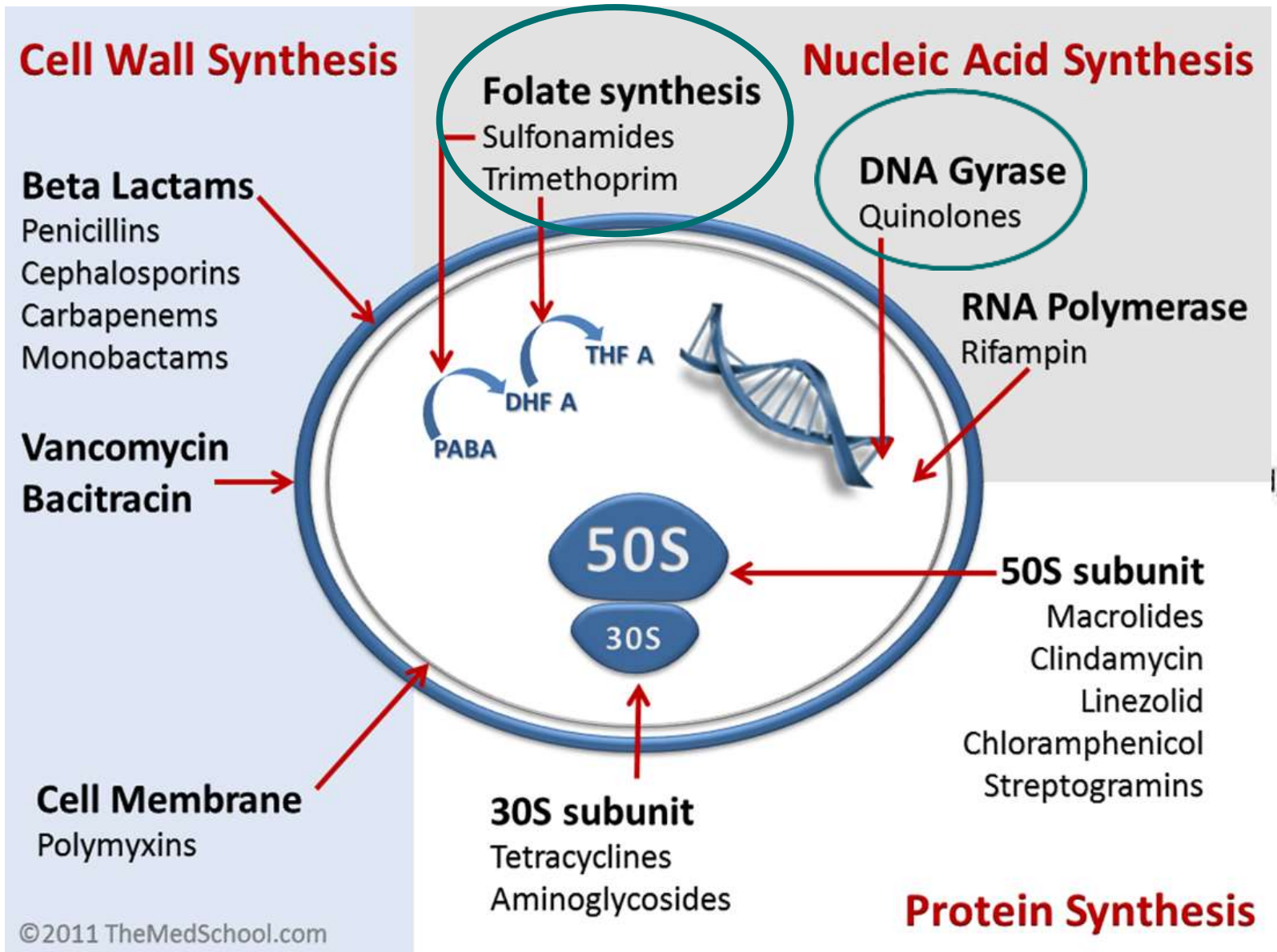


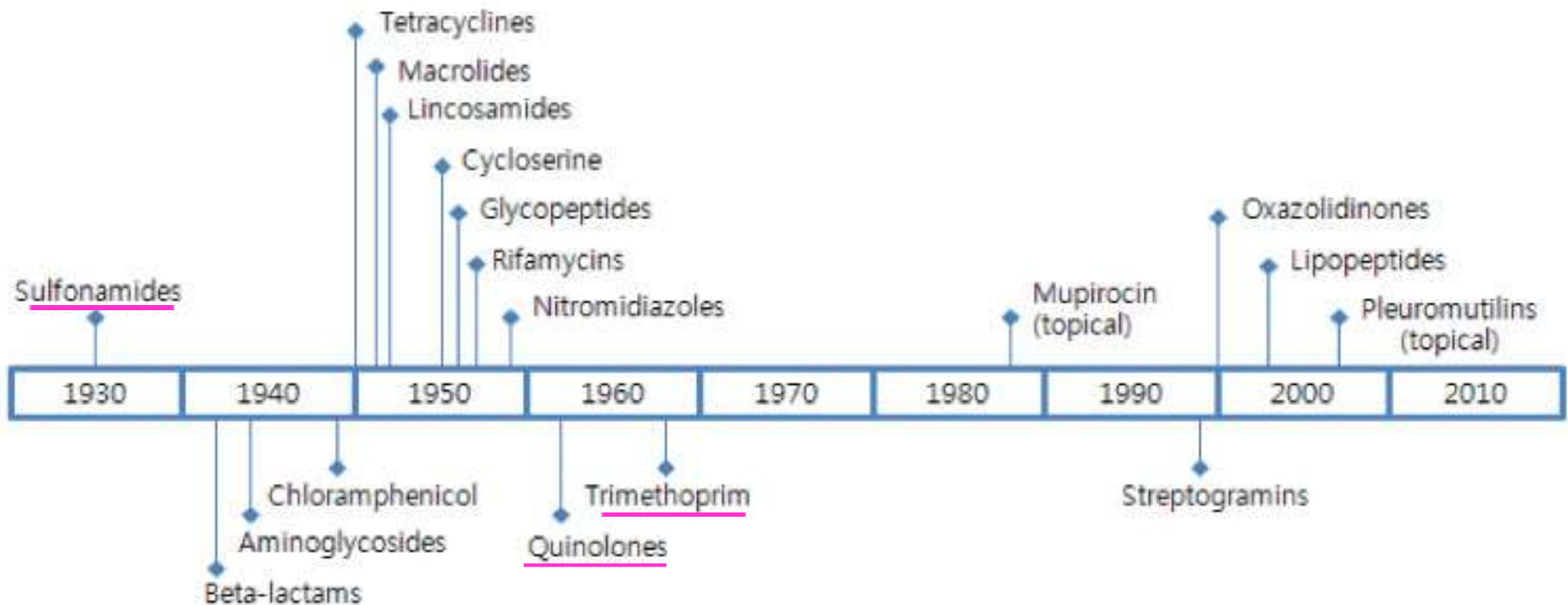
Giráz-gátlók, folsav-antagonisták

2019

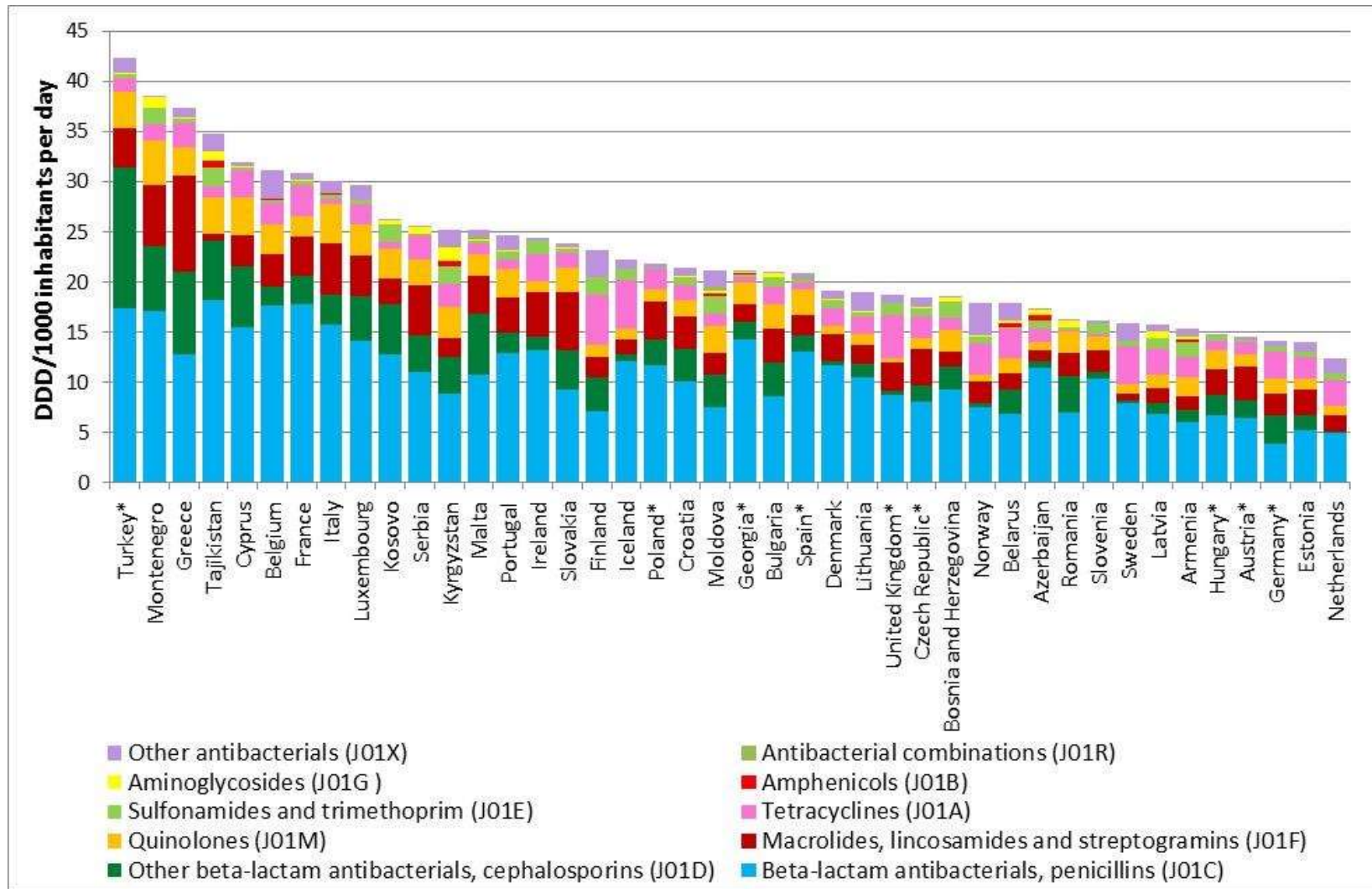
