

# Chemotherapeutic drugs

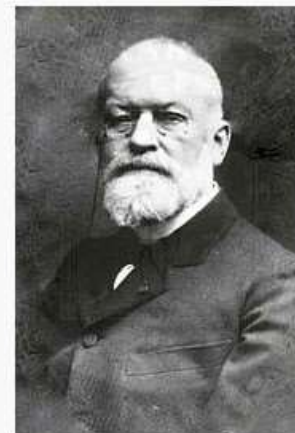
- antibacterial
- antifungal
- antiviral
- **antiparasitic**
  - antiprotozoal
  - antihelminthic
- cancer chemotherapy
- (immunopharmacology)

antimicrobial

# Malária elleni szerek

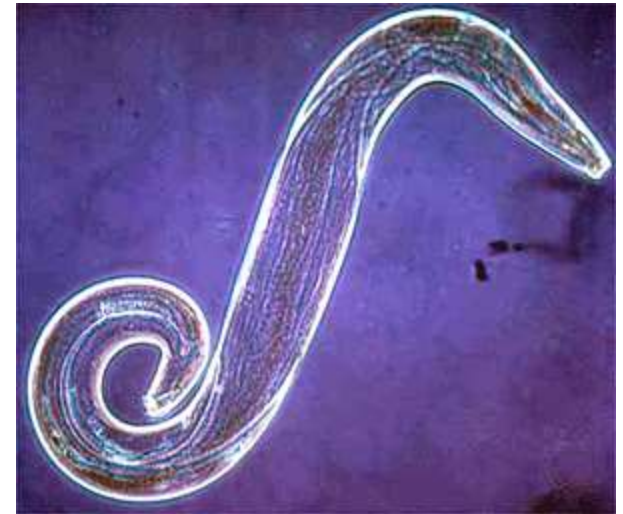
- maláriaveszély: a Föld lakóinak  $\approx 40\%$ -a
- Évente  $\sim 200 - 300$  millió megbetegedés és
- $\sim 1$  millió haláleset
  - szub-Szaharai Afrika
  - legtöbb újszülött, illetve gyermek
- **az optimális kezelés nem állandó**
- **a gyógyszer rezisztencia jelentős probléma**
- a malária kontroll lehetőségei
  - szúnyogcsípés elleni védelem
  - gyógyszeres **profilaxis**
  - azonnali **kezelés**
  - vektor kontroll
- az **azonnali diagnózis** és **hatásos kezelés** kulcsfontosságú

Charles Louis Alphonse Laveran

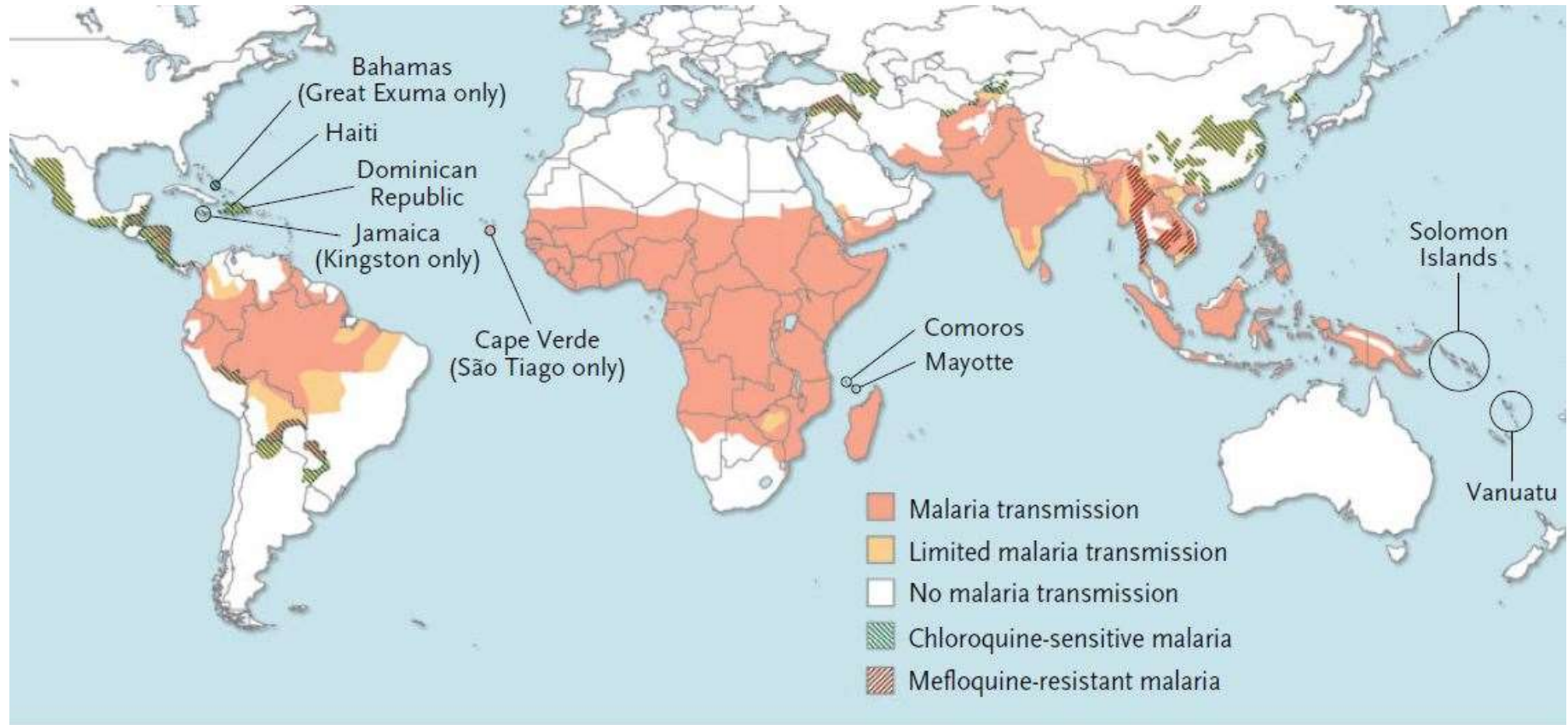


# The cause of human malaria

- mostly **four species** cause human malaria
  - *Plasmodium falciparum*
    - malignant tertian malaria
  - *Plasmodium vivax*
    - benign tertian malaria, **persistence!**
  - *Plasmodium malariae*
    - quartan malaria (72 hour cycle)
  - *Plasmodium ovale*
    - ovale tertian, rare, persistence!
  - + recently *Plasmodium knowlesi*
    - monkey malaria, rare, mostly uncomplicated
- complex life cycle
  - sexual (in mosquito) and asexual phase (in man)



