencedei infekciók, amikacin vagy streptomycin jó M. tuberculosis kezelésére
- ▶ A spectinomycin hasonló az amidoglikozidokhoz - penicillinallergia esetén vagy penicillinrezisztens gonorrheafertőzésre - egyszeri im. injekció



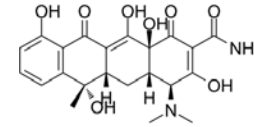
Gentamicin

Antibiotikumok csoportosítása hatásmechanizmus alapján

Hatás	Gyógyszer	Hatásmód
Baktériumfal felépítésének gátlása	vancomycin β-laktámok	a peptidoglikánlanc keresztkötései kialakulásának gátlása a peptidoglikánszintézis gátlása a penicillint kötő fehérjék (penicillin-binding proteins, PBP) enzimfunkciójának blokkolásával
A nukleinsavsintézis gátlása	rifamicinek	az RNS-polimerázműködésének gátlása
A DNS kettős spirál kialakulásának gátlása	fluorokinolonok	a giráz enzimesoprot gátlása révén
A folsavsintézis gátlása	szulfonamidok trimethoprim	a dihidrofolsav-szintézis gátlása a dihidrofolsav-reduktáz gátlása
A fehérjeszintézis gátlása	aminoglikozidok bakteriosztatikus szerek (tetracyclinek, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin)	a riboszóma 30S alegységén, ami a sejt pusztulását okozza reverzibilis gátlást okoznak a riboszóma 30S vagy 50S alegységén
A DNS károsítása citotoxikus metabolitokkal	metronidazol	
Nukleinsav-analógok	vírusellenes szerek, mint zidovudin, acyclovir, ganciclovir	a vírusreplikáció gátlása

Tetracyclinek

- ▶ Tetracyclin, doxycyclin, doxycycline, minocyclin, metacycline
- ▶ Hatás: tRNS kötődését gátolja a riboszómához - 30S alegység
- ▶ Bakteriosztatikus
- ▶ Széles spektrum, de sok a másodlagosan rezisztens kórokozó
- ▶ Rezisztencia mechanizmusok:
 - ▶ Csökkent permeabilitás
 - ▶ Aktív efflux
- ▶ Atípusos pneumónia kórokozói ellen hatékony!
- ▶ Hatástalan: Pseudomonas spp és Proteus spp.
- ▶ Kontraindikáció: terhesség, 8 év alatti gyerekek (fog elszíneződése)
- ▶ Mellékhatás: fotoszenzibilizálás, GI panaszok, C. difficile, hepatotoxicitás
- ▶ Indikáció:
 - ▶ Krónikus bronchitis akut exacerbációja
 - ▶ STD - Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis
 - ▶ Atípusos pneumónia
 - ▶ H. pylori eradikáció (kombinációban)
 - ▶ Doxycycline: Borrelia burgdorferi - Lyme-kór, maláriaprofilaxis



Tetracyclin



Tetracyclinek

Tigecyclin

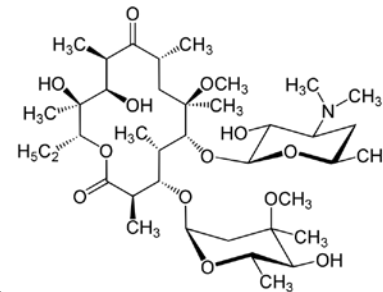
- ▶ A tigecyclin hatékony a tetracyclin rezisztens törzsekkel szemben
- ▶ Széles spektrumú (Gr + és - bacik is)
- ▶ Hatékony MRSA, vancomycinrezisztens enterococcusok és ESBL termelő Gram - bacik ellen is
- ▶ Bakteriosztatikus
- ▶ Van post-antibiotikum effektusa (PAE)
- ▶ AUC/MIC határozza meg az antibakteriális hatást
- ▶ Csak parenterálisan
- ▶ Mellékhatás: hányinger, hányás, hasmenés, thrombocytopenia
- ▶ Indikáció:
 - ▶ Bőr-, lágyrész-, intraabdominális infekciók
 - ▶ Közösségben szerzett tüdőgyulladások

Chloramphenicol

- ▶ Széles spektrumú, de toxikus és sok a másodlagosan rezisztens baci
- ▶ 50 S alegységhez kötődik és gátolja a fehérjeszintézist
- ▶ Bakteriosztatikus hatás
- ▶ Gr + és - aerob és anaerob bacikkal szemben is + spirochaeták, chlamydiák
- ▶ Rezisztencia mechanizmusok:
 - ▶ Membrán áteresztőképességének csökkenése
 - ▶ Dezacetilálás (plazmid)
- ▶ Jól felszívódik, kitűnően penetrál agyba, tályogüregekbe
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ Csontvelő-toxicitás
 - ▶ Dózisfüggő csv. Depresszió (reverzibilis)
 - ▶ Nem dózisfüggő aplasticus anaemia (irreverzibilis)
 - ▶ „gray baby” szindróma: újszülöttekben a glükoronid konjugáció elégtelensége miatt
- ▶ Indikáció: használata visszaszorult
 - ▶ Agytályog (ha metronidazol+cephalosporin nem hat)
 - ▶ Meningitisben penicillin-cephalosporin allergia esetén
 - ▶ Fejlődő országokban Salmonella fertőzésekre (mert olcsó)

Makrolidok

- ▶ Erythromycin (Zineryt), roxithromycin, clarithromycin (Klacid), spiramycin, azitromycin (Azi, Sumamed)
- ▶ Jó orális felszívódás, KIR-be nem penetrálnak, májban akumulálódnak, azithromycin koncentráldik a fagocytákban
- ▶ Bakteriosztatikus szerek, időfüggő antibakteriális hatás
- ▶ Hatás: polipeptidlánc transzlokációjának gátlása - 50S alegység
- ▶ Szűk spektrum: főleg Gram +-akra, +Campylobacter, atípusos pneumonia kórokozói, atípusos mycobacteriumok
- ▶ Rezisztencia mechanizmusok:
 - ▶ Riboszóma metilálása
 - ▶ Aktív efflux
- ▶ Mellékhatások: biztonságos, atoxikus vegyületek
 - ▶ Hányinger, hányás, hasmenés (főleg erythromycinnél - anhidrohemiketál metabolit)
 - ▶ Fejfájás, szédülés
 - ▶ Cholestaticus icterus (erythromycin főleg)
 - ▶ Allergiás bőrjelenségek, eosinophilia



Clarithromycin

Makrolidok

► Terápiás indikáció:

- Penicillin allergiásoknál alternatív gyógyszer tonsillitis follicularis kezelésére
- Atípusos pneumonia
- Területen szerzett felső és alsó légúti infekciók
- Campylobacter jejuni infekció (csak ha panaszt okoz)
- Spiramycin - terhességi toxoplasmosis
- Clarithromycin:
 - H. pylori,
 - H. influenzae,
 - Legionellosis
- Azithromycin: i.c. térben akkumulálódik, elég 3 napos terápia
 - H. influenzae
 - Chlamydia trachomatis infekcióban egyszer adott 1 g elegendő
 - Korai Lyme-kór
 - Legionellosis

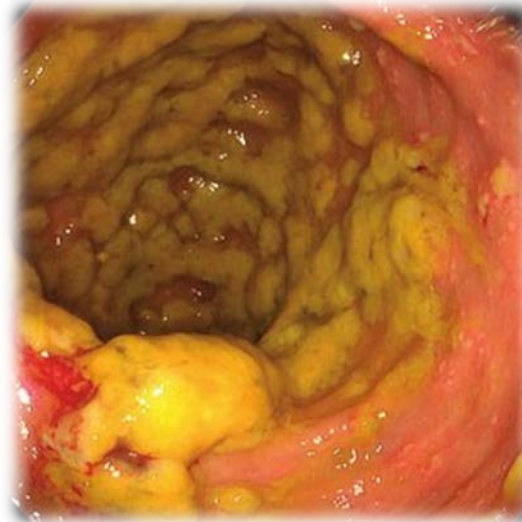


Ketolidok

- ▶ Makrolidok továbbfejlesztése
- ▶ Telithromycin
- ▶ Hatás: ua. mint a makrolidoknak - de sokkal erősebben kötődik az 50 S alegységhez → hatékony a makrolid-rezisztens törzsekre is
- ▶ Hosszú PAE
- ▶ Baktericid
- ▶ Konc. Függő hatás
- ▶ Per os alkalmazás
- ▶ Indikáció:
 - ▶ Felső légúti infekciók
 - ▶ Otthon szerzett pneumonia
 - ▶ Krónikus bronchitis akut exacerbációja

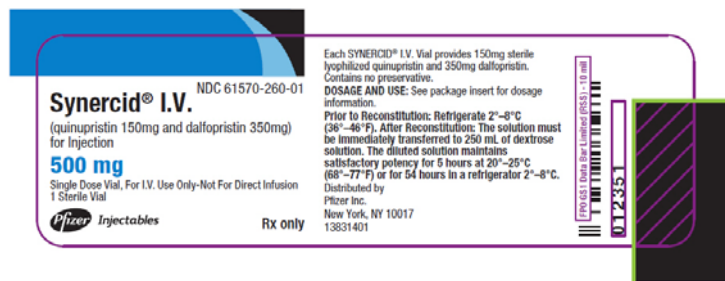
Makrociklinek

- ▶ Makrolidszármazék
- ▶ Fidaxomicin
- ▶ Baktericid
- ▶ Gátolja az RNS polimeráz enzimet
- ▶ Hosszú PAE
- ▶ Szelektíven hat a *C. difficile* fertőzésre (erre fejlesztették ki) - nem károsítja a normál bélflórát
- ▶ Bélből nem szívódik fel → magas intraluminalis koncentráció + szisztémás mellékhatások nincsenek
- ▶ Kisebb relapszusráta mint metronidazol vagy vancomycin esetén



Streptograminok

- ▶ Quinopristin + dalfopristin fix kombinációja (Synercid)
- ▶ Csak iv.
- ▶ Baktericid
- ▶ 50 S alegységen gátolja a fehérjeszintézist
- ▶ Hatásspektrum: vancomycin rezisztens *Enterococcus faecium*, MSSA, MRSA, penicillin rezisztens *Streptococcus pneumoniae*
- ▶ Nem penetrál KIR-be
- ▶ Mh.: phlebitis, arthralgia
- ▶ Indikáció: multirezisztens Gram + baktériumok okozta súlyos infekció



Lincosamidok

- ▶ Clindamycin (per os)
- ▶ Bakteriosztatikus
- ▶ Hatás: fehérjeszintézis gátlása az 50S alegységen + fokozza a baktériumok opsonizációját + toxintermelés gátlása (Staphyloc., Streptoc., Clostridium)
- ▶ Hasonlóan hatnak mint a makrolidok
- ▶ Szűk spektrum (Gr + aerobok és Gr + és - anaerobok)
- ▶ Orálisan jól felszívódik, liquorba nem jut be
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ Morbilliform kitütések, erythema multiforme
 - ▶ Neutropenia, agranulocytosis
 - ▶ Pseudomembranosus colitis
- ▶ Indikáció
 - ▶ Krónikus alsó és felső légúti infekciók (aspirációs pneumonia, tüdőtályog)
 - ▶ Polimikróbás hasi infekciók
 - ▶ Bakteriális vaginosis
 - ▶ Odontogén infekciók
 - ▶ Osteomyelitis
 - ▶ Bőr-,lágyrészinfekciók (pl. diabéteszes láb, gangraena, fasciitis) (Gr - bacikra ható AB-mal kombinálva)