Antibiotikumok hatásmódja



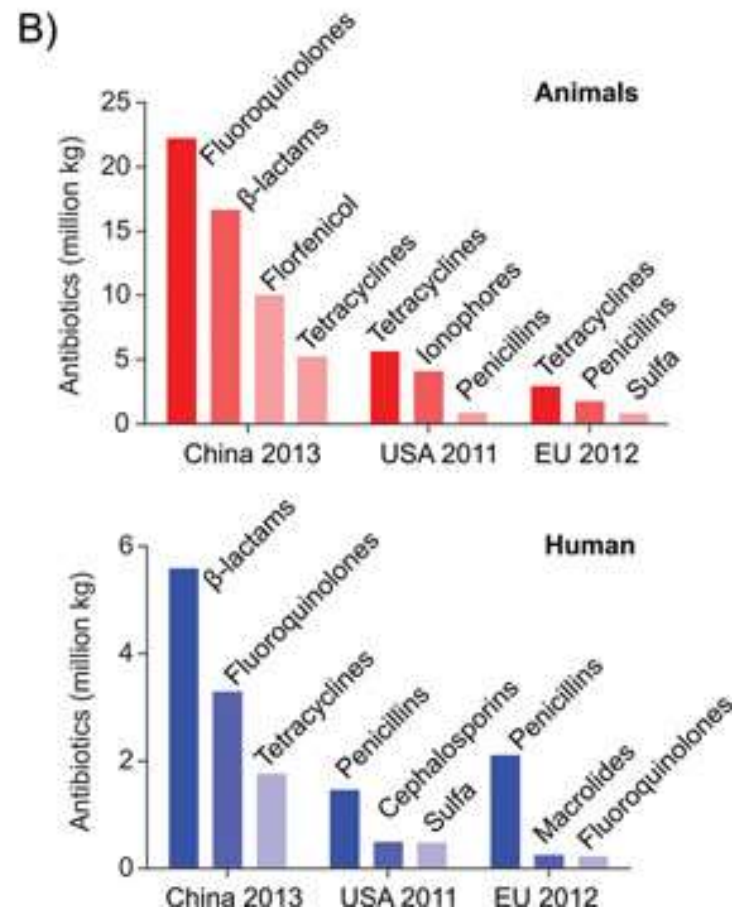
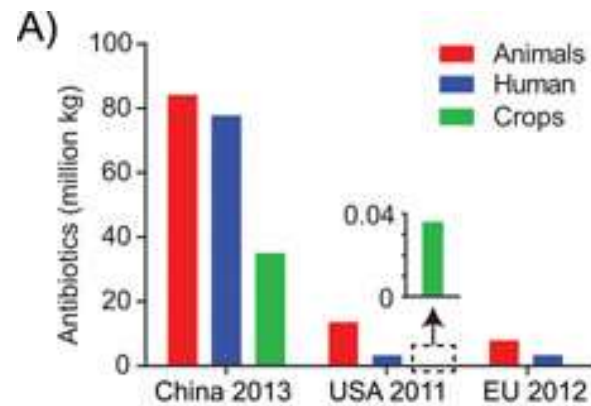
Antibiotikumok kifejlesztésének története