# Malaria endemic areas - 2008



transmission is area dependent, sometimes very focal

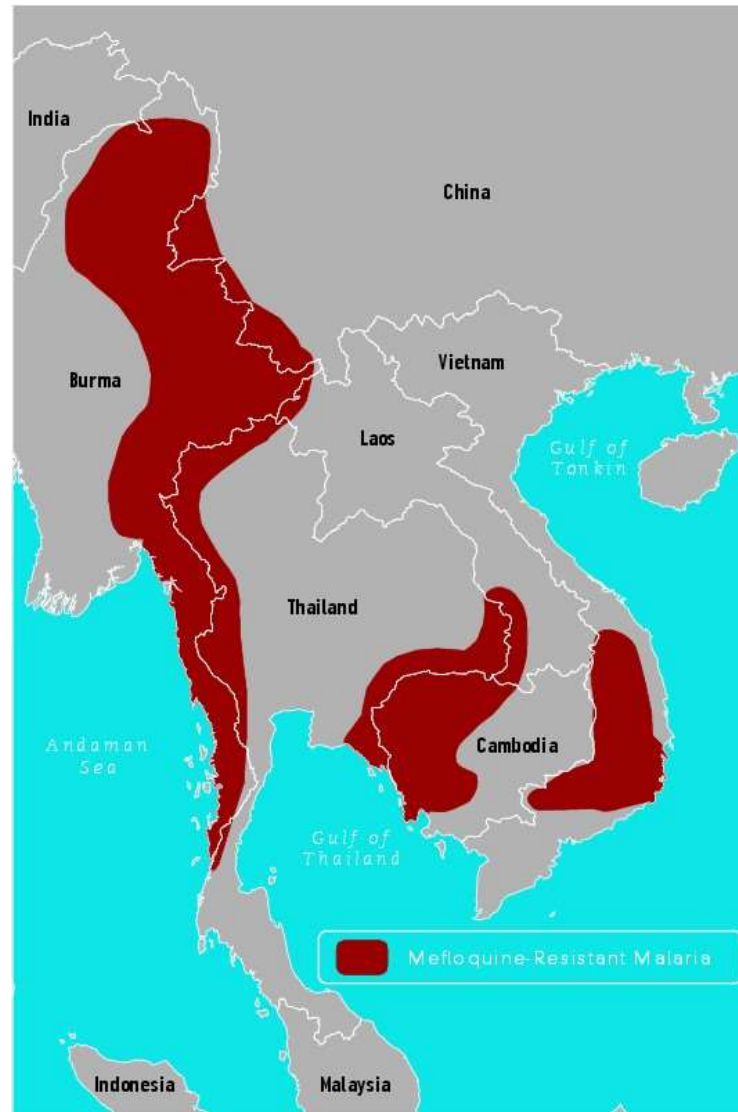
**Malaria-Endemic Countries**

- Chloroquine-Resistant Malaria
- Chloroquine-Sensitive Malaria
- Not Malaria Endemic

**Malaria-Endemic Countries**

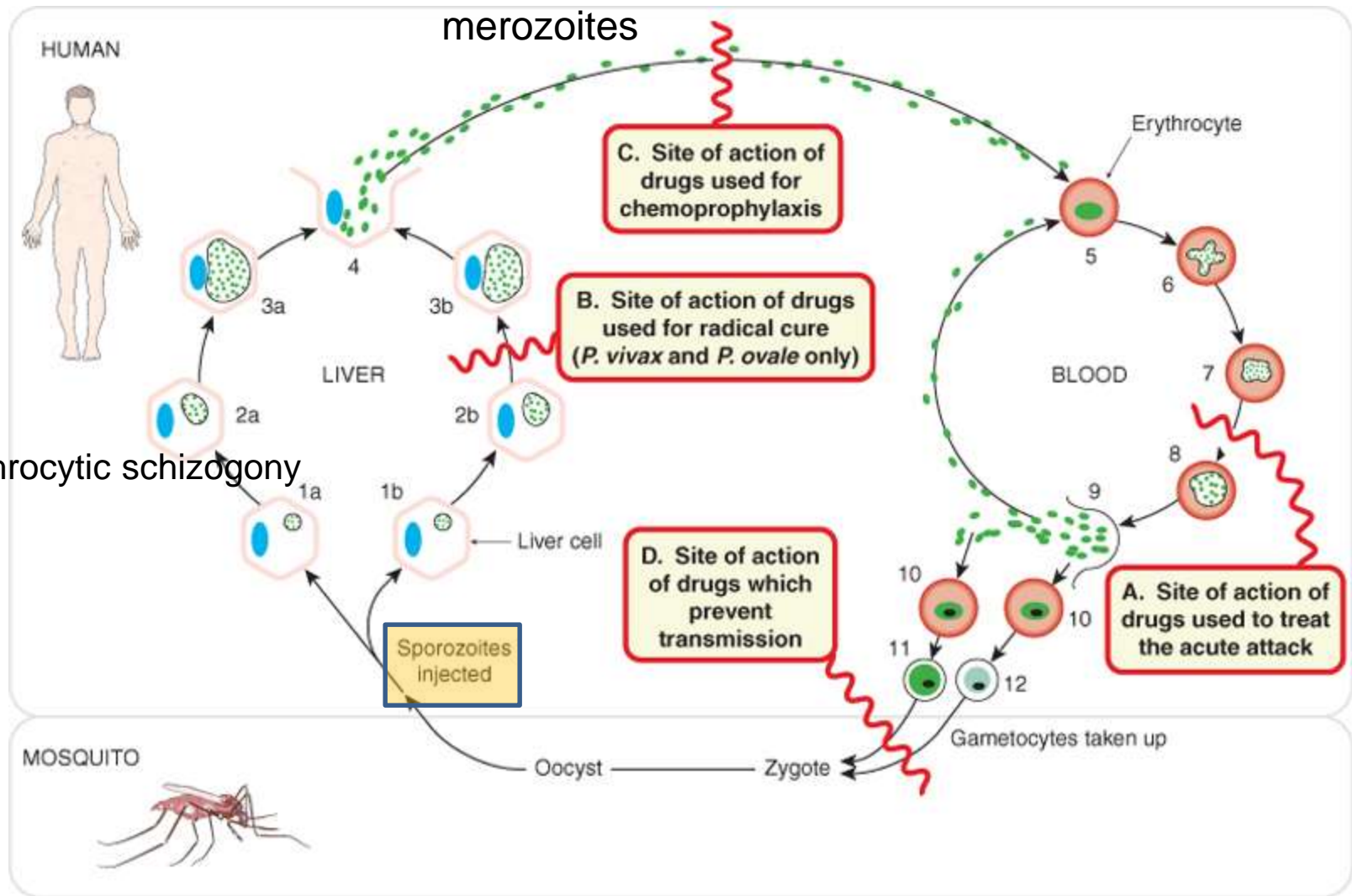
- Chloroquine-Resistant Malaria
- Chloroquine-Sensitive Malaria
- Not Malaria-Endemic