Antibiotikumok csoportosítása hatásmechanizmus alapján

Hatás	Gyógyszer	Hatásmód
Baktériumfal felépítésének gátlása	vancomycin β-laktámok	a peptidoglikánlánc keresztkötései kialakulásának gátlása a peptidoglikánszintézis gátlása a penicillint kötő fehérjék (penicillin-binding proteins, PBP) enzimfunkciójának blokkolásával
A nukleinsavszintézis gátlása	rifamicinek	az RNS-polimerázműködésének gátlása
A DNS kettős spirál kialakulásának gátlása	fluorokinolonok	a giráz enzimescsoport gátlása révén
A folsavszintézis gátlása	szulfonamidok trimethoprim	a dihidrofolsav-szintézis gátlása a dihidrofolsav-reduktáz gátlása
A fehérjeszintézis gátlása	aminoglikozidok bakteriosztatikus szerek (tetracyclinek, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin)	a riboszóma 30S alegységén, ami a sejt pusztulását okozza reverzibilis gátlást okoznak a riboszóma 30S vagy 50S alegységén
A DNS károsítása citotoxikus metabolitokkal	metronidazol	
Nukleinsav-analógok	vírusellenes szerek, mint zidovudin, acyclovir, ganciclovir	a vírusreplikáció gátlása

Fluorokinolonok

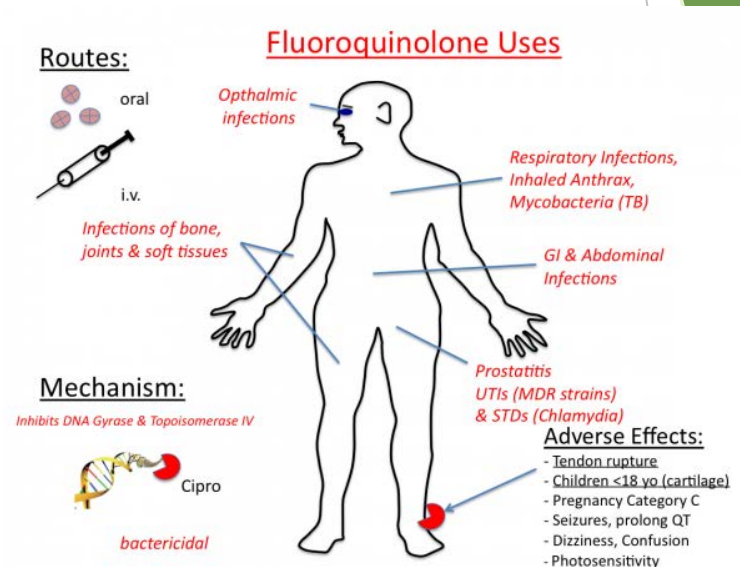
- ▶ Hatás: DNS giráz vagy topoizomeráz IV enzim gátlása
- ▶ Baktericid szerek
- ▶ Jó orális felszívódás, jól penetrálnak szövetekbe (kiv. Liquor)
- ▶ Koncentráció és időfüggő antibakteriális hatás (AUC/MIC)
- ▶ Hosszú PAE
- ▶ Rezisztencia mechanizmusok (ritka a plazmid kódolt rezisztencia)
 - ▶ Efflux
 - ▶ Mutáció a DNS giráz vagy topoizomeráz IV.-ben
 - ▶ Porinok mutációja
- ▶ Generációk: növekedésével nő a Gram + spektrum
 - ▶ 0. generáció: nalidixsav, oxolinsav (még nincs F atom)
 - ▶ 1. generáció: norfloxacin
 - ▶ 2. generáció: perfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin
 - ▶ 3. generáció: levofloxacin
 - ▶ 4. generáció: moxifloxacin

Fluorokinolonok

- ▶ Terápiás indikáció:
 - ▶ 0. generáció: nalidixsav, oxolinsav (még nincs F atom) – csak húgyúti fertőzésekre
 - ▶ 1. generáció: norfloxacin-
 - ▶ szintén alsó húgyúti fertőzésekre
 - ▶ enteritisek kezelésére (Salmonellosis, utazási hasmenés)
 - ▶ 2. generáció: perfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin
 - ▶ Széles spektrum, főleg Gr - -ok ellen
 - ▶ Húgyúti infekciók
 - ▶ Shigella, Salmonella, E.coli, Campylobacter-okozta bélfertőzések
 - ▶ Ciprofloxacin: antrax profilaxisa és kezelése
 - ▶ osteomyelitis
 - ▶ 3. generáció: levofloxacin (Tavanic), perfloxacin
 - ▶ Hasonló a 2. generációhoz de jobb Gram + spektrum → Str. pneumoniae, S aureus
 - ▶ Atípusos légúti patogének ellen
 - ▶ Húgyúti-és lágyrész-infekciól
 - ▶ 4. generáció: moxifloxacin (Avelox), gemifloxacin
 - ▶ Mint a 3. generáció, de jó anaerobok ellen is
 - ▶ Hatékonyak penicillin rezisztens pneumococcus ellen
 - ▶ felső légúti infekciók, területen szerzett és nozokomiális pneumonia, krónikus bronchitis akut exacerbációja,

Fluorokinolonok

- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ fejfájás, hányinger, szédülékenység
 - ▶ Fototoxicitás
 - ▶ Görcsroham, pszichotikus reakciók, eszméletvesztés (ritka)
- ▶ Gyógyszerinterakció:
 - ▶ Felszívódást csökkentik: antacidák, vasat tartalmazó készítmények
 - ▶ Gátolják a theophyllin lebomlását
- ▶ Gyermeknek és terheseknek adása nem javasolt
- ▶ Nem komplikált húgyúti fertőzések kezelésére fosfomicin adása megfontolandó (terjedő fluorokinolon rezisztencia miatt)
- ▶ Gonorrhoea kezelésére már nem ajánlottak (terjedő rezisztencia miatt)
- ▶ Tuberculosis kezelése (cipro, levo és moxifloxacin)

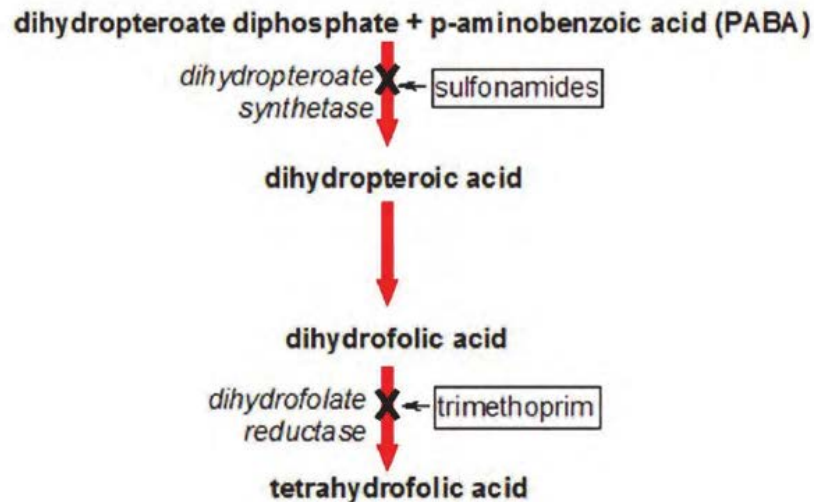


Antibiotikumok csoportosítása hatásmechanizmus alapján

Hatás	Gyógyszer	Hatásmód
Baktériumfal felépítésének gátlása	vancomycin β-laktámok	a peptidoglikánlanc keresztkötései kialakulásának gátlása a peptidoglikánszintézis gátlása a penicillint kötő fehérjék (penicillin-binding proteins, PBP) enzimfunkciójának blokkolásával
A nukleinsavsztézis gátlása	rifamicinek	az RNS-polimerázműködésének gátlása
A DNS kettős spirál kialakulásának gátlása	fluorokinolonok	a giráz enzimesoport gátlása révén
A folsavszintézis gátlása	szulfonamidok trimethoprim	dihidrofolsav-szintézis gátlása dihidrofolsav-reduktáz gátlása
A fehérjeszintézis gátlása	aminoglikozidok bakteriosztatikus szerek (tetracyclinek, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin)	a riboszóma 30S alegységén, ami a sejt pusztulását okozza reverzibilis gátlást okoznak a riboszóma 30S vagy 50S alegységén
A DNS károsítása citotoxikus metabolitokkal	metronidazol	
Nukleinsav-analógok	vírusellenes szerek, mint zidovudin, acyclovir, ganciclovir	a vírusreplikáció gátlása

Szulfonamidok és trimethoprim

- ▶ Sulfasalazin: RA, IBD
- ▶ Sulfamethoxazole (SMX) + trimethoprim (TMP)
- ▶ Folsavszintézis két külön lépésének gátlása
 - ▶ A szulfonamid: a para-aminobenzóic (PABA) dihidro-folsavvá
 - ▶ Trimethoprim: dihidrofol (nem képződik FH4)
- ▶ Szinergista hatás: SMX:TM kombinációja: co-trimoxa
- ▶ Szelektív toxicitás
- ▶ Gram + és - bacik ellen is hatékony, de sok a másodlagos rezisztencia



Szulfonamidok és trimethoprim

▶ Mellékhatások:

- ▶ GI tünetek
- ▶ Allergiás bőrtünetek, ritkán exfoliatív dermatitis
- ▶ Hematológiai eltérések: neutropenia, thrombocytopenia, hemolíticus anaemia
- ▶ Kumarinok hatását fokozza (leszorítja az albuminról)

▶ Indikáció:

- ▶ területen szerzett sinusitisek, otitisek,
- ▶ Nem komplikált húgyúti infekciók
- ▶ Krónikus bronchitis akut exacerbációja
- ▶ Neutropeniás beteg szelektív dekontaminációja
- ▶ AIDS-es beteg Pneumocystis carinii pneumonia kezelése



Antibiotikumok csoportosítása hatásmechanizmus alapján

Hatás	Gyógyszer	Hatásmód
Baktériumfal felépítésének gátlása	vancomycin β-laktámok	a peptidoglikánlanc keresztkötései kialakulásának gátlása a peptidoglikánszintézis gátlása a penicillint kötő fehérjék (penicillin-binding proteins, PBP) enzimfunkciójának blokkolásával
A nukleinsavszintézis gátlása	rifamicinek	a RNS-polimerázműködésének gátlása
A DNS kettős spirál kialakulásának gátlása	fluorokinolonok	a giráz enzimesoport gátlása révén
A folsavszintézis gátlása	szulfonamidok trimethoprim	a dihidrofolsav-szintézis gátlása a dihidrofolsav-reduktáz gátlása
A fehérjeszintézis gátlása	aminoglikozidok bakteriosztatikus szerek (tetracyclinek, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin)	a riboszóma 30S alegységén, ami a sejt pusztulását okozza reverzibilis gátlást okoznak a riboszóma 30S vagy 50S alegységén
A DNS károsítása citotoxikus metabolitokkal	metronidazol	
Nukleinsav-analógok	vírusellenes szerek, mint zidovudin, acyclovir, ganciclovir	a vírusreplikáció gátlása