Antibiotikumok alkalmazása Európában

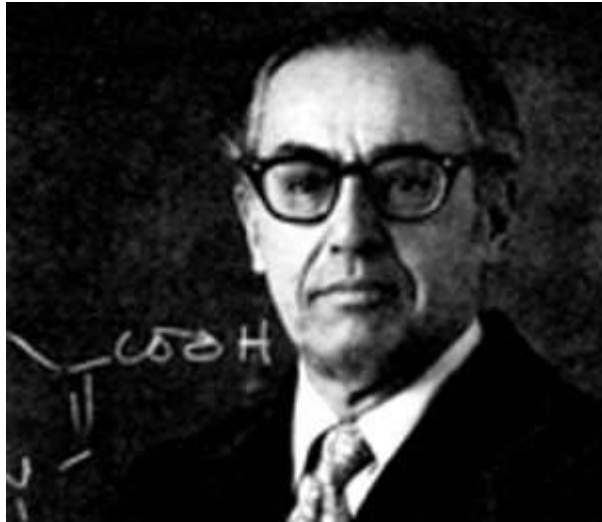


Antibiotikumok alkalmazása

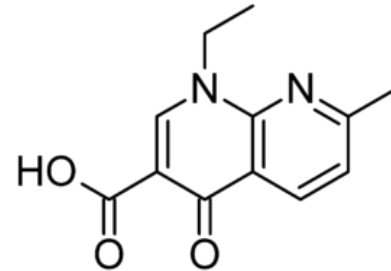


Giráz-gátlók története

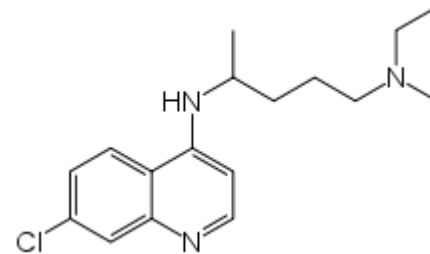
George Lesher



Nalidix sav – 1962



Chloroquine



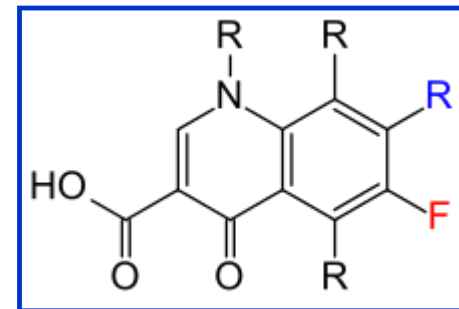
Giráz-gátlók

Kinolonok

- 0. generáció: nalidixsav, oxolinsav
- Hatásspektrum: Gram-negatív aerob baktériumok ellen hatékonyak (gyakori rezisztencia miatt ma már nem használják)
- Farmakokinetika: p.os jól felszívódnak, gyorsan ürülnek
- Nem komplikált húgyúti fertőzésben indikáltak lehetnének (megfelelő koncentrációt csak itt érnek el)

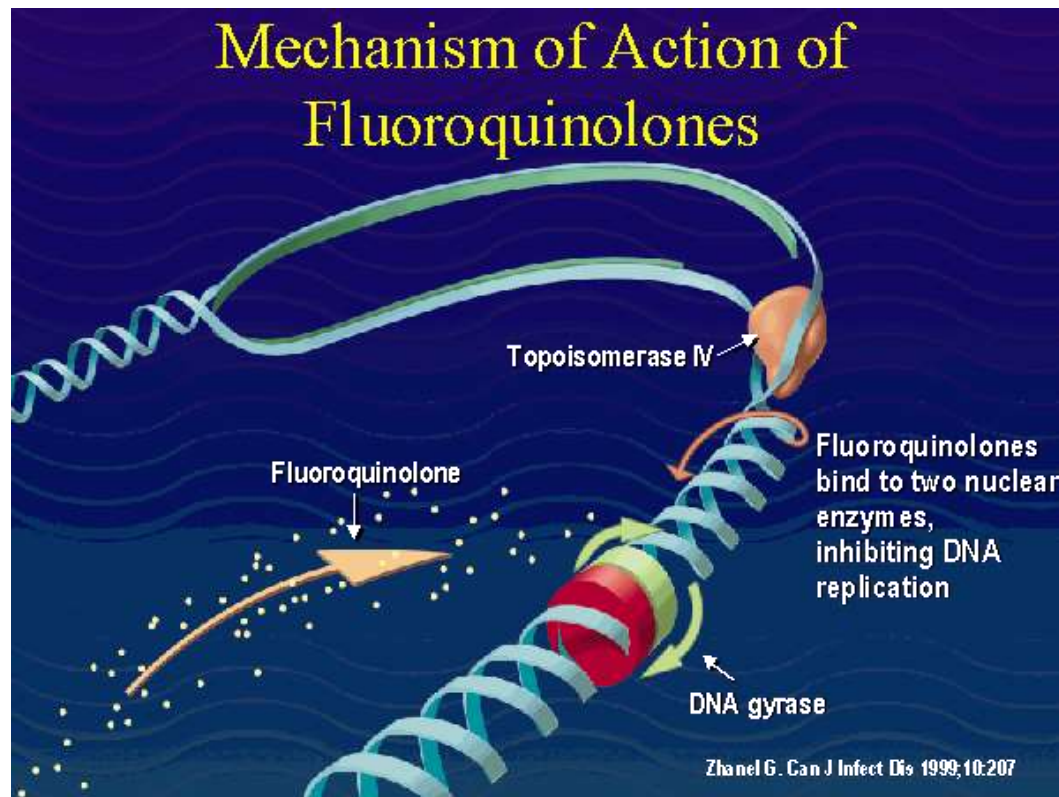
Fluorokinolonok

nalidixsav fluorozott származékai



Fluorokinolonok hatásmódja

gátolják a DNS-giráz enzimet, és a topoizomeráz IV-t, így meggátolják a DNS spirál kettős felcsavarodását



baktericid, széles spektrumú
posztantibiotikus hatással rendelkeznek (12 óránkénti adagolás)