# Mefloquine resistant malaria

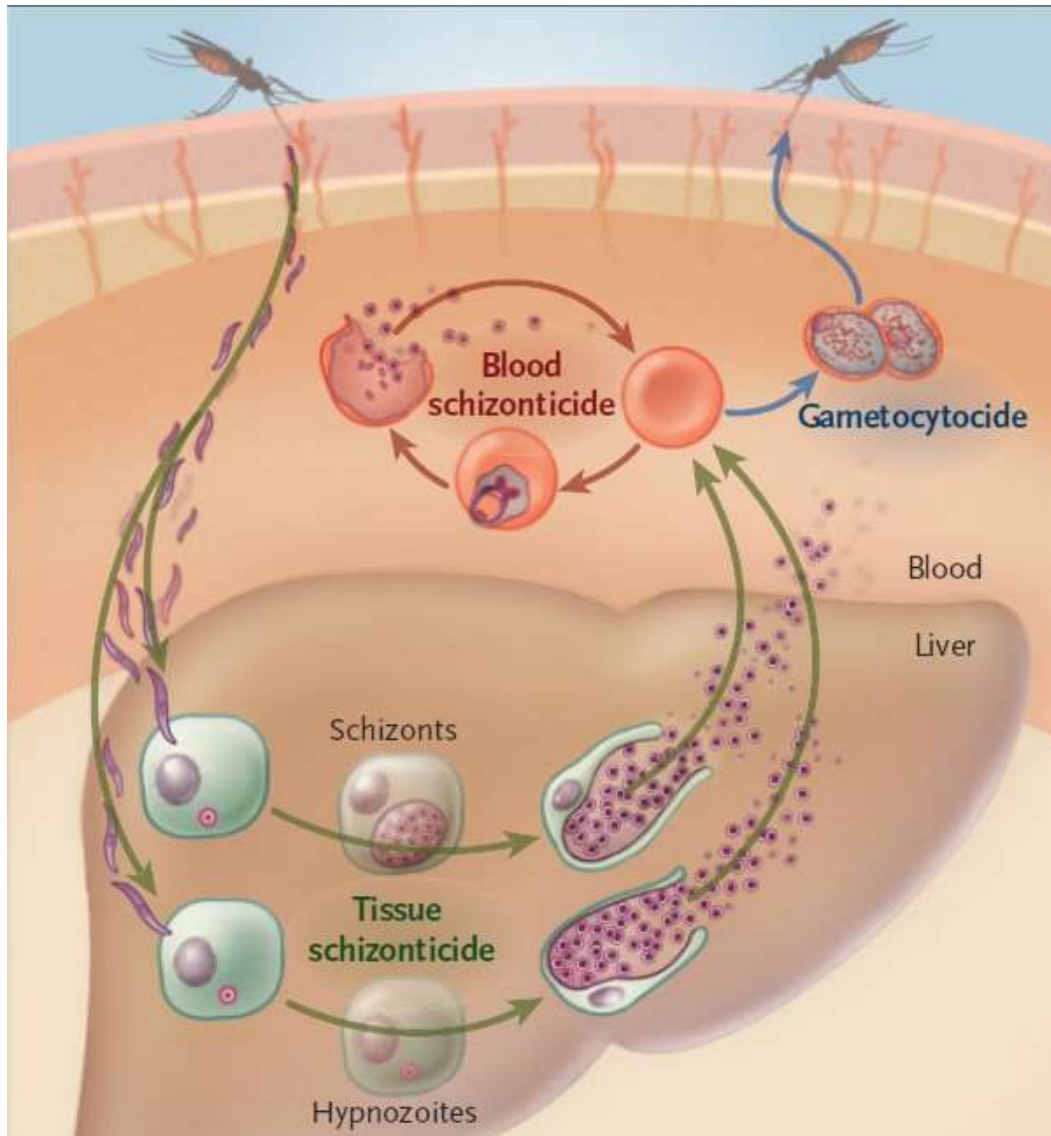




preerythrocytic schizogony



# Antimalarial drug activity in the life cycle of plasmodia

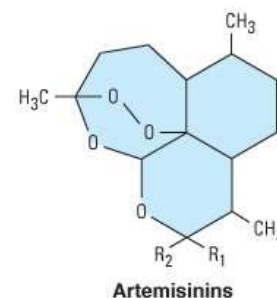
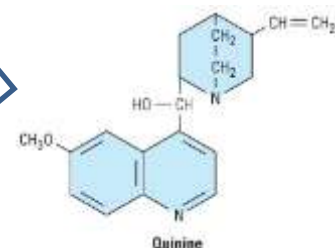


- **tissue schizonticides**
  - in liver
    - schizonts - causal prophylaxis
    - hypnozoites - anti-relapse
- **blood schizonticides**
  - in red cells
- **gametocytocides**
  - in blood
- **sporontocides**
  - in mosquito



# Osztályozás: kémiai szerkezet

- 4-aminokinolinok
  - chloroquin / **amodiaquin**
- 4-metanolkinolinok
  - kinin / kinidin / **mefloquin**
- 8-aminokinolin
  - primaquin
- folát antagonisták/kombinációk
  - **sulfadoxin/pyrimethamin** (Fansidar®)
  - **proguanil** (ld. Malarone®)
- egyebek
  - atovaquone (ld. Malarone®)
  - doxycyclin / clindamycin
  - **artemisininek** (artesunate / artemether / dihydroartemisinin)
  - halofantrin
  - **lumefantrin**



# Osztályozás: életciklus szerint

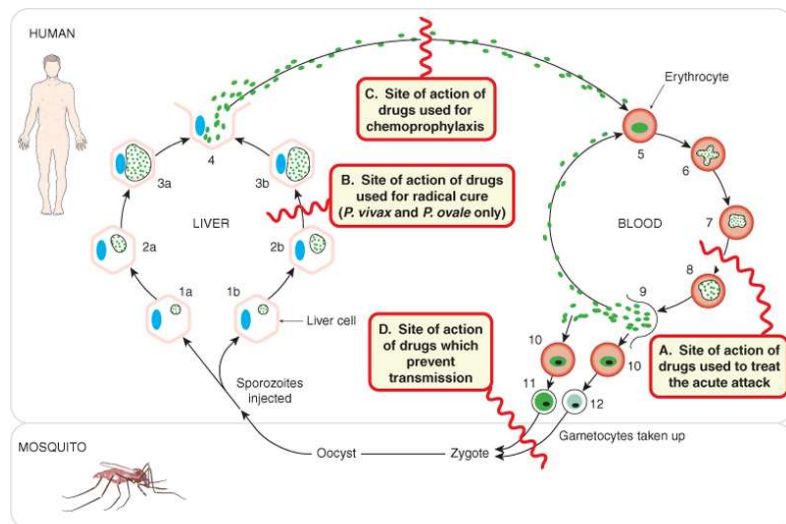
group	drugs	liver stages			blood stages	
		sporozoite	primary	hypnozoite	asexual	gametocyte
1	artemisinin	-	-	-	+	+
	chloroquin	-	-	-	+	+/-
	mefloquin	-	-	-	+	-
	kinin/kinidin	-	-	-	+	+/-
	pyrimethamin	-	-	-	+	-
	sufadoxin	-	-	-	+	-
	tetracyclinek	-	-	-	+	-
2	atovaquone/proguanil	-	+	-	+	+/-
3	primaquin	-	+	+	-	+