Rifamicinek

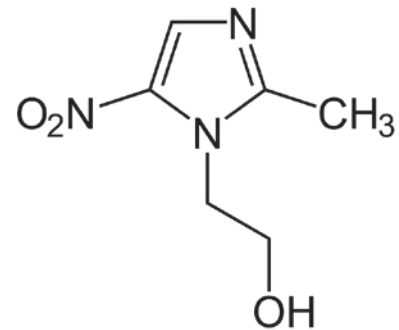
- ▶ Rifampicin, rifabutin, rifaximin
- ▶ RNS polimeráz gátlása
- ▶ baktericidek
- ▶ Jó szöveti penetráció (mell- és hasüregi folyamatok, csont, tályog)
- ▶ Terápiás koncentrációt ér el a liquorban
- ▶ Hatékonyak:
 - ▶ Gr + bacik: pl. *S. aureus*, *C. difficile*
 - ▶ Gr- baktériumok: Neisseriák, *H. influenzae*
- ▶ Erős enziminduktorok → más gyógyszerek (ill. saját) metabolizmusát fokozza
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ Vizelet, nyál, könny piros-narancssárgává válik
 - ▶ Hasi fájdalom, hepatitis
- ▶ Terápiás indikáció:
 - ▶ Rifampicin, rifabutin: kombinációban előnyösek, mert károsítják a biofilmet, így a másik szer jobban ki tudja fejteni hatását - *Staphylococcus*, *Pseudomonas* fertőzésben
+ Profilaxisra: *N. meningitidis* és *H. influenzae* B ellen
+ Kombinációs terápia részeként: *Mycobacterium*ok ellen
 - ▶ Rifaximin: nem szívódik fel, bélben nagy konc.-t ér el → GI infekciók kezelése (*Acinetobacter*, *Bacteroides fragilis*)

Antibiotikumok csoportosítása hatásmechanizmus alapján

Hatás	Gyógyszer	Hatásmód
Baktériumfal felépítésének gátlása	vancomycin β-laktámok	a peptidoglikánlanc keresztkötései kialakulásának gátlása a peptidoglikánszintézis gátlása a penicillint kötő fehérjék (penicillin-binding proteins, PBP) enzimfunkciójának blokkolásával
A nukleinsavsztézis gátlása	rifamicinek	az RNS-polimerázműködésének gátlása
A DNS kettős spirál kialakulásának gátlása	fluorokinolonok	a giráz enzimescsoport gátlása révén
A folsavsztézis gátlása	szulfonamidok trimethoprim	a dihidrofolsav-sztézis gátlása a dihidrofolsav-reduktáz gátlása
A fehérjesztézis gátlása	aminoglikozidok bakteriosztatikus szerek (tetracyclinek, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin)	a riboszóma 30S alegységén, ami a sejt pusztulását okozza reverzibilis gátlást okoznak a riboszóma 30S vagy 50S alegységén
A DNS károsítása citotoxikus metabolitokkal	metronidazol	
Nukleinsav-analógok	vírusellenes szerek, mint zidovudin, acyclovir, ganciclovir	a vírusreplikáció gátlása

Metronidazol

- ▶ nitroimidazol - anaerob sejtekben redukálódva aktiválódik
- ▶ Hatás: nukleinsav károsítása
- ▶ orálisan felszívódik / egyszerű diffúzióval permeál / májban metabolizálódik (részlegesen aktív metabolitja is van)
- ▶ Rezisztencia ritka
- ▶ anaerob vagy microaerophil kórokozókra hat
 - ▶ extraluminalis amebiasis - egy luminalisan ható szerrel együtt
 - ▶ giardiasis - kisebb dózis
 - ▶ trichomoniasis
 - ▶ anaerob baktériumok
- ▶ mellékhatások - ritkán súlyosak
 - ▶ gyakori: fejfájás, hányinger, fémcs íz érzés a szájban
 - ▶ sötét vizelet / disulfiram szerű hatás (alkoholt ne)
 - ▶ neurotoxicitás
 - ▶ baktériumokban mutagenitását figyelték meg



Antifungális szerek

A gombák

- ▶ Eukarióta szervezetek (=valódi sejtmaggal rendelkeznek)
- ▶ Mai modern rendszertani besorolás szerint:
 - ▶ Az eukarióták „domén”-jén belül külön országot/birodalmat képviselnek, mint az állatok vagy a növények
- ▶ Spórákkal szaporodnak
- ▶ Több, mint 100 000 faj ismert, (és úgy tartják, több, mint 1millió fajuk létezik), de <1000 patogén emberre
- ▶ Sejtfaluk poliszacharidokból épül fel: kitin, α - és β -glükán
- ▶ Sejtmembránjuk fő komponense: ergoszterin

Gombás fertőzések

- ▶ Ép kültakaró esetén az egészséges, immunkompetens emberek rendszerint rezisztensek a gombás megbetegedésekkel szemben.
- ▶ De legyengült szervezetekben fakultatív patogén gombák súlyos, akár halálos „opportunista fertőzést” is okozhatnak.

Gombás fertőzések II.

▶ Felületi mycosis

- ▶ Bőr, nyálkahártya, hajas fejbőr felszínén (kívülről) szaporodó gombák okozzák, általában gyulladást nem okozva
 - ▶ Pl. pityriasis versicolor, tinea nigra
- ▶ De ha beterved az epidermisbe, a nyálkahártyába, hajas fejbőrbe, körömbe, hajba → gyulladás
 - ▶ Trichophyton-fertőzés, Candida-fertőzés

▶ Subcutan mycosis

- ▶ Dermis, izom, fascia érintett → szisztémás kezelés
 - ▶ Pl. gyenge virulenciájú talaj-gombák okozzák pl. traumás sérülés után

▶ Szisztémás mycosis

- ▶ Rendszerint tüdő érintett (inhalatív fertőzések),
- ▶ de létezik gomba-szepszis is → kezelés szisztémásan
 - ▶ Pl. Sarjadzó és penészgombák okozzák

Fontos! Szepszis esetén, „vakon” alkalmazott széles-spektrumú antibiotikum elősegítheti egy gombás fertőzés szétterjedését. ← vagy egy gombás szepszis esetén, az antibiotikum használatára a beteg állapota romolhat, a folyamat progrediál ← oka: fiziológiás bacik-gombák egyensúlyban vannak

Gombák csoportosítása és terápiájuk

Dermatomycosis

Dermatophytosis (Cutan mycosis)

- *Trichophyton rubrum*
 - *Microsporium canis*
 - *Microsporium gypsum*
 - *Epidermophyton* fajok
- } Eltávolítás,
lokális,
orális

Superficialis mycosis

- *Malassezia furfur* } lokális

Subcutan mycosis

- *Sporothrix shenkii* } orális

Szisztémás mycosis

- Dimorf gombák
- *Coccidioides immitis*
 - *Histoplasma capsulatum*
 - *Blastomyces dermatitis*
 - *Paracoccidioides brasiliensis*
- } Tüdő → orális
Meningitis → flukonazol
Disszem. → i.v. ampB
Bőr → lokális

Opportunista mycosis

- *Candida* fajok (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*) } Mucocutan → lokális, orális
Invazív → orális, i.v. ampB
 - *Cryptococcus neoformans* } Disszem. → i.v. ampB; meningitis → flukonazol
 - *Aspergillus* fajok (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*) } külső → lokális, orális; belső → orális, i.v.
 - *Absidia corymbifera*
 - *Rhizomucor pusillus*
 - *Rhizopus arrhizus*
- } Orális
i.v. ampB
- *Pneumocystis carinii* } Sumetrolim (Trimethoprim + Sulfamethoxazol)
Pentamidin (antiprotozoon szer)

- Lokális
- nystatin, natamycin
 - itrakonazol, flukonazol, ketokonazol
 - terbinafin (CSAK dermatomycosisban)
- Orális
- ketokonazol, flukonazol, itrakonazol
 - terbinafin (CSAK dermatomycosisban)

Gombaellenes kezelés nehézségei

- ▶ Kevés megfelelő hatóanyag
- ▶ Toxicitás:
 - ▶ Emberi sejtekhez való hasonlóság nagy → hatóanyagok egyrésze csak felületi kezelésre
- ▶ Hatóanyag szöveti megoszlása
 - ▶ Dúsul-e keratin gazdag szövetben? → per os hatóanyagok vagy csak mucocutan vagy csak haj és köröm vagy csak gasztrointesztinális mycosisban alkalmazható
- ▶ Gyógyszerkölcsonhatások
 - ▶ CYP-gátlók:
 - ▶ CYP2D6: terbinafin, CYP2C9: fluconazole, CYP3A4: ketoconazole, myconazole, itraconazole
- ▶ Rezisztencia
 - ▶ Folyamatosan követi és publikálja az EUCAST-SAS: European Cimmittee on Antimicrobial Susceptibiliy Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility

Gombaellenes szerek csoportosítása

Egyfajta csoportosítás:

- ▶ Szisztémásan ható
 - ▶ Szisztémás megbetegedésekre
 - ▶ Mucocután megbetegedésekre
- ▶ Lokálisan ható

Egy másik csoportosítás:

- ▶ Hatásmechanizmus szerint csoportosítva
 - ▶ Ezen belül kémiai szerkezeten alapuló csoportok

Membránkárosító szerek

- ▶ Polién makrolidok („Poliének”)
- ▶ Azolok
 - ▶ imidazolok és
 - ▶ triazolok
- ▶ Allilaminok
- ▶ Morfolinok

Membránkárosító szerek – Poliének I.

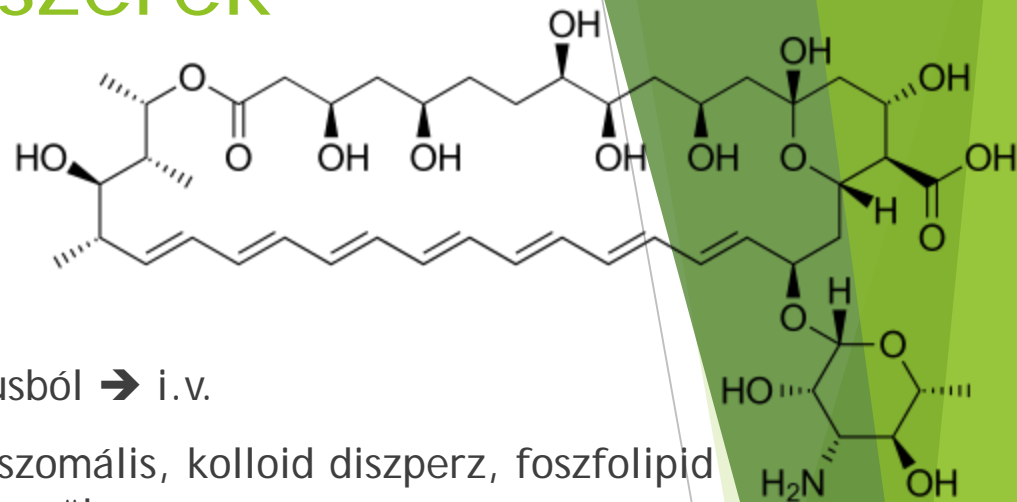
- ▶ Polién makrolidok („Poliének”)
 - ▶ *Streptomyces* fajok ~150 különböző poliént termelnek: makrociklikus laktongyűrűk
kül. számú konjugált kettős kötésekkel
 - ▶ Hatásmechanizmus: az ergoszterolhoz kötődnek és pórust képeznek a membránban → ion-cserélő mechanizmusok károsodnak és végül az ATP-szintézis
 - ▶ Más szterinekhez is kötődnek (koleszterin) → több közülük is toxikus (léteznek lipidasszociált változatok, amik kevésbé toxikusak) → nem mind alkalmazható szisztémásan
 - ▶ Hatáserősség: Kis koncentrációban fungisztatikus, nagy koncentrációban fungicid szerek

Membránkárosító szerek – Poliének II.