Kinolonok, fluorokinolonok

➤ 0. generáció: *nalidixsav, oxolinsav*

➤ 1. generáció: **norfloxacin**

➤ 2. generáció: pefloxacin, **ofloxacin, ciprofloxacin**

➤ 3. generáció: **levofloxacin**, sparfloxacin,

➤ 4. generáció: **moxifloxacin**, gemifloxacin,

Kivont gyógyszerek: gatifloxacin, grepafloxacin, trovafloxacin

Új fejlesztés

5. generáció: delafloxacin, ozenoxacin, garenoxacin

Quinolones and Bacterial DNA Targets

DNA gyrase



Quinolone

Topoisomerase IV



Kinolonok és fluorokinolonok hatásspektruma

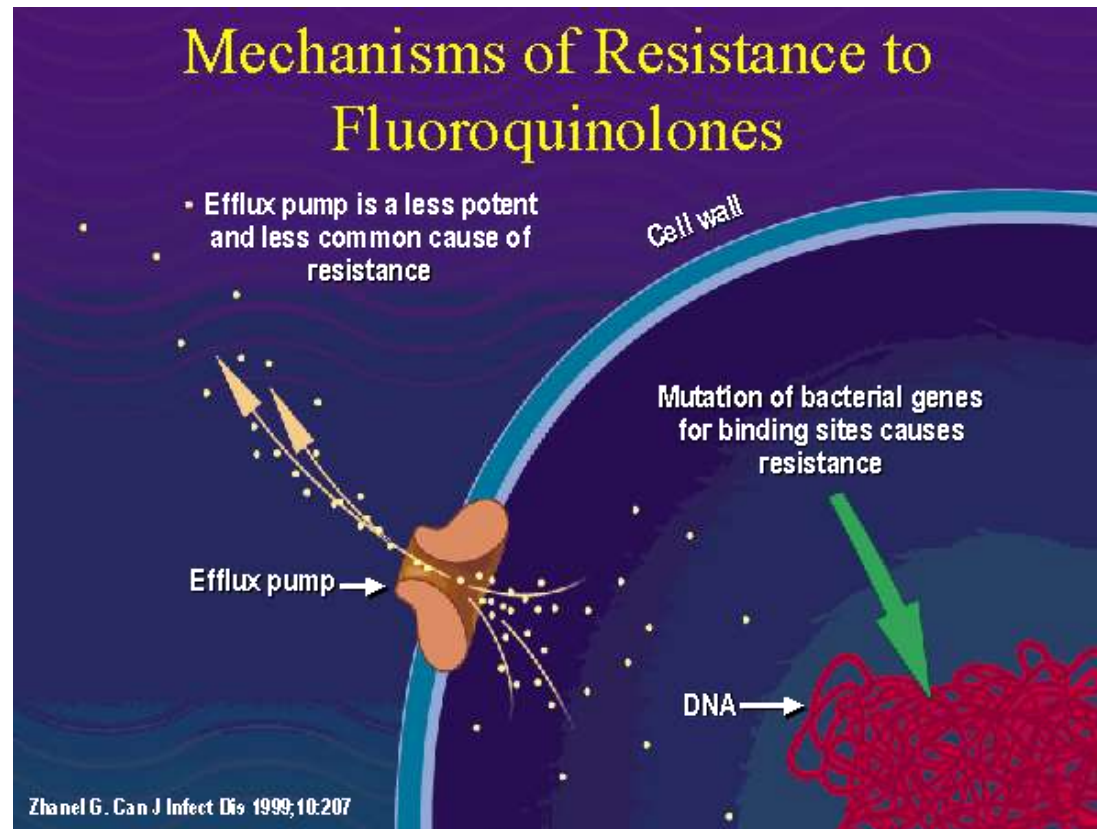
	Staph. cocc.	Strept. cocc.	Entero- cocc.	Anaerob B. frag.	G (-) E.coli...	Ps. aer.	Mycopl. Chlam.
0. Gen.					+		
1.Gen					++	+	
2. Gen	+	+			++	++	+
3. Gen	++	++			+++	++	++
4. Gen	++	+++		++	+++	++	+++

Anaerob fertőzésben 4. gen. önmagában nem elegendő

Klinikai alkalmazás

- 0. generáció: húgyúti fertőzés
- 1. generáció: mint a kinolonok + egyszerűbb enteritis
- 2. generáció: Gram (-) okozta szisztémás infekciók
(kivéve meningitis)
ciprofloxacin B. anthracis (első választás) és Mycobacterium ellen
- 3. generáció: Gram (+), Gram (-) okozta szisztémás infekciók
elsősorban otthon szerzett pneumoniában
- 4. generáció: Gram (+), Gram (-), okozta szisztémás infekciók
(pneumonia, hasüregi fertőzések)
anaerob fertőzés

Rezisztencia kialakulásának mechanizmusa



A rezisztencia természetes mutációval alakul ki.

Nincs keresztrezisztencia a béta-laktámokkal és az aminoglikozidokkal

Farmakokinetika:

p.os jól felszívódnak (legjobban az ofloxacin)

- folyamatos adáskor kumulálódnak, idő és koncentrációfüggő hatás
- testfolyadékokba bejutnak
- intracellulárisan is terápiás koncentrációt érnek el, pórusokon átjutnak
- metabolitok egy része aktív
- vesén át ürülnek (kiv. Moxifloxacin), dialízis eltávolítja
- Májműködés-zavara a kinetikát nem érinti
- kelátképzés

Mellékhatások

- diszkomfortérzés, GI
- központi idegrendszeri tünetek: szédülés, fejfájás
- Mentális zavarok, figyelemzavar, nyugtalanság (FDA 2018)
- fotoszenzitivitás (csak a metabolizálódók, ofloxacin nem)
- metabolizálódók CYP gátlók
- vesét nem károsít, de kristályképződés miatt bő folyadékkal kell bevenni
- QT időt nyújtanak
- ízületi porckárosodás (állatkísérletekben)
- íngyulladás, inszakadás (Achilles ruptúra - ciprofloxacin) (FDA 2018)
- Irreverzibilis neuropátia (FDA 2018)
- Myasthenia gravis esetén alkalmazása korlátozott (FDA 2018)
- Súlyos hypoglycaemia (FDA 2018)
- terhességben és 18 év alatti gyerekeknek nem adható