*P.falciparum* NEM

csak *P.falciparum*

# Osztályozás: élelciklus szerint

- szöveti schizonticid – **primaquin**, *atovaquone+proguanil* (Malarone®)
- vér schizonticid – pl. artemisininiek, chloroquin, mefloquin, kinin
- gametocytocid – primaquin, artemisininiek



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

## • a chemoprophylaxis gyógyszerei

- *atovaquone+proguanil* (Malarone®)
- chloroquin (csak ha érzékeny)
- *doxycycline*
- mefloquin
- primaquin
  - csak *P. vivax*
  - terminális prophylaxis

prophylaxis: utazás előtt – alatt – után

# Drugs in malaria prophylaxis

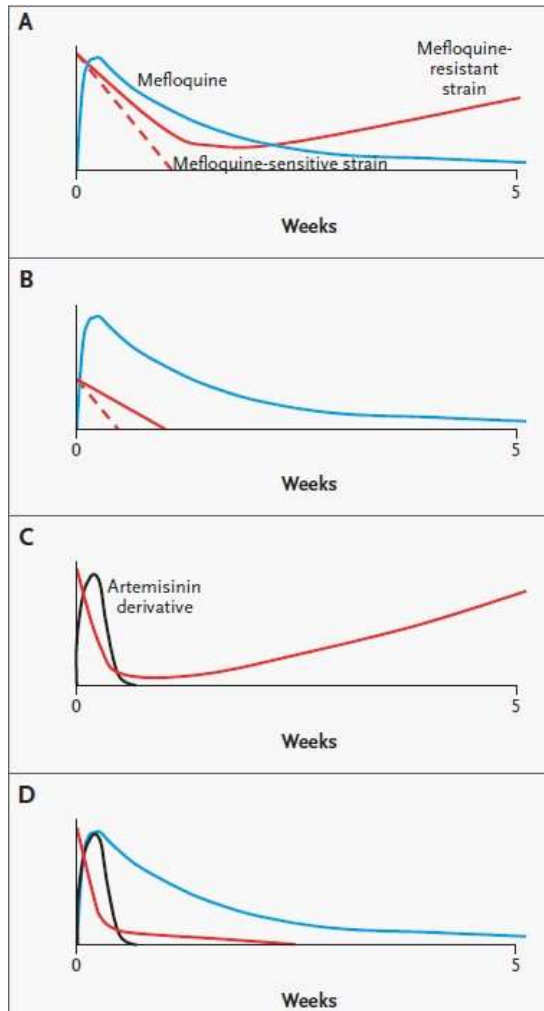
drug	adverse effects	dosing freq
atovaquone-proguanil	abdominal pain, nausea, vomiting, headache	daily
chloroquine	GI disturb, headache, dizziness, blurred vision, insomnia, pruritus, psoriasis exacerb, retinopathy (in high doses)	weekly
doxycycline	nausea or vomiting, photosensitivity, vaginal yeast infections	daily
mefloquine	psychoses or seizures, other psychiatric disorder, headache, insomnia, visual and GI disturb	weekly
primaquine	GI upset if empty stomach (take with food), in G6PD def. fatal hemolysis	daily

# Factors influencing the prophylactic drug choice

- resistance – chloroquine / mefloquine
- duration of the trip
- age and medical history
- pregnancy
- drug intolerance
- economic considerations



# Combinations in the treatment of malaria



- earlier were not used
- more common nowadays
- parasite burden is important (A vs. B)
- short and effective course not necessarily eliminate
- **combination of short and long** is better