► Hatóanyagok:

► Amphotericin B

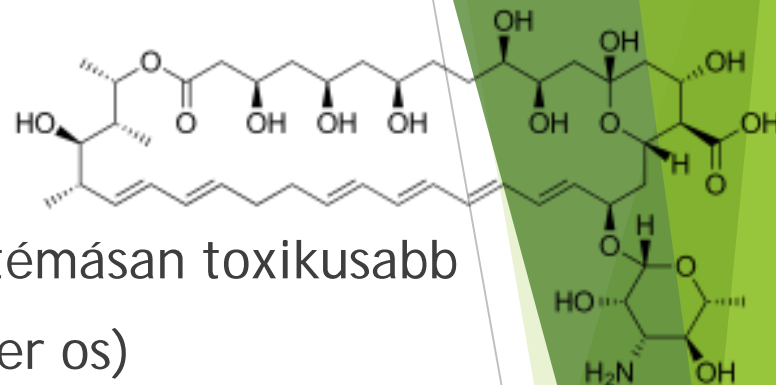
- rosszul szívódik fel GI traktusból → i.v.
- kombinálják lipidekkel (liposzomális, koloid diszperz, foszfolipid komplex) → nephrotoxicitás csökken
- hosszantartó alkalmazás: nephrotoxicitás, máj és vérképzőrendszeri toxicitás
- főleg szisztémás kezelésre (i.v.), súlyos szisztémás gombás fertőzéseknél
- ritkán GI *Candida* oralis kezelésére
- kombinált kezelési sémákban: katasztrófakeverék
 - amph B + flucitozin
 - amph B + flukonazol
 - amph B + echinokandinok
 - echinokandinok + triazolok
- kontraindikáció: más nephrotoxikus vegyületek (aminglikozidok, ciklosporin), terhesség (átjut a placentán)



Membránkárosító szerek - Poliének III.

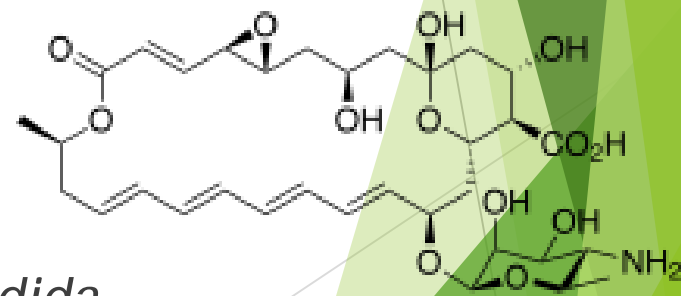
► Nystatin

- ▶ jellemzői mint az amph B, de szisztémásan toxikusabb
- ▶ GI nyálkahártya helyi kezelésére (per os)
(*Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*)
- ▶ hüvelyi gombafertőzésekre (*Candida*)



► Natamycin

- ▶ szintén alig penetrál
- ▶ helyi kezelésre kúpban kenőcsben (*Candida*, *Aspergillus*, *Cephalosporium*, *Fusarium*, *Penicillium*)



Membránkárosító szerek – Azolok I.

▶ Azol-származékok

- ▶ széles hatásspektrum: nem csak gombák, egyes Gram-pozitív bacik ellen is hatnak

▶ Hatásmechanizmus:

- ▶ a lanoszterol-14 α -demetiláz enzimet gátolják → az ergoszterol bioszintézise gátolt
 - ▶ (az ergoszterol elengedhetetlen a gombák sejtmembránjához) (mint a koleszterin az állatoknál, helyes permeabilitáshoz, fluiditáshoz szükséges)

▶ Hatáserősség: fungisztatikus szerek

- ▶ Két csoportjuk van: imidazolok és triazolok

Membránkárosító szerek - Azolok II.

► Imidazolok:

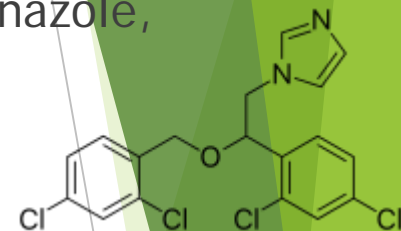
Miconazole, Econazole, Ketoconazole, Clotrimazole, Bifonazole, Clomidazole, Croconazole, Fenticonazole, Isoconazole, Neticonazole, Oxiconazole, Sertaconazole, Sulconazole, Tioconazole

► Alkalmazás:

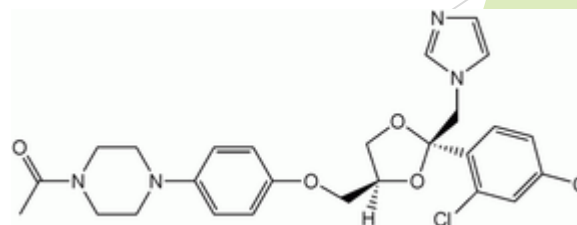
- főleg helyileg
 - bőrgomba (kezelési idő: 4-6 hét)
 - Hüvelygomba (kezelési idő: 1-2 hét)
- ritkán szisztémásan is (ketokonazol; Mo.-on nem)
- széles spektrumúak

► Ketokonazol:

- első (és egyetlen) per os imidazol-szárm.
- jól felszívódik
- kiválasztás: epe, bél
- mellékhatás: akár súlyos máskárosodás is
- CYP3A4 enziminhibítor



Miconazole
WHO essential medicine



Membránkárosító szerek – Azolok III.

► Triazolok:

I. gen.: Fluconazole, Fosfluconazole, Itraconazole,

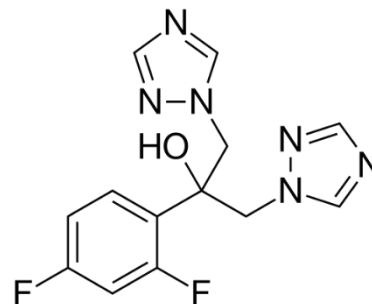
II. gen.: Posaconazole, Voriconazole

► Alkalmazás:

- főleg szisztémásan (helyileg inkább az imidazol-származékokat használják)
- széles spektrumúak

► Flukonazol:

- per os vagy i.v. is
- viszonylag kevés mellékhatás
- katasztrófa-keverékben is
- nem metabolizálódik
- CYP2C9 enzim-inhibitor (kumarinok!)



► Itrakonazol:

- főleg per os
- erősen fehérjekötött (99,8%)
- kötődik keratinhoz → akumulálódik hajban, bőrben, körömbe

► Posaconazol:

- főleg per os szuszpenzióban szisztémás mikózisban

► Vorikonazol:

- flukonazolhoz hasonló de
- metabolizálódik (CYP-ek által)

Membránkárosító szerek – Allilaminok

- ▶ Allilaminok: Terbinafin, Naftifin (Butenafin)
 - ▶ Hatásmechanizmus: a szkvalén-epoxidáz enzimet gátolják
 - ➔ gátlódik az ergoszterol bioszintézise és
 - ➔ felhalmozódik a szkvalén, ami toxikus a gombára
 - ▶ Hatáserősség: fungicid
 - ▶ Terbinafin:
 - ▶ lokálisan és szisztémásan (per os) is
 - ▶ 70-80%-ban felszívódik
 - ▶ Májban metabolizálódik
 - ▶ 80%ban vizelettel, 20%-ban széklettel ürül
 - ▶ Dermatomycosis, onychomycosis, tinea pedis/corporis
 - ▶ Naftifin, butenafin
 - ▶ csak lokálisan
 - ▶ főleg fonalas gombák ellen hatásosak - dermatomikózisban

Membránkárosító szerek - Egyéb

▶ Amorolfine

- ▶ Morfolin-vázas (N és O egy gyűrűn belül)

- ▶ Hatásmechanizmus:

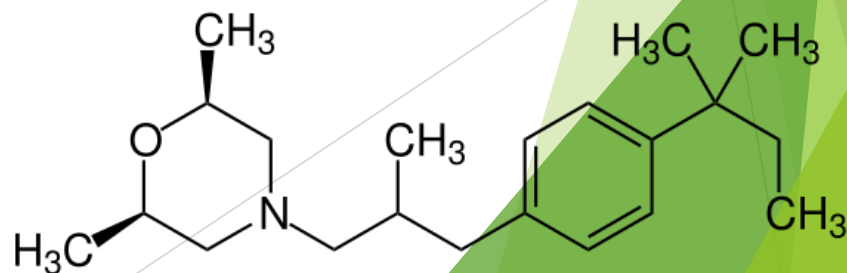
- ▶ az ergoszterol bioszintézisében résztvevő enzimeket gátol (D14-reduktáz és D7-D8-izomeráz)
 - ▶ gátlódik az ergoszterol-szintézis
 - ▶ intermedierek halmozódnak fel a gomba membránjában

- ▶ Hatáserősség:

- ▶ fungicid

- ▶ Alkalmazás:

- ▶ helyileg, elsősorban körömre körömlakként
- ▶ Célszerű a körmöt felpuhítani, vagy a felszínét megreszselni



Mikrotubulus gátló szerek

▶ Grizeofulvin

▶ Vízben oldhatatlan benzofurán-származék

▶ Hatásmechanizmus:

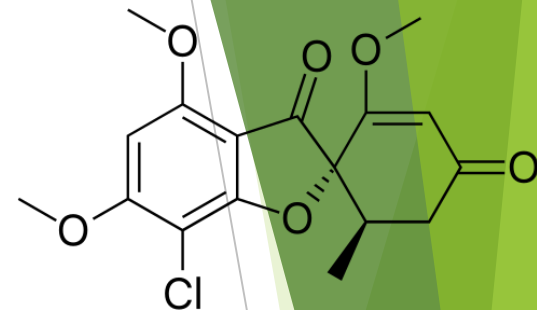
- ▶ tubulinhoz **kötődik** → gátolja a mikrotubuláris folyamatokat pl. a mitózist
- ▶ Keratin-prekurzor sejtekben felhalmozódik → így az újonnan nöövő haj/köröm védett lesz a gombainvázió ellen → régi fertőzött köröm/haj eltávolítandó
- ▶ energiafüggő transzferrel veszik fel a gombák ← rezisztens törzseknél ez csökken

▶ Hatáserősség:

- ▶ fungisztatikus

▶ Alkalmazás:

- ▶ Per os ← ultra-mikroméretű részecskék formájában alkalmazzák (oldhatatlansága miatt)
- ▶ zsíros ételek növelik a felszívódását
- ▶ dermatophyták ellen - Epidermophyton, Microsporum és Trichophyton fajok; helyi kezelésre