Gyógyszeres interakciók

Fluoroquinolon szintet emelő gyógyszerek

Theophylline

NSAIDs

Corticosteroids

Fluoroquinolonok az alábbi gyógyszerek szintjét emelik:

Warfarin (INR – monitored)

Antidepressants

Imipramine

Caffeine

Theophylline

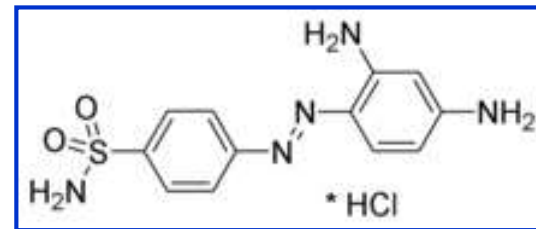
Folsavszintézis gátlók története

Szulfonamidok, trimethoprim

Domagk - 1934



Prontosil – eredetileg gyapjúfesték prodrug



p-amino-szulfo-benzoésav
keletkezik belőle

Szulfonamidok

PABA analógok

Antibakterialis: Sulfadimidin
Sulfametoxazol

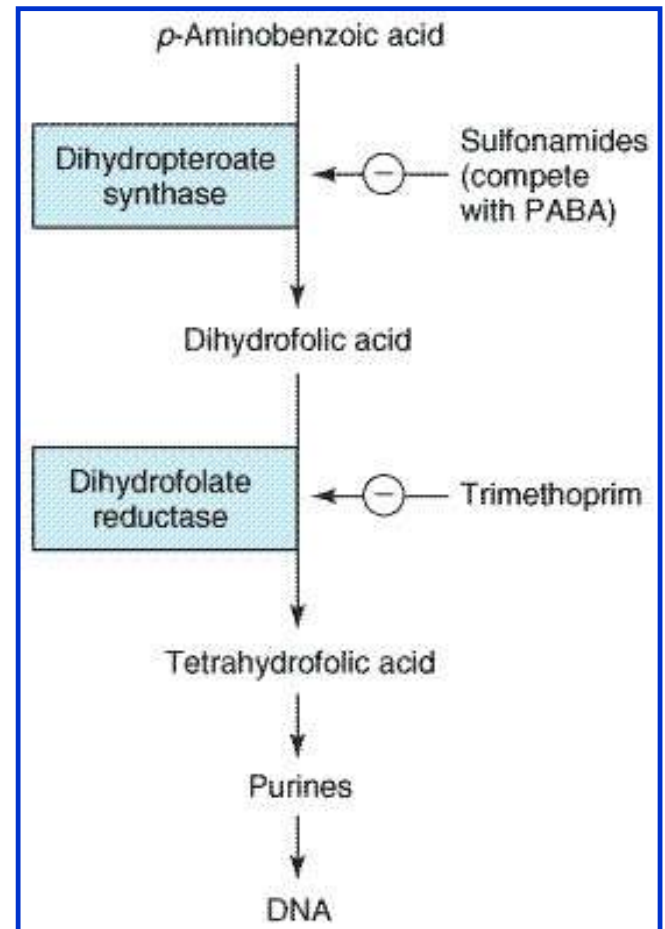
Antimaláriás: Sulfalen
Sulfadoxin

Hatásmechanizmus

- p-amino-benzoésav – dihidrofolsav átalakulást gátolják meg

Hatásspektrum

- Eredetileg igen széles, de nagy a rezisztencia



Klinikai alkalmazás

önmagukban nem, csak trimetoprimmel együtt

- szinergizmus miatt
- széles spektrumú, baktericid hatás

Trimetoprim antimaláriás szerek kutatása kapcsán

Hatásmód:

- a baktérium csak önmaga szintetizálta folsavat tudja használni
- trimetoprim – dihidro-folsav-tetrahidrofolsav átalakulást gátolja

Szulfonamid, trimetoprim kombináció indikációi

- Nem komplikált cystitis (elsősorban recidiva profilaxisra)
- Nocardia fertőzésre
- Burkholdia, Serratia (multirezisztensek és érzékenyek is lehetnek)
- Toxoplasmosis
- Pneumocystis carinii (nagy dózisban)
- Légúti fertőzésre inkább ne!!

- rezisztens: E. faecalis
Pseudomonas
T. pallidum
anaerob baktériumokra alig hat

Farmakokinetika

- sulfamethoxazol félideje hasonló a trimetoprimével
- jó felszívódás és penetráció (KIR is)
- részben metabolizálódnak, részben vizelettel változatlan formában ürülnek

Mellékhatások

- étvágytalanság, hányinger
- allergia (keresztallergiák: diuretikumok, antidiabetikumok)
- nefrotoxicitás (szulfonamid miatt, kristályképződés)
- Kern-icterus
- terhességben nem ajánlott

Fényérzékenyítő anyagok 1

Leggyakoribb szisztémásan alkalmazott fényérzékenyítő gyógyszerek

Csoport	Hatóanyag	Előfordulás, alkalmazási terület
Dermatologicumok Psoriasis, vitiligo	8-MOP/5-MOP	PUVA-kezelés
Fertőzés elleni szerek	Tetracyclin Sulfonamidok fluorokinolonok	Antibiotikumok
Idegrendszerre ható szerek	Promethazin Chlorpromazin amitriptylin	Antihistamin Neurolepticum Antidepressivum
Szív és érrendszerre ható szerek	Furosemid Amiodaron quinidin	Diureticum Diureticum Antiarrhythmiás szer
cytostaticumok	Methotrexat vinblastin	Malignus betegségek
antidiabeticumok	sulfanilureák	IDDM
NSAID	Piroxicam diclofenac	antirheumaticumok

Some medications that prolong the QT interval

Cardiac medications

Amiodarone
Procainamide
Quinidine
Diltiazem
Verapamil

Antidepressants

Amitriptyline
Desipramine
Imipramine

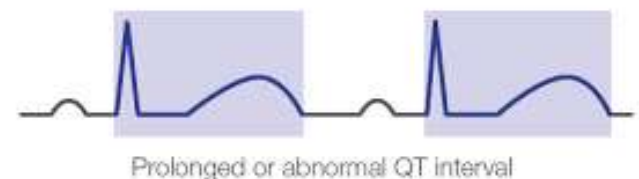
Protease inhibitors

Delavirdine
Indinavir
Saquinavir
Nelfinavir
Ritonavir

Antimicrobials

Levofloxacin
Moxifloxacin
Azithromycin
Clarithromycin
Erythromycin
Fluconazole
Itraconazole
Ketoconazole