**duration of administration: 3-4 days**

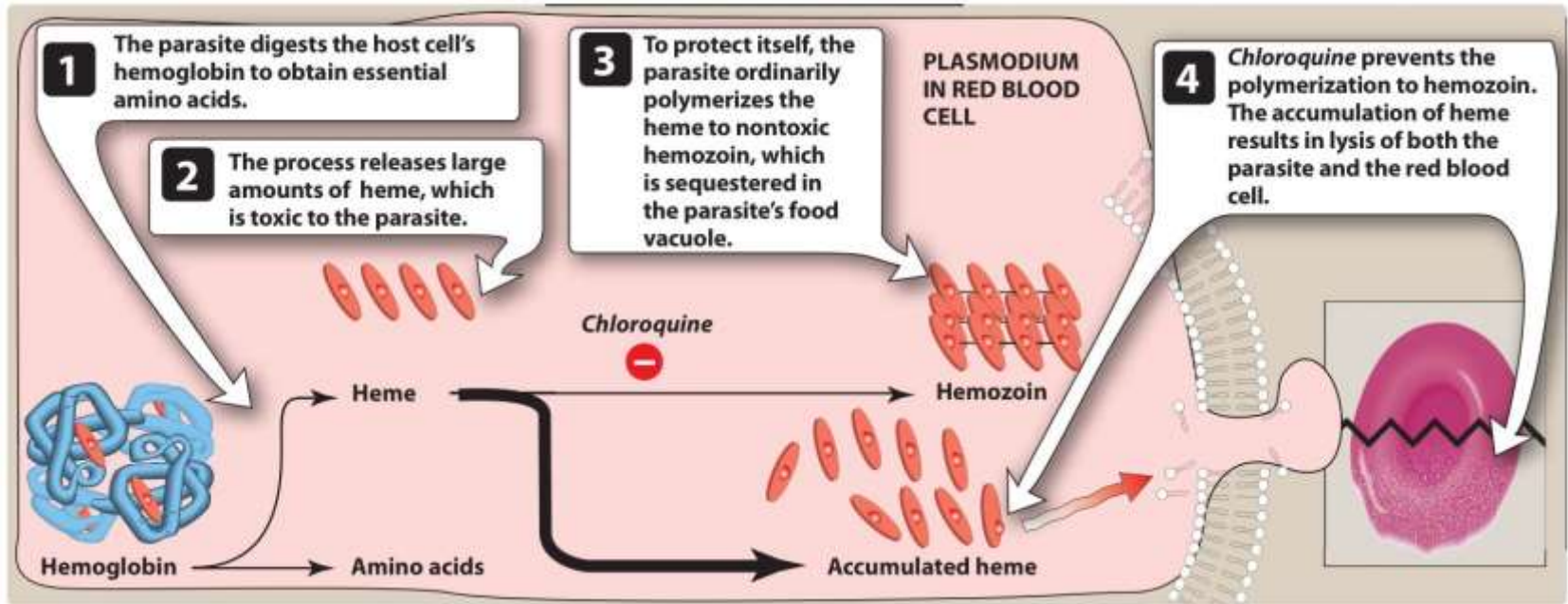
# Kombinációk a malária kezelésében

- artemisinin alapú kombinációs kezelések (ACT)
  - artemether-lumefantrine (COARTEM®)
  - artesunate-amodiaquine (ASAQ®)
  - artesunate-mefloquine
  - artersunate-sulfadoxine-pyrimethamine
- other
  - sulfadoxin-pyrimethamine (FANSIDAR®)
  - atovaquone-proguanil (MALARONE®)

# Half lives of ACT partner drugs

drug	half life
lumefantrine	4-5 days
amodiaquine	9-18 days
mefloquine	13-24 days
pyrimethamine	4 days
sulfadoxine	4-8 days

# Mechanism of action of chloroquine

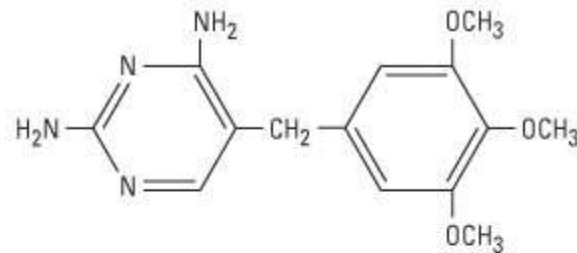
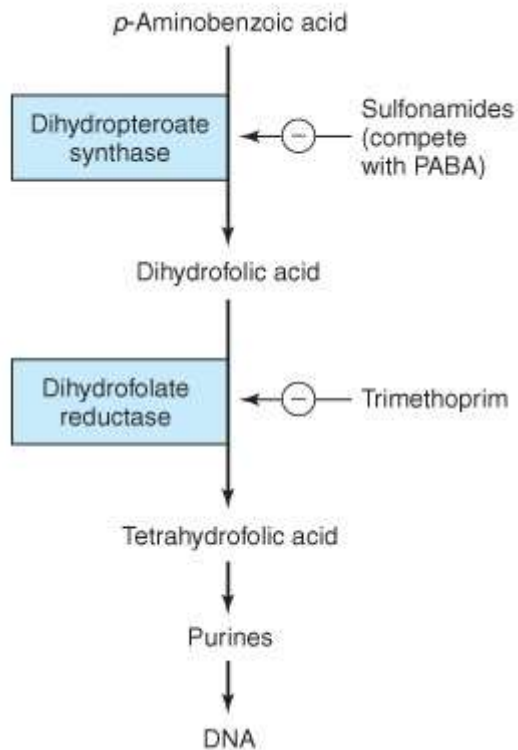


quinine, amodiaquine, mefloquine, lumefantrine: similar

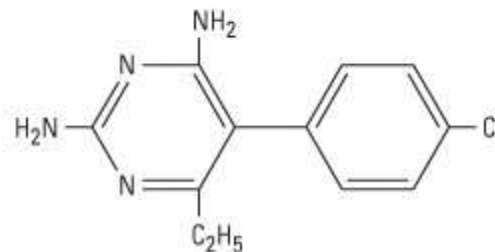
artemisinins: cleave endoperoxide bridge in digestive vacuole → free radicals

atovaquone: disrupt mitochondrial electron transport

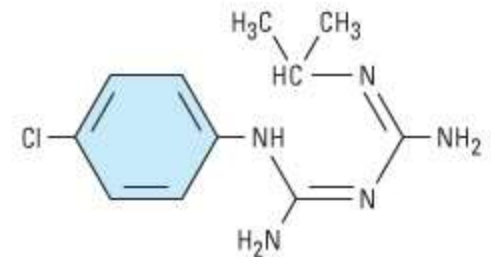
# Szulfonamidok/folát antagonisták hatásmechanizmusa



**Trimethoprim**



**Pyrimethamine**



**Proguanil**



# Malária ellenes szerek farmakokinetikája

gyógyszer	Néhány farmakokinetikai tulajdonság
chloroquin	teljes oralis abs; $V_d \sim 100-1000 \text{ L/kg}$ ; <b>hosszú <math>t_{1/2}</math> (hónapok)</b>
amodiaquin	oralis; aktív metabolit <b>hosszú <math>t_{1/2}</math></b>
kinin	oralis / i.v. ; <b>maláriában hosszabb <math>t_{1/2}</math></b>
kinidin	i.v. ; a kinin-nél rövidebb $t_{1/2}$
mefloquin	csak oralis; jelentős fehérje kötődés; <b>hosszú <math>t_{1/2}</math> (20 nap)</b>
primaquin	jó oralis abs; gyors metabolizmus ; $t_{1/2}$ 3-8 óra
sulfadoxin-pyrimethamin (Fansidar)	oralis; pyrimethamine $t_{1/2} \sim 3.5 \text{ nap}$ ; sulfadoxin $\sim 170 \text{ óra}$
atovaquon-proguanil (Malarone)	oralis; zsíros étel javítja a felszívódását; proguanil „prodrug” (de itt a az anyavegyület okozza a szinergizmust)
doxycyclin	oralis (i.v.)
halofantrin	oralis ; irregularis absorptio
lumefantrin	oralis ; irregularis absorptio; artemether-rel együtt (Coartem)
<b>artemisininek</b>	artesunate – vízzoldékony (po, iv, rectalis); artemether – lipid- oldékony; (po, im, rectalis); dihydroartemisinin – vízzoldékony (po); rövid $t_{1/2}$