Nukleinsavszintézis gátlószerek

▶ 5-fluorocitozin/flucitozin

▶ Fluoropirimidin

▶ Hatásmechanizmus:

- ▶ Sejten belül 5-fluoro-uracillá alakul (\Leftrightarrow emlős sejtben kevés \rightarrow szelektív)
- ▶ nukleotid analóg \rightarrow a gombák RNS és DNS szintézisét gátolja

▶ Hatáserősség:

- ▶ fungisztatikus

▶ Alkalmazás:

- ▶ Per os/i.v. (szisztémás Candida/Cryptococcus)
- ▶ Helyileg (kenőcs)
- ▶ Szinergizmus amph B-vel (az amph B miatt jobb a felszívódása)

Sejtfalszintézis gátlók

- ▶ Echinocandinok: Caspofungin, Micafungin, Anidulafungin
 - ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ β -glükán szintáz enzimet gátolják \leftarrow a β -glükán a gombák sejtfalának elengedhetetlen alkotója
 - ▶ Hatáserősség:
 - ▶ sarjadzógombák ellen pl. Candida fungicid hatású
 - ▶ fonalas gombák ellen pl. Aspergillus fungisztatikus
 - ▶ Alkalmazás:
 - ▶ Candida és Aspergillus ellen használják, főleg szisztémásan
 - ▶ Katasztrófa-keverékben

Összefoglalás

- ▶ Szisztémásan alkalmazott antifungális szerek szisztémás fertőzésekre
 - ▶ Poliének - Amph B
 - ▶ 5-Fluorocitozin
 - ▶ Azolok
 - ▶ Imidazolok - ketokonazol
 - ▶ Triazolok - Itrakonazol, Flukonazol, Vorikonazol, Posakonazol
 - ▶ Echinocandinok - Caspofungin, Micafungin, Anidulafungin
- ▶ Szisztémásan alkalmazott antifungális szerek mukokután fertőzésekre
 - ▶ Allilaminok - terbinafin
 - ▶ Grizeofulvin
- ▶ Helyileg alkalmazott antifungális szerek
 - ▶ Poliének - Nystatin, Natamycin, Candicin
 - ▶ Allilaminok - Terbinafin, Naftifin
 - ▶ Amorolfín
 - ▶ Azolok
 - ▶ Imidazolok - Mikonazol, Ekonazol, Klotrimazol

Összefoglalás

- ▶ Gombák ellen leggyakrabban adott szerek:
 - ▶ Amphotericin B (*i.v.*)
 - ▶ Itrakonazol (vagy Flukonazol) (*per os*)
 - ▶ Ketokonazol (*lokálisan*)

Féregfertőzések terápiája

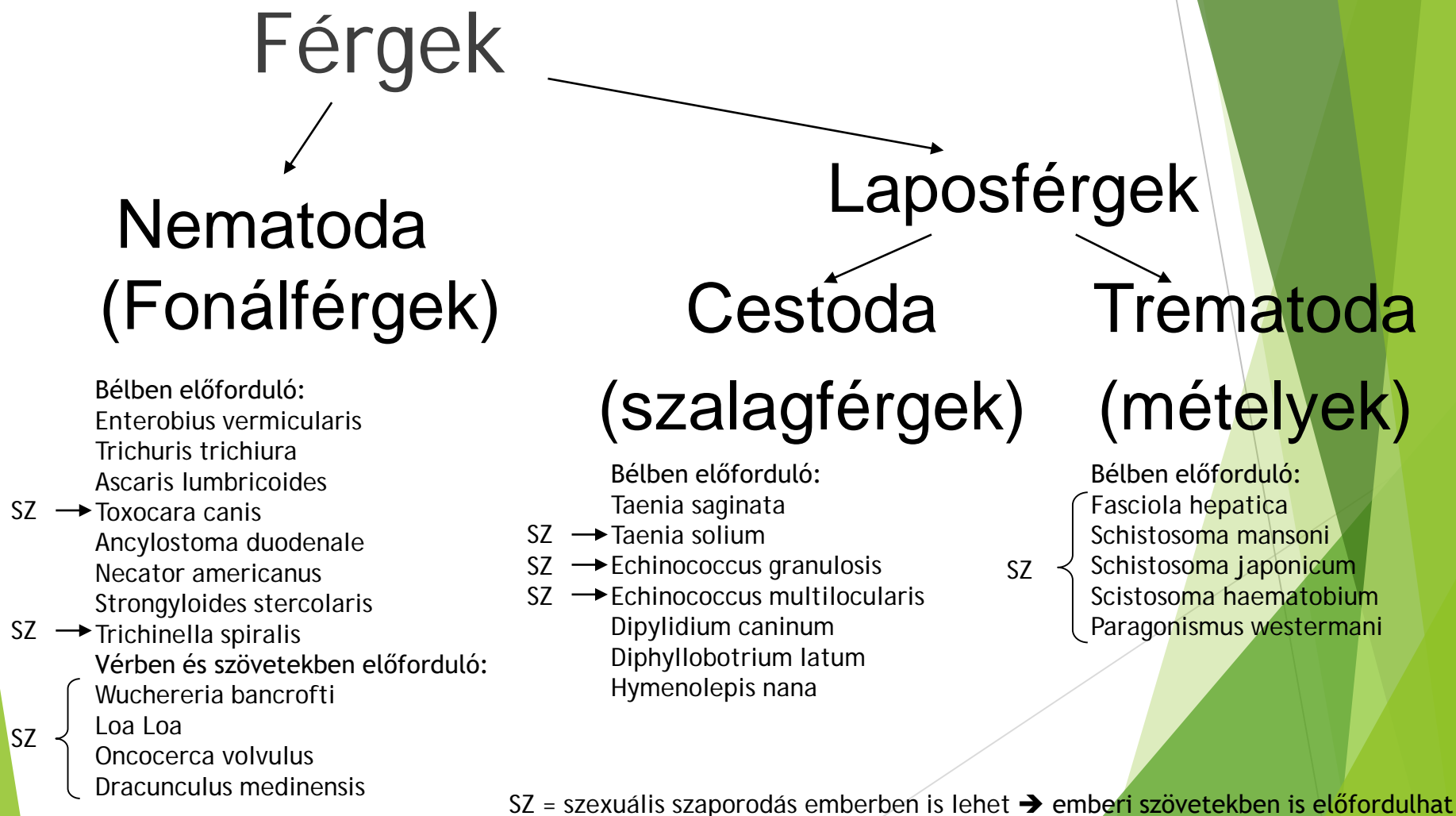
Féregfertőzések fogalma

Helminthiasis: Az emberi vagy állati tápcsatornában, illetve szövetekben élő férgek által okozott megbetegedések.

Világviszonylatban igen elterjedtek, legnagyobb számban a gazdaságilag elmaradott országokban fordulnak elő.

Hazánkban a fonal- és a szalagféregfertőzések a leggyakoribbak.

Férgek csoportosítása



Férgek csoportosítása és ellenük használható szerek

Férgek

Nematoda (Fonálférgek)

Bélben előforduló:

Enterobius vermicularis - mebendazol
Trichuris trichiura - mebendazol
Ascaris lumbricoides - mebendazol, tiabendazol, levamisol
Toxocara canis - tiabendazol
Ancylostoma duodenale - mebendazol, tiabendazol, levamisol
Necator americanus - mebendazol, tiabendazol, levamisol
Strongyloides stercoralis - tiabendazol
Trichinella spiralis - tiabendazol

Vérben és szövetekben előforduló:

Wuchereria bancrofti - dietilkarbamazin, ivermektin
Loa Loa - dietilkarbamazin, ivermektin
Onchocerca volvulus - dietilkarbamazin, ivermektin
Dracunculus medinensis - sebészi

Laposférgek

Cestoda (szalagférgek)

Bélben előforduló:

Taenia saginata - niklozamid, prazikvantel
Taenia solium - niklozamid, prazikvantel
Echinococcus granulosus - sebészi, mebendazol, albendazol
Echinococcus multilocularis - sebészi, mebendazol, albendazol
Dipylidium caninum - niklozamid, prazikvantel
Diphyllobotrium latum - niklozamid, prazikvantel
Hymenolepis nana - niklozamid, prazikvantel

Trematoda (mételyek)

Bélben előforduló:

Fasciola hepatica - bithionol
Schistosoma mansoni - prazikvantel
Schistosoma japonicum - prazikvantel

Scistosoma haematobium - prazikvantel

Paragonimus westermani - prazikvantel

Féregellenes szerek

Anthelmintikumok: azok a vegyületek, amelyek egymagukban, vagy más terápiás eljárásokkal együtt alkalmazva a férgeket megölik (féregölők), vagy csökkentik azok számát az emberi vagy állati gazdaszervezetben (féregűzők).

A gyógyszerek támadáspontja általában a kifejlett féregben található:

- ▶ a féreg mozgásának neuromuscularis koordinációja,
- ▶ a szénhidrát-anyagcsere, mint a féreg energiaforrása (itt a glukóz az elsődleges szubsztrát) és
- ▶ a mikrotubulusok integrációja, aminek a peterakásban és kikelésben, a lárva fejlődésében, a glukóztranszportban és az enzimek aktivitásában és szekréciójában van szerepe.

Diagnosztika

A férgek által okozott fertőzések terápiájában nehézséget okoz az, hogy a parazita és a gazdaszervezet biokémiai és fiziológiai folyamatai hasonlóak, így a helminthiasisban alkalmazható gyógyszerek többsége a gazdaszervezetre toxikus mellékhatással rendelkezik.

Ezért a terápia elkezdése előtt célszerű a parazita kimutatása és meghatározása, majd ez alapján a megfelelő gyógyszer kiválasztása.

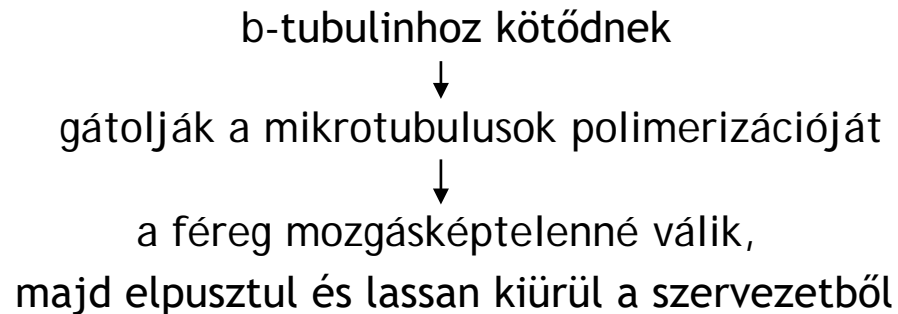
A férgek különböző fejlődési alakjainak kimutatása (pete, lárva, kifejlett alak) történhet a székletből, vizeletből, vérből, köpetből vagy a szövetekből.

Benzimidazolak

Mebendazol, albendazol, tiabendazol, triclabendazol

Támadáspont: férgek mikrotubuláris rendszere (b-tubulin)

Hatásmechanizmus:



A szelektív toxicitás oka az, hogy a benzimidazolak sokkal nagyobb affinitással kötődnek a parazita, mint az emlőssejt b-tubulinjához.