Antipsychotics
Droperidol
Haloperidol
Ziprasidone



Maláriaellenes szerek

2019

Malária

A tbc és az AIDS/HIV mellett a világ harmadik legnagyobb közegészségügyi gondja

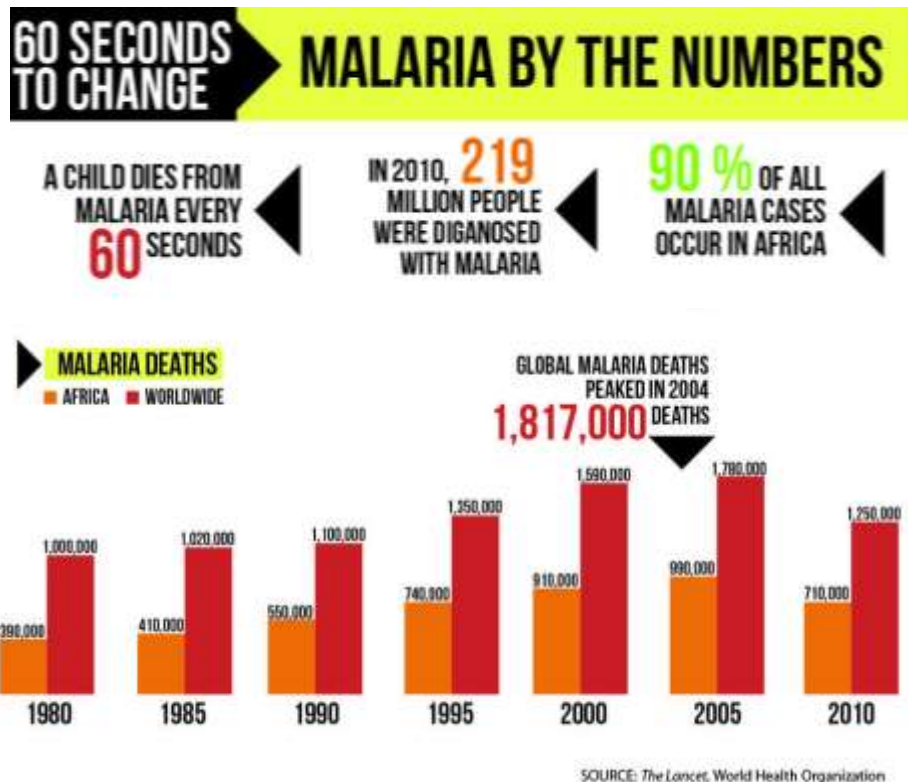
1 millió haláleset évente

A népesség fele maláriával fertőzött

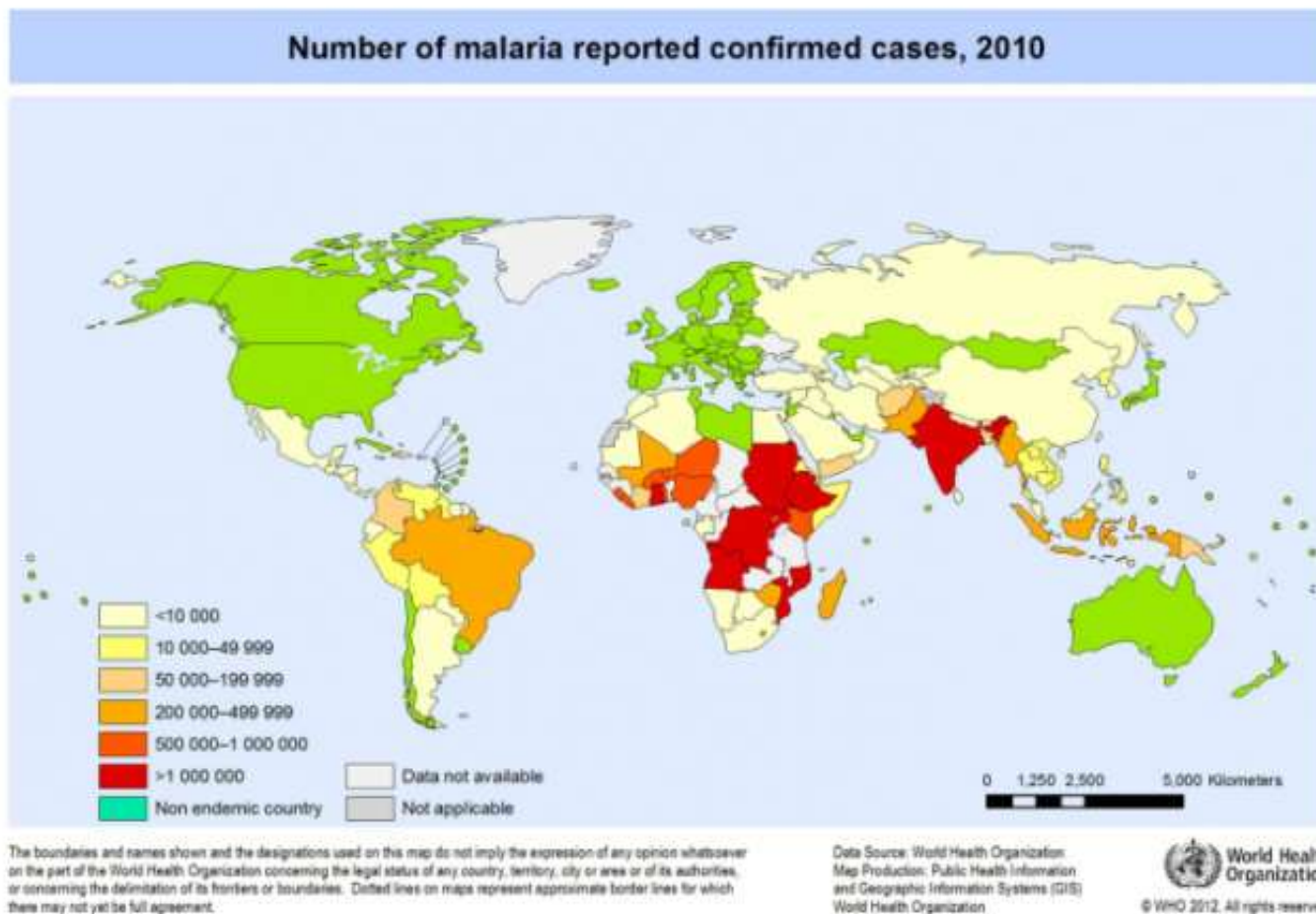
Terápiás gondot jelent a rezisztens kórokozó terjedése

Afrika – *P. falciparum*

Laosz, Kambodzsa – *P. vivax*



A MALÁRIA GLOBÁLIS PREVALENCIÁJA



Több mint 100 országban endémiás (WHO).