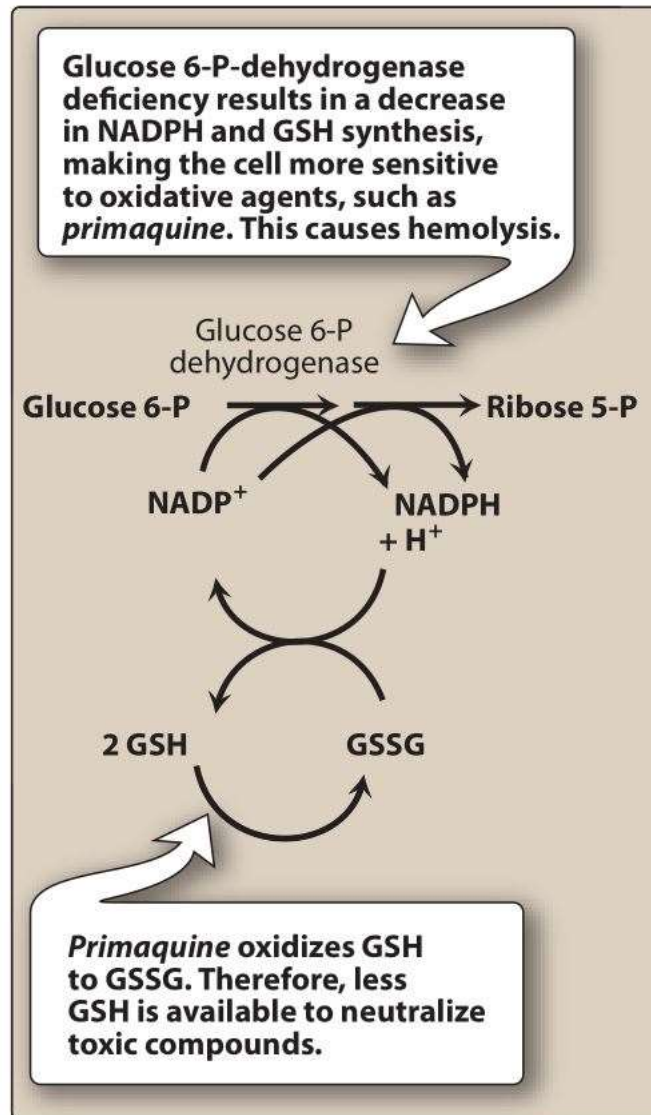
# Antimalariás szerek klinikai alkalmazása

gyógyszer	kezelésre	Prophylaxis	megjegyzés
chloroquin	Igen	<b>Igen</b>	Csak ha érzékeny
amodiaquin	Igen	Nem	fix kombináció artesunat-tal
kinin	Igen	Nem	p.o. / i.v. <i>P falciparum</i>
kinidin	Igen	Nem	i.v. súlyos <i>P falciparum</i>
mefloquin	Igen	<b>Igen</b>	<i>P falciparum</i>
primaquin	Igen	<b>Igen</b>	<i>P vivax</i> / <i>P ovale</i> ; alvó; G6PD!
sulfadoxin-pyrimethamin (Fansidar)	Igen	Nem	chloroquine rezisztens <i>P falciparum</i>
atovaquon-proguanil (Malarone)	Igen	<b>Igen</b>	<i>P falciparum</i>
doxycyclin	Igen	<b>Igen</b>	Kezelésre kinin-nel együtt
halofantrin	Igen	Nem	<i>P falciparum</i>
lumefantrin	Igen	Nem	fix kombináció artemether-rel
<b>artemisininek</b>	Igen	Nem	p.o. <b>kombinációk</b> / i.v. artesunat (súlyos)

# Antimaláriás szerek mellékhatásai

gyógyszer	mellékhatás
chloroquin	jól tolerált; <b>pruritus</b> ; kiütés; ritkán hemolysis (G6PD def.)
amodiaquin	agranulocytosis / hepatotoxicitás; ritka (csak ha prophylaxisra)
kinin	<b>kininizmus</b> (tinnitus; fejfájás; hányinger; látászavarok), <b>hypoglycemia</b>
kinidin	kinin-hez hasonló
mefloquin	hányinger/hányás; görcsök/ <b>psychosis</b> (főként kezeléskor)
primaquin	jól tolerált ; hányinger/GI fájdalom; <b>hemolysis G6PD def.-ban</b>
sulfadoxin-pyrimethamin (Fansidar)	jól tolerált ; GI tünetek, bőrkiütések + a szulfonamidokra jell.
atovaquon-proguanil (Malarone)	jól tolerált ; hányinger/GI fájdalom
doxycyclin	GI zavarok; fotoszenzitivitás; ≤8 év és terhességben NEM
halofantrin	jól tolerált; QT prolongáció veszélye
lumefantrin	jól tolerált; veszélyes arrhythmia rizikója elhanyagolható
<b>artemisininek</b>	általában jól toleráltak

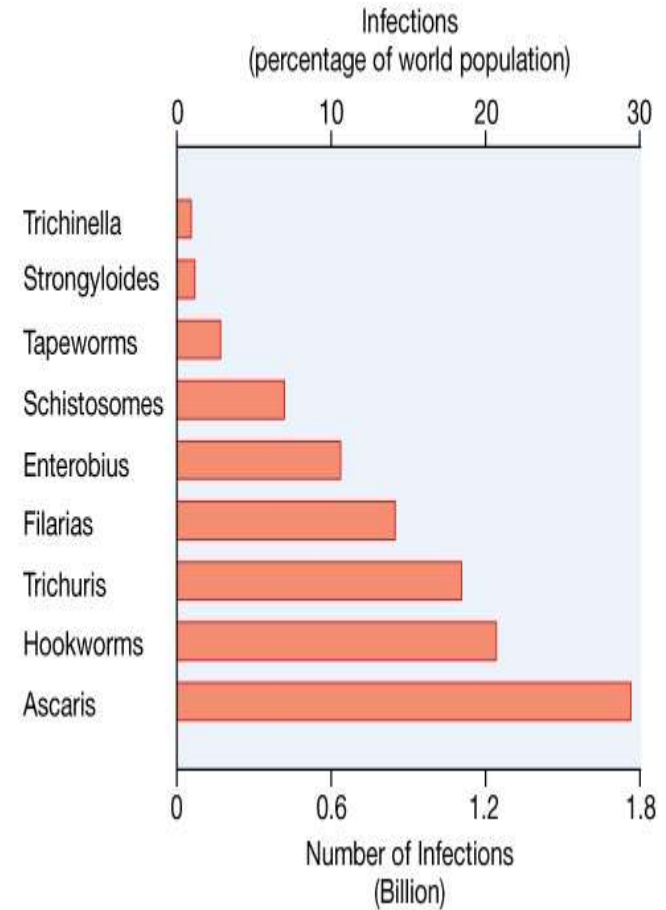
# Primaquin indukálta hemolítikus anemia



# Féregűző szerek

## (háttér)

- világszerte > 2 milliárd ember érintett
  - fonalféreg – nematoda
    - Ascaris lumbricoides***
    - Necator americanus* & *Ancylostoma duodenale*
    - Trichuris trichiura*
    - Strongyloides stercoralis*
    - Enterobius vermicularis***
    - Trichinella spiralis*
    - Filariák (*Onchocerca volvulus*, *Loa Loa*, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*)
    - Dracunculus medinensis*
  - laposféreg
    - mételyek – trematoda
      - Schistosoma*
    - galandféreg – cestoda
      - Taenia saginata* / *Taenia solium* / *Diphyllobotrium latum* / *Hymenolepis nana* / *Echinococcus granulosus*
- egyidejűleg több is előfordulhat