Spektrum: szinte minden féreg ellen hatásosak, de főleg bélben élősködő fonálféreg ellen használják

fonálféreg	Mebendazol	Trichuris, Enterobius, Ancylostoma
	Tiabendazol	Toxocara, Strongyloides, larva migrans (Necator, Ancylostoma)
szalagféreg	Albendazol	Echinococcus, cysticercus (Taenia)
mételyek	Triclabendazol	Fasciola hepatica

Idegrendszerre ható szerek

Paraszimpatomimetikumok

Hatásmechanizmus: acetilkolinerg szinapszison hatnak és a férgek izomzatát kontrahált állapotban bénítják (görcsös bénulás - depolarizáló neuromuszkuláris blokkolás)

Kolinerg szinapszisokat serkentők:

- ▶ Imidazolotiazolok
 - ▶ Levamisol - Ascaris, Necator, Ancylostoma (tehát bél-fonálférgek) ellen, immunmodulátor hatású is
- ▶ Tetrahidopirimidinek (elsősorban állatgyógyászatban):
 - ▶ Pyrantel - Ancylostoma, Necator, Enterobius, Trichinella (tehát bél-fonálférgek) ellen
 - ▶ Oxantel - Trichuris (bél-fonálféreg) ellen
- ▶ Benzilammonium-származékok
 - ▶ Bephenium - Ascaris, Necator, Ancylostoma (tehát bél-fonálférgek) ellen

Kolinészteráz-bénítók:

- ▶ Foszfonsav-származékok (irreverzibilis organofoszfátok)
 - ▶ Metrifonát - Schistosoma haematobium (métely) ellen (egyébként Alzheimer ellenes szer is)

Idegrendszerre ható szerek

Gátló receptorokon ható szerek

Hatásmechanizmus: gátló (Glutamáterg/GABAerg) szinapszisokon hatnak és a férgek izomzatát petyhüdt állapotban bénítják (petyhüdt bénulás - nem-depolarizáló neuromuszkuláris blokkolás)

Glutamáterg receptorokon hatók:

- ▶ Makrolid-származékok
 - ▶ Ivermectin - fonálférgek ellen, pl.: Strongyloides; rokonvegyülete az avermectin rovarellenes

GABAerg szinapszison hatók:

- ▶ Piperazin-származékok
 - ▶ Piperazin - Ascaris, Enterobius (tehát bél-fonálférgek) ellen
 - ▶ Dietilkarbamazin - Dracunculus, Ascaris (tehát fonálférgek) ellen

Ennek egy másik hatásmechanizmust is feltételeznek: arachidonsav-metabolizmust gátolja, ezáltal megváltozik a féregsejtek felszíni membránja, vagyis féregantigéneket tár fel és érzékenyebbé teszi a férgeket az immunrendszerrel szemben.

Anyagcserére ható szerek

Salicylanilid-származékok:

► Niclosamid

Pontos hatásmechanizmusa nem ismert, valószínűleg széjfelkapcsolja az oxidatív foszforiláció enzimeit, ezáltal gátolja az ATP-termelést.

Spektrum: minden szalagféreg (cestoda) ellen

Szulfanilfenol-származékok:

► Bithionol

Pontos hatásmechanizmusa nem ismert, valószínűleg ez is az ATP-termelést gátolja.

Spektrum: Fasciola, Paragonimus (mételyek) ellen

Kinolin-származék:

► Pyrvinium

Hatásmechanizmus: a férgek szénhidrát- (glükóz-) felvételét gátolja

Spektrum: a legtöbb fonálféreg (nematoda) ellen hatásos

Egyéb hatásmechanizmusú szerek

Kinolin-származékok:

► Prazikvantel

Hatásmechanizmus: nem teljesen tisztázott; feltehetően megnöveli a féregsejtek membránjának permeabilitását Ca^{2+} -ok számára, így kontrahált izomzattal bénul a féreg; egy másik mechanizmus, hogy meggátolja a férgek adenozin felvételét (a férgek pedig nem képesek *de novo* purin-szintézisre)

Spektrum: mótelyek (Schistosoma, Paragonimus), és szalagféreg ellen

► Oxamniquin

Hatásmechanizmus: valószínűleg a féreg DNS-éhez kötődik és károsítja azt, valamint ennek hatására a féreg kontrahálva bénul; feltételeznek egy esetleges antikolinerg hatásútvonalat is

Spektrum: Schistosoma mansoni ellen hatásos

Egyéb szerek / Kevert spektrumú szerek

Naftalénszulfonát-származékok:

- ▶ Suramin

Hatásmechanizmus: Valószínűleg a DNS- és RNS-metabolizmus enzimein keresztül fejti ki hatását, pl. onchocerciasisban a felnőtt nőtény fertőt sterilizálja, majd megöli; antiprotozoon szer is (lásd ott)

Spektrum: Onchocerca volvulus ellen, valamint antiprotozoon szerként (lásd ott)

Aminoakridin-származékok:

- ▶ Quinacrin

antiprotozoon (lásd ott), anthelmint, valamint antiprion (Creutzfeldt-Jakob kór) hatású

Butirofenon-származék:

- ▶ Desapidine

Hatásmechanizmusa ismeretlen, cestodák ellen

Klórfenol-származék:

- ▶ Dichlorophen

Hatásmechanizmusa ismeretlen, cestodák ellen

Tiazol-származék:

- ▶ Niridazol

Hatásmechanizmusa ismeretlen, trematodák ellen

Arilszulfonát-származék:

- ▶ Stibophen

Hatásmechanizmusa ismeretlen, trematodák ellen

Összefoglalás

- ▶ Bélben élő
 - ▶ Fonálférges ellen → mebendazol/tiabendazol
 - ▶ Szalagférges ellen → niklozamid/prazikvantel
 - ▶ Mótelyek ellen → prazikvantel
- ▶ Vérben élő férges ellen (fonálférges)
 - ▶ → dietilkarbamazin/ivermectin

Ezenkívül fontosabb szerek még: levamisol → bél-fonálférgek ellen
metrifonát → mótétyek
bithionol → mótétyek

Magyarországon kapható készítmények

- ▶ DECARIS 150 mg tabletta (levamisol) 1x
- ▶ DECARIS 50 mg tabletta (levamisol) 2x (gyermekek részére)
- ▶ VERMOX tabletta (mebendazol) 6x (100mg)

Mindegyik bélben élősködő fonálféreg fertőzés ellen.



Parazitaellenes szerek

Paraziták csoportosítása és ellenük alkalmazható szerek

Paraziták

Protozoonok (Endoparaziták)

Testüregekben élő:

■ Amőbák

- Entamoeba histolytica – metronidazol, tinidazol (=nitroimidazolok)

emetin (ismeretlen hatásmechanizmus)

paromomycin (aminoglikozid antibiotikum)

jodokinol

diloxanid-furoát

(tetraciklin antibiotikumok)

} Ismeretlen hatásmechanizmus
Cystára is hatnak!

Ektoparaziták

- Tetvek
- Kullancsok
- Atkák
- Szúnyogok
- Legyek
- Vérszívó legyek
- Bolhák
- Poloskák

Paraziták csoportosítása és ellenük alkalmazható szerek

Testüregekben élő protozoonok (folytatás):

- Ostorosok
 - *Dientamoeba fragilis* (nem amőba!) – metronidazol
 - *Giardia lamblia* – metronidazol, nitrofurantoin (utóbbi nitrofurán antibiotikum)
 - *Trichomonas vaginalis* – metronidazol, nitrofurantoin
(a szexuális partnert is kezelni!)
- Csillósok
 - *Balantidium coli* – metronidazol, tetraciklinek
- Spórások
 - *Isospora hominis* – Sumetrolim® (trimethoprim + szulfametoxazol; ezt a kombinációt hívják co-trimoxazolnak is)
 - *Cryptosporidium parvum* – (AIDS-eseknél kell csak kezelés:) spiramycin (16tagú gyűrűs makrolid antibiotikum)

Paraziták csoportosítása és ellenük alkalmazható szerek

Vérben és szövetekben élő protozoonok:

- Amőbák
 - Naegleria – amphotericin B (=ampB) + myconazol + rifampicin
(gomba:polién) (gomba:azol) (anza-makrolid antibiotikum)
 - Acanthamoeba – myconazol (lokálisan) v. ampB + myconazol + rifampicin
- Ostorosok
 - Trypanosoma brucei gambiense – **suramin**, **pentamidin**; **melarsoprol**, **eflornitin**
(Álomkór) (hemolimfatikus szakasz) (KIR-tünetek megjelenése után)
 - Trypanosoma brucei rhodesiense – **suramin** ; **melarsoprol**
 - Trypanosoma cruzi (Chagas-kór) – benznidazol (nitroimidazol antibiotikum), nifurtimox (nitrofurán antibiotikum)
 - Leishmania fajok ellen – **Na-stiboglükonát**, IFN- γ (általános immunstimuláns), **pentamidin**, ampB, azolok, paromomycin
- Spórások
 - Plasmodium falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae – **összes szer külön tárgyalva**
 - Toxoplasma gondii – Fansidar® (sulfadoxin+pirimetamin), spiramycin, **atovaquone**

Entamoeba histolytica ellenes szerek - Luminális amöbicidek

▶ Emetin/Dehidro-emetin

(utóbbinak kevesebb a mellékhatása)

- ▶ Hatásmechanizmus: hatásmechanizmusa ismeretlen; *in vitro* transzlokáció-gátló hatású