Már nem „csak” trópusi betegség – turizmus, nemzetközi légi közlekedés, klímaváltozás miatt.

MALÁRIA



Alphonse Laveran (1845-1922)

A malária (mocsárláz, váltóláz) egysejtű protozoon által előidézett súlyos tópusi (mediterrán) betegség.

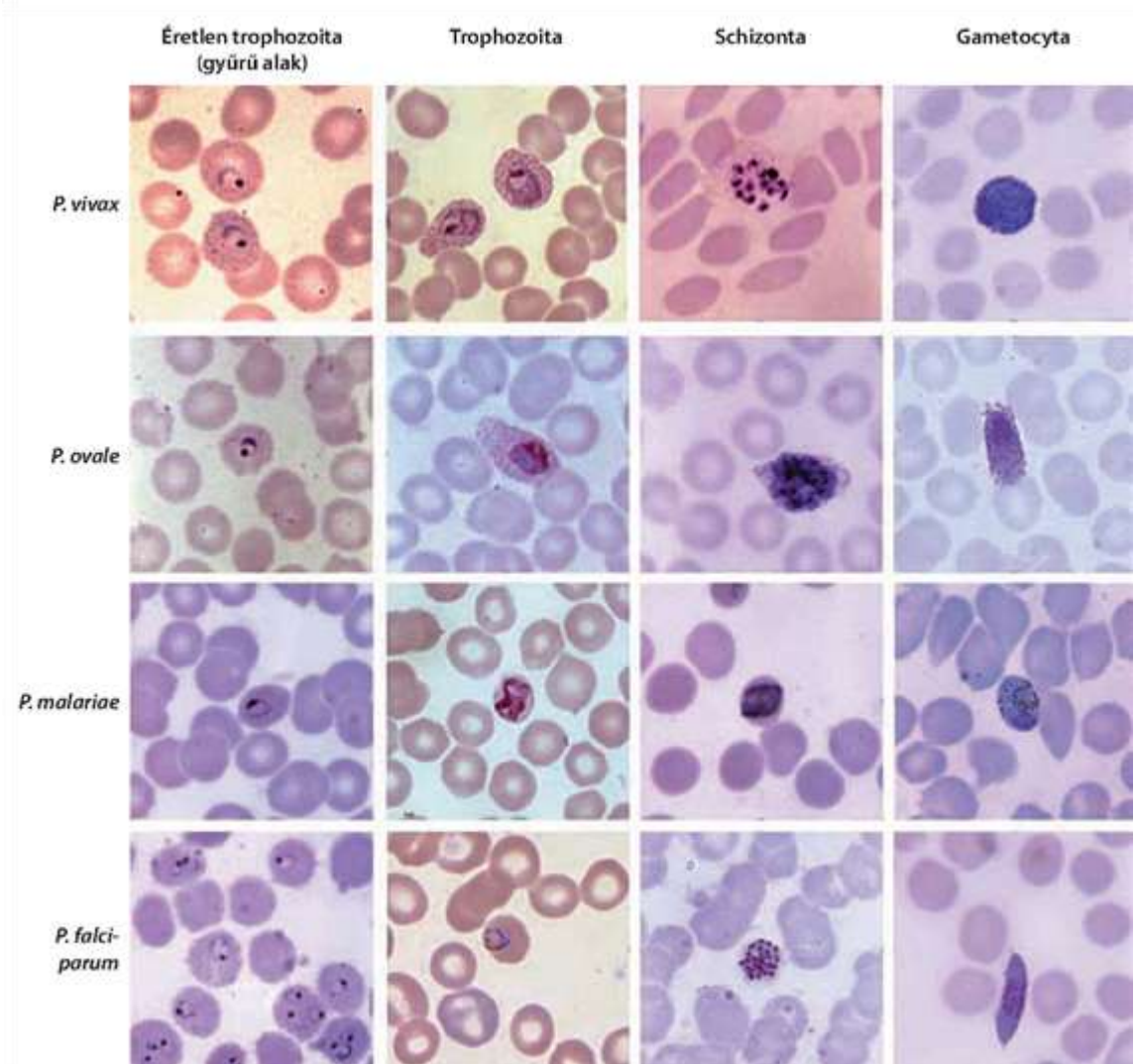
Terjesztés – Anopheles mosquito
Transzfúzió
Fertőzött anya - gyermek



Humán Plasmodium specierek

P. – Plasmodium

P. vivax – felbukkant
Olasz-, Spanyol-, Görögország és
Korzika területén



Malária tünetei

Inkubációs idő: *P. falciparum* 9-14 nap

P. vivax, *P. ovale*, - hónapok

P. malariae akár évek (irodalomban 40 év !!)

Általános tünetek:

hidegrázás, láz, verejtékezés, fejfájás, hát és ízületi fájdalom
anaemia, hemolysis, tüdőoedema, tudatzavar,
vese- és májműködési elégtelenség