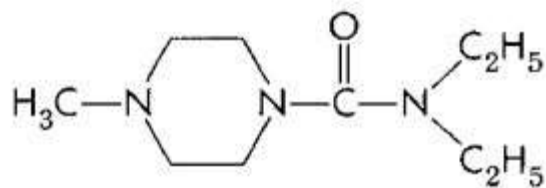
# Féregfertőzések jellemzői

- férgek bejutása: bőr / bél
- jellegzetes szöveti előfordulás
  - pl. bél / máj / tüdő / szem
- az emberben általában nem megy végbe a teljes élelciklus
- a gyógyszerek lokálisan vagy szisztémásan hatnak

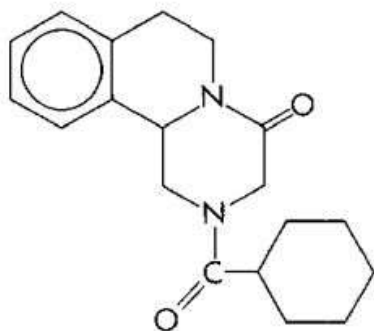
# Anthelmintikumok – féregűző szerek

- benzimidazolok
  - thiabendazole / **mebendazole (VERMOX®)** / albendazole
- diethylcarbamazine
- ivermectin
- pyrantel pamoate
- praziquantel
- niclosamide
- **levamisol (DECARIS®)**

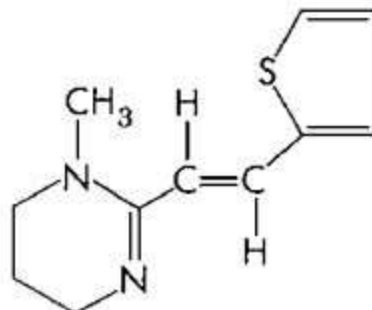
## Néhány féregellenszer kémiai szerkezete



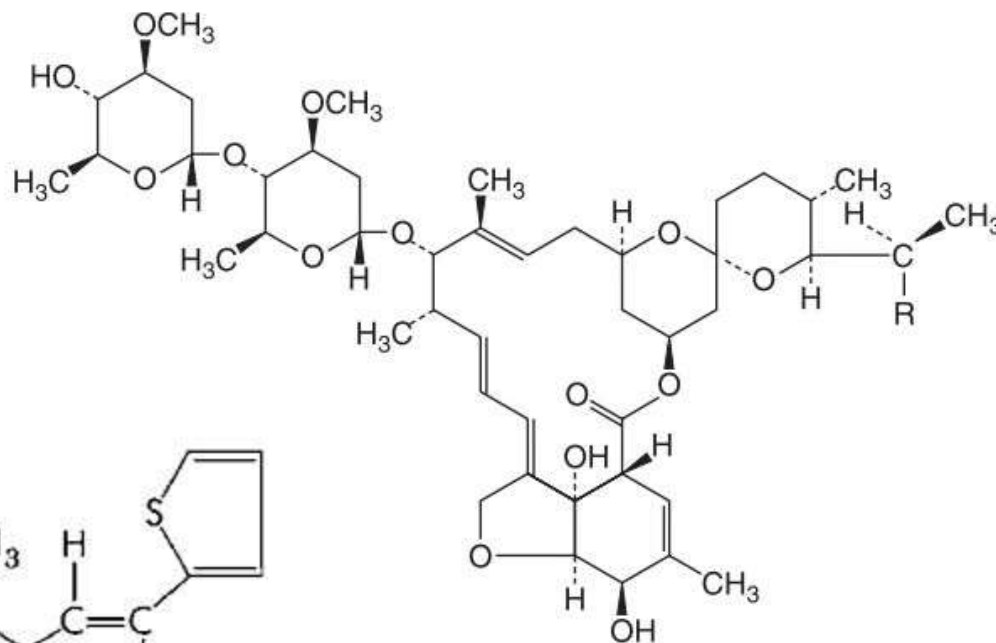
DIETHYLCARBAMAZINE  
(piperazin származék)



**PRAZIQUANTEL**



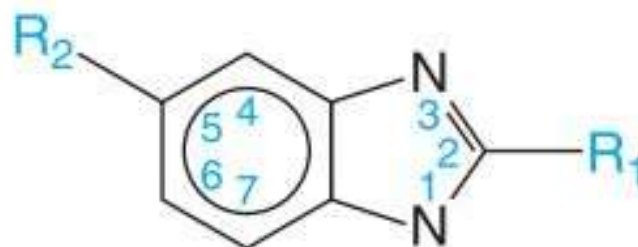
# PYRANTEL

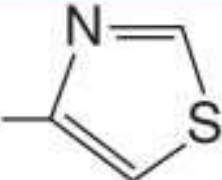
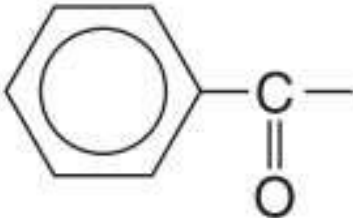


IVERMECTIN (R = CH<sub>3</sub> or C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)  
(avermectinek)

(kinolin származék) (tetrahidropirimidin származék)

## Structure of the Benzimidazoles



$R_1$	$R_2$	Derivative
	H—	Thiabendazole
—NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		Mebendazole
—NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S—	Albendazole

gyógyszer/ gyógyszercsoport	hatásmechanizmus
<b>benzimidazolok</b>	$\beta$ -tubulinhoz kötődve a <b>microtubulusok polymerizációját gátolja</b>
diethylcarbamazine	<b>nem tisztázott</b> (microfilariák – apoptosis; makromolekulák intracellularis átalakítása és transzportja a plazma membránhoz; immunválasz és gyulladás)
ivermectin	ideg- és izomsejteken hyperpolarizációt és paralízist okoz a <b>Cl<sup>-</sup> permeabilitás növelésével</b>
pyrantel pamoate	<b>depolarizációs neuromuscularis block</b> → a féreg spasztikus paralízise
praziquantel	<b>a sejtmembrán Ca<sup>2+</sup> permeabilitását növeli</b> → galandféreg és mótylek paralízise és pusztulása
niclosamide	mitokondriális <b>ATP szintézis</b> gátlása
levamisole	valószínű, hogy az érzékeny férgek paralízisét és azt követő eliminációját okozza