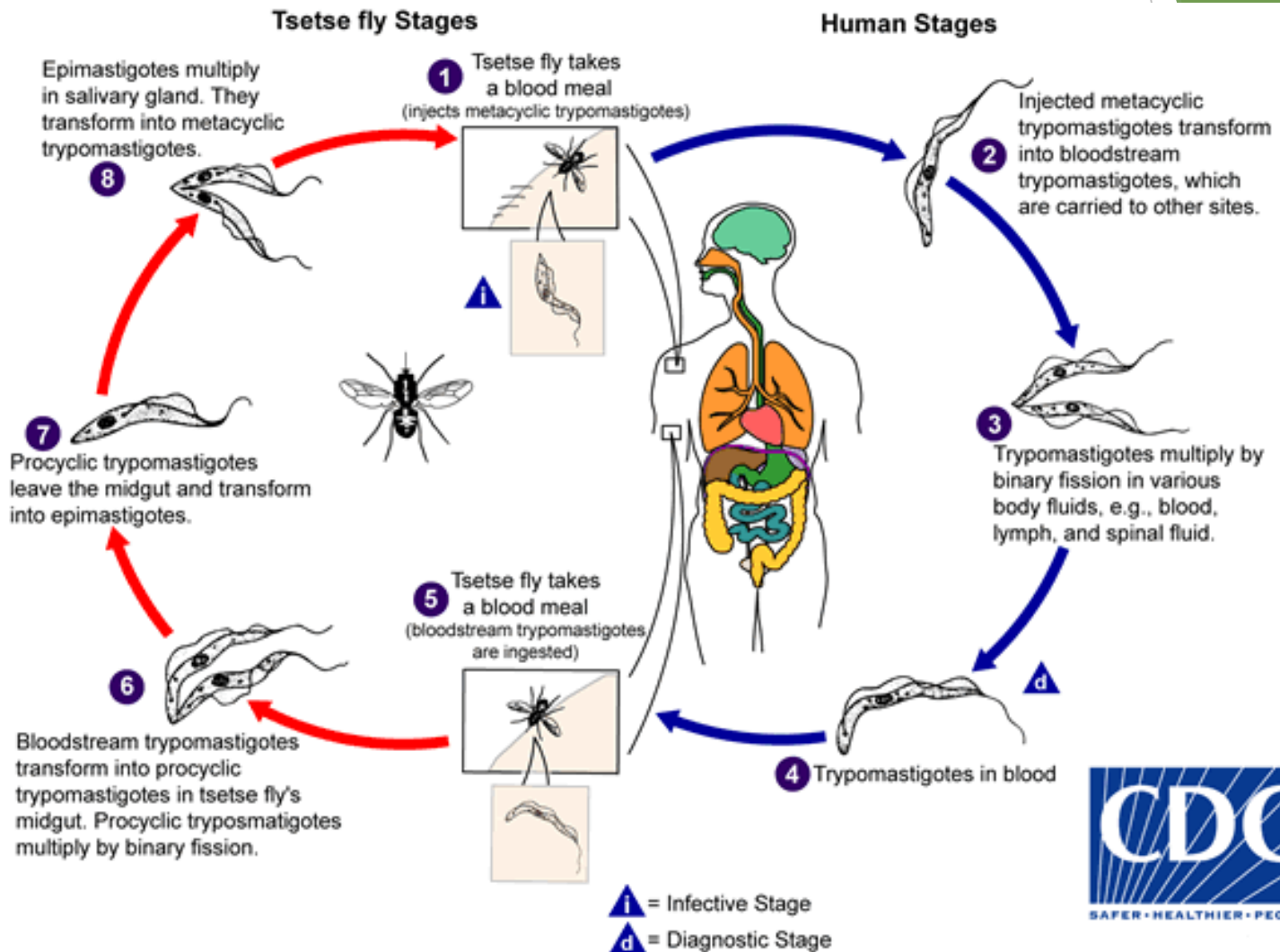
▶ Diklóracetamid-származékok (Diloxanid-furoát, Klefamid, Etofamid, Teklozan)

- ▶ Hatásmechanizmus: ismeretlen; a cystákra is hatnak

Entamoeba histolytica ellenes szerek – Luminális amöbicidek

- ▶ Halogénezett Hidroxikinol-származékok
(Jodokinol, Klórkinaldol, Tilbrokinol, Broxikinolin, Kliokinol, Chiniofon)
 - ▶ Hatásmechanizmus: nem teljesen tisztázott,
 - ▶ feltételezhetően a protozoon létfontosságú enzimeit inaktiválja,
 - ▶ valamint halogenizálja a fehérjéit;így a parazita osztódását gátolja
- ▶ Hosszantartó használatuk vakságot okozhat!

A Trypanosoma brucei fajok élelciklusa



Trypanosoma brucei fajok ellenes szerek - álomkór

► Suramin

► Hatásmechanizmus: számos enzimet gátol:

- a protozoonok speciális glikoszómájában található glikolitikus enzimeket (α -glicerinfoszfát oxidázt (ez az enzim csak protozoonokban található), glicerín-3-foszfát dehidrogenázt, foszfofruktokinázt, aldolázt és piruvát kinázt),
- RNS polimerázt, szukcinát dehidrogenázt,
- pirimidin-szintézis enzimeit (timidilát szintetáz, dihidrofolát reduktáz), a
- parazita protein-kinázát mind-mind gátolja.

Ezáltal gátlódik a parazita ATP-szintézise, az RNS- és DNS-metabolizmusa, valamint a fehérje-szintézise.

- ### ► Alkalmazás: nagyon hatékony korai gambiense fertőzés ellen, kevésbé rhodesiense trypanosomiasisban; KIR-be nem pentráll, tehát csak a hemolimfatikus szakaszban használható, a KIR-tünetek megjelenése előtt.

Onchocerca volvulus (fonálféreg) ellen is hatásos, valamint a dietilkarbamazin alternatívája Wuchereria bancrofti (szintén fonálféreg) fertőzésben

Trypanosoma brucei fajok ellenes szerek - álmokór (folyt.)

► Pentamidin

- Hatásmechanizmus: nem teljesen tisztázott;
 - valószínűleg a kinetoplast DNS-hez (kDNS) kötődik ezáltal a kinetoplast replikációját és funkcióját gátolja,
 - valamint a kinetoplast szétesést okozhatja;
 - ezenkívül hatása lehet még a szukcinát-dehidrogenázra (és így a sejtlégzésre) és
 - az S-adenozil-methioninra (és így a biológiai metilezés folyamatára) is
- Alkalmazás: afrikai trypanosomiasis korai szakaszának kezelésére; valamint leishmaniasisban, ha stiboglükonát nem használ; ritkábban Pneumocystis carinii okozta tüdőgyulladásban

Trypanosoma brucei fajok ellenes szerek – álmokór (folyt.)

► Melarsoprol (3 vegyértékű arzénszármazék)

- Hatásmechanizmus: enzimek (pl.: a glikolitikus foszforpiruvát-kináz enzim) esszenciális SH-csoportjaihoz kapcsolódik kovalensen, ezáltal gátlódik az osztódás
- Alkalmazás: Trypanosoma brucei gambiense és rhodesiense ellen is; KIR-be penetrál, így a fertőzés kései fázisában is alkalmazható
- Léteznek más, 5 vegyértékű arzénszármazékok is (Tryparsamide, Glycobiarsone, Difetarsone), de ezek sokkal mérgezőbbek, így kivonták őket a forgalomból.

Trypanosoma brucei fajok ellenes szerek – álmokór (folyt.)

► Eflornitin/ α -Difluoromethylornithine (DFMO)

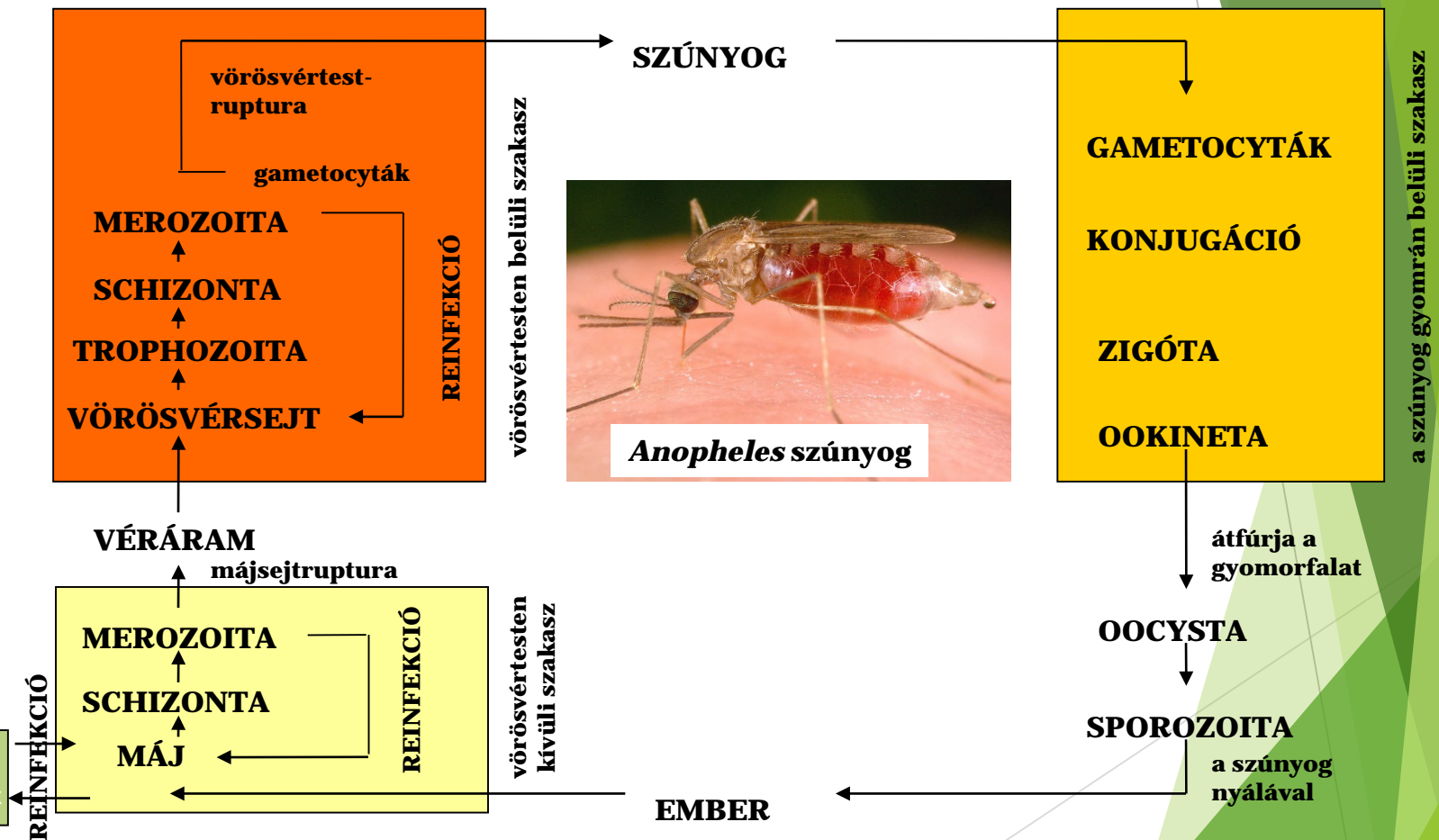
- Hatásmechanizmus: ornitin-analóg szer → specifikusan hozzákötődve irreverzibilisen gátolja az ornitin-dekarboxiláz enzimet, ezáltal gátlódik a protozoon sejtosztódása és sejtdifferenciálódása, így a protozoon növekedése
- Alkalmazás: álmokór ellen (Trypanosomiasis), valamint pneumocystis (gomba) és cryptosporidium (protozoon) fertőzésben;

Mivel képes a KIR-be penetálni így a trypanosomiasis haemolinfatikus és késői, KIR-tünetekkel járó fázisában is adható a betegnek.

Leishmaniasis elleni szerek

- ▶ 5 vegyértékű antimon-származékok (Na-stiboglükonát, Meglumin-antimonát)
 - ▶ Hatásmechanizmus: a paraziták foszfo-fruktokináz enzimét gátolják, ezáltal gátlódik a paraziták glikolízise, ami a fő energiaellátási mechanizmusuk;
egy másik hatásmechanizmus: a zsírsavak β -oxidációjának enzimeit gátolják
- ▶ Léteznek 3 vegyértékű antimon-származékok is (pl. antimon-nátrium-tartarát), de ezek sokkal toxikusabbak, így kivonták őket a forgalomból.

Malária/váltóláz - A Plasmodium fajok élelciklusa



A maláriaplasmodium élelciklusainak és az ember-szúnyog közti körforgásának a sémája.

Malária-ellenes szerek - Összefoglalás

- ▶ Vér-schizontocid szerek = merozoiták ellen
 - ▶ Kinolin-vázis szerek
 - ▶ Aminokinolinok
 - ▶ 4-aminokinolinok (Amodiaquine, Chloroquine, Hydroxychloroquine)
 - ▶ 8-aminokinolinok (Primaquine, Pamaquine) (NEM vér-schizontocidok!!)
 - ▶ Methanolkinolinok
 - ▶ Cinchona-alkaloidok (Kinin, Kinidin, Chinchonin, Chinchonidin)
 - ▶ Mefloquine
 - ▶ Halofantrin (Fenantren-vázis származék)
 - ▶ Quinacrine (Amino-akridin származék)
 - ▶ Artemisinin-származékok (szeszkviterpén-laktonok)

Malária-ellenes szerek – Összefoglalás (folyt.)

▶ Folát-anyagcsere-gátlók

(Vér schizontocid és gametocitocid)

▶ DHPS-gátlók

- ▶ Szulfonamidok (pl. Sulfadoxin)
- ▶ Szulfonok (pl. Dapson)

▶ DHFR-gátlók

- ▶ Biguanidok (pl. Proguanil, Klór-proguanil)
- ▶ Diaminopirimidinek (pl. Pirimetamin, Trimethoprim)

▶ Atovaquone (naftokinon-származék)

▶ Tetraciklinek

▶ Klindamicin

Bakteriális riboszómákra hatnak →
a protozoonokban a mitokondriális DNS-szintézisre

Malária-ellenes szerek

- ▶ 4-aminokinolinok (Amodiaquine, Chloroquine, Hydroxychloroquine)
- ▶ Cinchona-alkaloidok (Kinin, Kinidin, Chinchonin, Chinchonidin)
- ▶ Mefloquine
- ▶ Hatásmechanizmusuk:
 - ▶ a hemoglobinbontó/táplálék vacuolumban hozzákapcsolódnak a szabad hem-hez és az ún. hemozoin-hoz ezáltal megakadályozzák a további polimerizációt, így a detoxifikálást;
a hemoglobin emésztése során felszabaduló hem toxikus a parazitákra, ezért átalakítják hemozoinná, ami egy nem-toxikus hem-polimer;
 - ▶ Egyesek szerint dsDNS-be interkalálódhatnak, ezáltal gátolják a DNS, RNS és fehérje-szintézist is
 - ▶ Bizonyos zsírsavakkal is interferálhatnak, amik a protozoon vvt-ből való kiszabadulásához szükségesek
- ▶ Alkalmazás: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* és *P. falciparum* fertőzésben; csak vér-schizontákra hatnak, szöveti schizontákra vagy vérsejteken kívüli alakokra nem;
a chloroquine az elsőként választandó szer maláriában!

Malária-ellenes szerek

- ▶ **8-aminokinolinok** (Primaquine, Pamaquine) (NEM vér-schizontocidok!!)
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ Metabolitja az ubiquinonnal interferál, így gátolja a terminális oxidációt a mitokondriumban (így az energiatermelés gátlódik)
 - ▶ A pirimidin-szintézist is gátolhatja
 - ▶ dsDNS-be interkalálódhatnak, ezáltal gátolják a DNS, RNS és fehérje-szintézist is
- ▶ Alkalmazás: Ezek NEM vér-schizontocid szerek!, semmilyen hatásuk nincs az eritrociter-fázisra!, hatékonyak viszont *P. ovale* és *vivax* hypnozoitái és máj-schizontái ellen, valamint gametocitocid hatásúak is;
 - ▶ A 8-aminokinolinok nem adhatóak Glükóz-6-foszfát-dehidrognáz deficienciában szenvedő betegeknek, mert bennük életveszélyes hemolízist okoz!

Malária-ellenes szerek

- ▶ **Halofantrin** (Fenantrén-vázas származék)
 - ▶ Hatásmechanizmus: pontos hatásmechanizmusa ismeretlen; valószínűleg mefloquine-szerű aktivitása van bár nem kinolin-vázas (hemozoin-képzés gátlása; DNS-be interkalálódás)
 - ▶ Alkalmazás: QT megnyúlást, arrythmiát okoz, ezért szívbetegeknek nem adható; felszívódása növekszik zsíros táplálékkal, ezért éhgyomorra kell bevenni

Malária-ellenes szerek

- ▶ **Quinacrine** (Amino-akridin származék)
 - ▶ Hatásmechanizmus: ismeretlen;
 - ▶ valószínűleg a protozoon membránját károsítja;
 - ▶ egyes források foszfolipáz A2 inhibítornak is tartják;
 - ▶ mások chloroquin-hez hasonló hatásmechanizmust feltételeznek
 - ▶ Alkalmazás: vér-schizontocid hatású; giardiasisban is alkalmazzák

Malária-ellenes szerek

▶ Artemisinin-származékok

(Artemether, Artesunate, Artesimol, Arteether/Artemotil)

- ▶ egy kínai, malária ellen régóta használt gyógynövény (*Artemisia annua*) hatóanyagai
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ a parazitában lévő hem aktiválja a molekulát → szabadgyök képződés
 - ▶ Egy SER Ca^{2+} ATPáz pumpát is gátol; ennek mutációja rezisztanciát jelenthet a protozoon számára
- ▶ Alkalmazás: nagyon gyors hatású vér-schizontocid szerek, minden alakra hat, kivéve a hypnozoiták; szinergista hatású mefloquinnel, primaquinnel, tetraciklinekkel

Malária-ellenes szerek

▶ Szulfonamidok és szulfonok (Sulfadoxin) (Dapson)

- ▶ Hatásmechanizmus: dihidropteroát-szintáz (DHPS) gátlók: a p-amino benzoésavat kompetitíve kiszorítják az enzimről, ezáltal a folsav (B10) szintézist gátolják. (így a purin bázisok szintézisét gátolják)
- ▶ Alkalmazás:
 - ▶ széles spektrumú bakteriosztatikus antibiotikumok;
 - ▶ dapson - leprában
 - ▶ sulfadoxin, dapson - maláriában,
 - ▶ sulfadoxin - Toxoplasmosisban
- ▶ A sulfadoxin az ultra-hosszú hatástartamú szulfonamidok csoportjába tartozik.
- ▶ A sulfadoxin szinergista pirimetaminnal (diaminopirimidin)

Malária-ellenes szerek

▶ Biguanidok és diaminopirimidinek

(proguanil, klórproguanil) (pirimethamin, trimethoprim)

- ▶ Hatásmechanizmus: dihidro folát reduktáz (DHFR) gátlók: a dihidrofolsav tetrahidrofolsavvá történő átalakulását gátolja, ezáltal a folsav (B10) szintézist gátolják (így purin bázisok szintézisét gátolják).

▶ Alkalmazás:

- ▶ széles spektrumú baktericid antibiotikumok
- ▶ pirimetamin, (klór)proguanil - malária ellen

▶ Szinergizmus (kombinációk):

- ▶ Sulfamethoxazole + Trimethoprim = Sumetrolim[®]
- ▶ Sulfadoxine + Pirimethamine = Fansidar[®]
- ▶ Atovaquone + Proguanil = Malarone[®]

Malária-ellenes szerek

▶ Atovaquone (naftokinon-származék)

▶ Hatásmechanizmus:

- ▶ Ubiquinon-analóg, az ubiquinonnal interferál, ezáltal gátolja a terminális oxidációt a mitokondriumban (így az energiatermelés gátlódik) (mint a primaquin)

- ▶ Alkalmazás: a Plasmodium fertőzés májstádiumában nagyon hatékony; *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* és *Pneumocystis carinii* ellen is alkalmazzák; proguanillal (biguanid) szinergista (Malarone®)

Ektoparazita- ellenes szerek

Ektoparazita-ellenes terápiák

- ▶ Mechanikus eltávolítás
 - ▶ tetűfésű
 - ▶ sebészileg
- ▶ Kemoterápia
 - ▶ pyrethroidok
 - ▶ pyrethrin, [cy]permethrin, phenothrin, deltamethrin
 - ▶ lindán
 - ▶ organofoszfátok (malathion)
 - ▶ ivermectin
 - ▶ crotamiton,
 - ▶ benzil-benzoát,
 - ▶ SMX+TMP

Ektoparazita-ellenes szerek

- ▶ Pyrethroidok Pyrethrin I,II , permethrin, cypermethrin, phenothrin, deltamethrin, bifenthrin
 - ▶ Hatásmechanizmus: kis mennyiségben repellens hatásúak, nagy mennyiségben neurotoxikusak a rovarokra; a neuronok membránjában lévő Na^+ csatornák nyitvatartását megnyújtják így hiperexcitációt okoznak
 - ▶ Alkalmazás: elsőként választandó szerek; minden ektoparazitózis ellen hatásosak
- ▶ Halakra, macskákra toxikusak!

Ektoparazita-ellenes szerek

► Lindán (hexaklórciklohexán)

- Hatásmechanizmus: nem-kompetitíve gátolja a GABA_A receptor-kloridion-csatornákat a pikrotoxin kötőhelyen = neurotoxikus, hiperexcitációt okoz
- Alkalmazás: leggyakrabban sampon és oldat formájában;
emberre nézve is mérgező ezért sok országban már kivonták a forgalomból;
epilepsziás betegeknel fokozott figyelemmel alkalmazandó;
mindig betartani az orvos adagolási utasításait, a túladagolás kerülendő!

Ektoparazita-ellenes szerek

- ▶ organofoszfátok (malathion)
 - ▶ Hatásmechanizmus: irreverzibilis acetilkolin-észteráz gátlók
 - ▶ Alkalmazás: minden ektoparazita ellen; emberre is hatnak (harcigázok is ide tartoznak)

Ektoparazita-ellenes szerek

▶ ivermectin és avermectin (makrolid-származékok)

- ▶ Hatásmechanizmus: neuronokon és izomsejtken lévő glutamát vezérelt kloridion-csatornákhöz kötődnek és aktiválják őket;
- ▶ Alkalmazás: az avermectint főleg hangyairtóokban használják; az ivermectint pedig főleg féregirtóként (fonálférgek ellen), de ektoparazitákra is hatásos

Ektoparazita-ellenes szerek

▶ crotamiton

- ▶ Hatásmechanizmus: ismeretlen

- ▶ Alkalmazás: scabicidek szerként oldat-formában;

- ▶ bőrirritáló hatású

■ benzil-benzoát

- Hatásmechanizmus: ismeretlen

- Alkalmazás: színtelen scabicidek folyadék; helyi alkalmazásra

Magyarországon kapható készítmények

- ▶ DELAGIL tabletta (30x) Chloroquine maláriás és amőbás megbetegedések és bizonyos ízületi-, kötőszöveti- és bőrbetegségek kezelésére
- ▶ KLION tabletta (20x) Metronidazol
- ▶ LARIAM "ROCHE" 250 mg tabletta (8x) Mefloquine malária ellen
- ▶ MALARONE filmtabletta (12x) Atovaquone + Proguanil malária ellen
- ▶ SUPPLIN 250 mg filmtabletta (20x) Metronidazol
- ▶ SUPPLIN 500 mg filmtabletta (20x) Metronidazol
- ▶ TINIDAZOL-POL 500 mg filmtabletta (4x) Tinidazol
- ▶ JACUTIN emulzió (100 ml) Lindán (rüh ellen)
- ▶ JACUTIN gél (50 g) Lindán (Fejtetvesség, lapostetvesség, rühesség)
- ▶ NOVASCABIN emulzió (70 g) Dimetil-ftalát (nem dimentil-ftalát!) és Benzil-benzoát