# Nematoda ellenes szerek

- széles spektrum
  - **mebendazole**
  - albendazole
  - pyrantel pamoate
    - *Ascaris, Ancylostoma, Enterobius*
- szűk spektrum
  - ivermectin
    - *Onchocerca volvulus* (onchocerciasis – folyóparti vakság)
  - diethylcarbamazine
    - *W. bancrofti; B. malayi; Loa loa*

## Trematoda ellenes

- praziquantel

## Cestoidea ellenes

- praziquantel
- niclosamide
- albendazole
  - cysticercosis
  - *Echinococcus granulosus*

# Féregűző szerek orális felszívódása

gyógyszer generikus neve	oralis felszívódás
<b>mebendazole</b>	<b>rossz</b>
albendazole	változó
pyrantel pamoate	<b>rossz</b>
ivermectin	jó és gyors
diethylcarbamazine	jó és gyors
praziquantel	jó
niclosamide	<b>minimális</b>

# Albendazole

- orális – felszívódást zsíros étel javítja
  - intraluminalis parazita – üres gyomorra
  - szöveti parazita – zsíros étellel
- gyors májmetabolizmus - kicsi biol. hozzáférh. (F)
  - DE jól penetráló aktív metabolit (albendazol szulfoxid) → szöveti parazita ellen hatásosabb, mint mebendazole
- széles féregellenes spektrum
  - ascariasis / trichuriasis / horogférgék / enterobiasis
    - egyszeri orális adagban
  - cysticercosis (sertés galandféreg (*T. solium*) lárvája)
  - hydatid betegség (*E. granulosus*)
- mellékhatások
  - jól tolerált: GI tünetek / cytopeniák / májenzim ek ↑
  - vérképet / májenzimeket monitorozni

# Mebendazole

- orálisan –  $F \approx 10\text{-}20\%$ 
  - zsíros étel javítja
- első passzázs → inaktív metabolitok
- széles féregellenes spektrum
  - ascariasis / trichiuriasis / horogférgek / enterobiasis
  - alternatív *T. saginata* esetén
- rövid tartamú kezelésnek minimális mellékhatása van
- terhességben kontraindikált
- 2 éves kor alatt meggondolandó

# Diethylcarbamazine

- gyors orális felszívódás
- inkább a vizeletben ürül
  - $t_{1/2}$  függ a vizelet pH-tól (rövidebb ha savas)
- szűk spektrum - filariák
  - *W. bancrofti*, *B. malayi*, *Loa loa*
- felnőtt parazitákat lassabban öli → hosszabb terápia
- kezdetben alacsonyabb adag
  - allergiás reakciók az elpusztuló microfilariákra
- enyhe mellékhatások

# Ivermectin

- gyors orális felszívódás / jó szöveti megoszlás (kivéve KIR) / hosszú  $t_{1/2}$  / máj metabolizmus / exkréció székletben
- szűk spektrum
  - onchocerciasis (microfilaricid) – egyszeri adag
    - havonta / évente ismételt adagok (akár 10 évig)
  - strongyloidiasis – egyszeri adag egy hét után ismételve
- mellékhatások
  - **Mazotti reakció** – elhalt microfilariák (láz, aluszékonyság, kiütések, pruritus)
  - ritkán reverzibilis szemkárosodások (pl. cornea homályosodás)
- **GABAerg szerek kerülendők**

# Pyrantel pamoate

- rossz felszívódás
  - főként luminalis férgek ellen
  - egyszeri adagban
- széles spektrum
  - enterobiasis, ascariasis, horogférgesség
  - alternatív
- ritka és enyhe mellékhatások
  - májkárosodás esetén óvatosság



# Praziquantel

- gyors orális felszívódás (de jelentős első passzázs)
- liquor cc. a plazma 14-20%-a
- máj metabolizmus
  - inaktív metabolitok
- mételyek és galandférgek ellen hatásos
  - schistosomiasis (két adag)
  - taeniasis, diphyllbothriasis
  - cysticercosisban alternatív
  - *H. nana*
- gyakori, de enyhe és átmeneti mellékhatások
  - hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, fejfájás

# Niclosamide

- második vonalbeli szer szalagférgék ellen
- minimális felszívódás
  - cysticercosis veszélye (elméletileg) ha életképes pete szabadul fel
  - okkult cysticercosis esetén nincs másodlagos gyulladásos válasz
- egyszeri 2 g adagban használatos

# Levamisol

- féregűző és immunomodulátor
  - rheumatoid arthritisben is használták
  - 5-fluorouracillal kombinálva
    - Dukes C colorectalis daganatok adjuváns kezelésére
- ritkán agranulocytosis

# Fonalférgék - Nematoda

species	betegség	választandó szer
<i>Ascaris lumbricoides</i>	orsóférgesség	mebendazole
<i>Necator americanus</i> <i>Ancylostoma doudenale</i>	horogférgesség	mebendazole
<i>Trichuris trichiura</i>	ostorférgesség	mebendazole
<i>Enterobius vermicularis</i>	cérnagilisza betegség	mebendazole
<i>Onchocerca volvulus</i>	folyóparti vakság	ivermectin
<i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Brugia malayi</i>	filariasis (elephantiasis)	diethylcarbamazine

# Galandférgek - Cestoda

species	betegség	választandó szer
<i>Taenia saginata</i>	marha galandférgesség	praziquantel/niclosamid
<i>Taenia solium</i>	sertés galandférgesség cysticercosis	praziquantel/niclosamid albendazole/praziquantel
<i>Diphyllobotrium latum</i>	halgalandférgesség	praziquantel/niclosamid
<i>Echinococcus granulosus</i>	kutya galandférgesség	albendazol/mebendazol

# Mételyek - Trematoda

species	betegség	választandó szer
<i>Schistosoma haematobium</i> <i>Schistosoma mansoni</i> <i>Schistosoma japonicum</i>	schistosomiasis	praziquantel / (metrifonate)
<i>Paragonimus westermani</i>	tüdőméteykór	praziquantel
<i>Fasciola hepatica</i>	májméteykór	triclabendazole / bithionol

# Féregűző szerek mellékhatásai

drug name	important adverse reactions
benzimidazoles	short term – almost free of AE, mild GI high dose – hypersensitivity, agranulocyt.
diethylcarbamazine	mild, transient – headache, nausea, dizzy. release of protein from dying microfilaria – fever, rash, cough, chest pain
ivermectin	Mazotti reaction – fever, headache, rash, muscle pain, lymphadenitis, edema eye lesions - corneal opacities
pyrantel	rare, mild, transient – nausea, diarrhea liver enzyme elevations
praziquantel	common, mild, transient – headache, dizzin., nausea, diarrhea, liver enzyme↑
niclosamide	rare, mild, transient – nausea, diarrhea avoid alcohol consumption
levamisole	vasculitis, hyperthermia, agranulocytosis