Láz: szabálytalan magas láz – *P. falciparum*

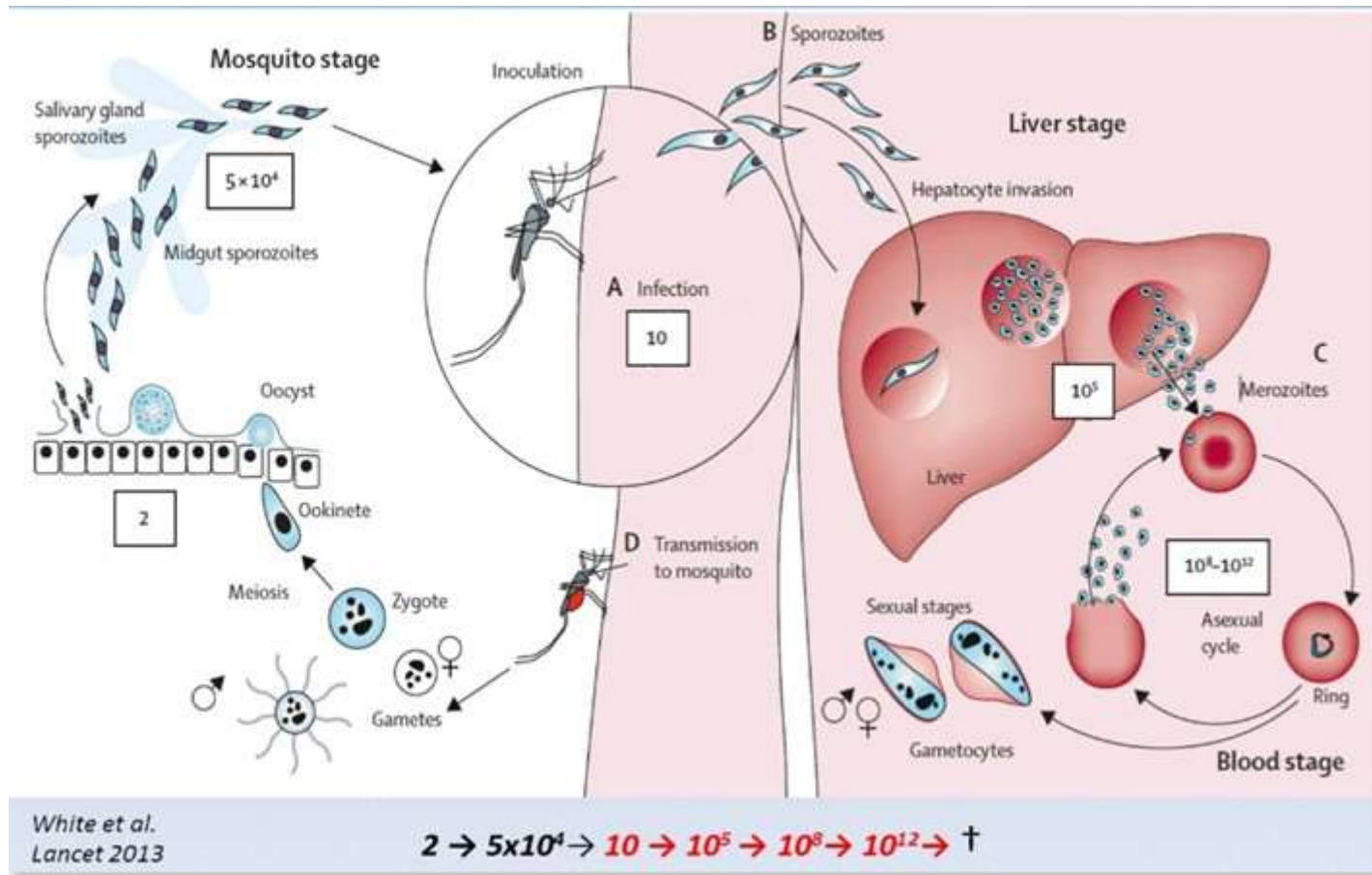
24 óránként – *P. knowlesi*

48 óránként – *P. vivax*, *P. ovale*

72 óránként – *P. malariae*

GI tünetek: émelygés, hányás, hasmenés

Plasmodium életciklusai



Maláriaellenes gyógyszerek

Gyógyszer	Indikációk			
	Hatás	Nem komplikált malária	Komplikált malária	Profilaxis
Chloroquin	vér sh.	+		+
Amodiaquin	vér sh.	+		
Kinin	vér sh.	+	+	
Kinidin	Vér sh.		+	
Mefloquin	vér sh.	+		+
Primaquin *	szöveti sh. és gametocya	+		(?)
Sulphadoxin-pyrimethamin	moszkítóban	(+)		
Atovaquon-proguanil	vér és szöveti sh.	+		+
Artemisin derivátumok –	vér sh.	+	+	
Clindamycin **		+	+	
Doxycyclin **		+	+	+

Szöveti schizontoidok - fejlődő formát eliminálják
 Vér schizontoidok – szexuális fázisban pusztítják
 Gametocidok – a szúnyog fertőződését gátolják meg

* Akut fázisban kötelező adni, a májban található plasmodiumokat eliminálja

** Doxycyclin önmagában preventív gyógyszer

Malária kezelése,

általános szempontok

Nem komplikált malária

nem alakul ki életfontosságú szerv(ek)ben zavar
parazitaemia nem haladja meg az 5%-ot

chloroquin,

artemisin szárm. + mephloquin v. lumefantrin v. atovaquon v. kinin
kombinálva doxycyclinnel vagy clindamycinnel

Komplikált malária

életfontosságú szerv(ek)ben súlyos zavar
akut, súlyos formában a parazitaemia meghaladja az 5%-ot

első 24 órában: artemisin v. kinin + docycyclin v. clindamycin parenterálisan
utána át lehet térni a per os kezelésre

Malária kezelése terhességben,

általános szempontok

Nem komplikált malária

1. trimeszter: **kinin** v. clindamycin

2-3. trimeszter: **artemeter + lumefantrin**

alternatíva: artesunat + clindamycin v. kinin+clindamycin

Komplikált malária

1. trimeszter: artesunat v. kinin

2-3. trimeszter: artesunat

Maláriaellenes gyógyszerek

4-aminoquinolines

Chloroquin

Hatásmechanizmus: *vér schizontocid*

parazitában koncentrálódik, gátolja a DNS transzkripciót

Farmakokinetika: per os jól felszívódó, szövetekben akkumulálódik
felezési ideje ~ 4 nap

Mellékhatások: kisebb dózisban GI, fejfájás, látási zavarok
terhességben adható
nagyobb adagok arrhythmia, szívmegállás, görcsök

Kontraindikáció: psoriasis

Therápiás indikáció: suppressive therapy, prophylaxis
amebiasisban metronidazollal kombinálva

Maláriaellenes gyógyszerek

Kinin és kinidin (cinchona fa alkaloidok)

Hatásmechanizmus: vér schizontocid (*P. vivax* és ovale ellen gametocid)
mind a 4 Plasmodium ellen hatásos

Farmakokinetika: per os jól felszívódó, iv. is adható, de im. nem !)

Mellékhatások: cinchonizmus – hányás, látás- és hallászavar, hyperszenzitív reakciók, hypoglikaemia, arrhythmia (iv.)

Kontraindikáció: túlérzékenység, terhesség, fülzúgás

Terápiás indikáció:

parenteralisan - kinin-dihidroklorid -súlyos falciparum malaria
per os – kinin-szulfát

Maláriaellenes gyógyszerek

Mefloquin

Hatásmechanizmus: *vér schizontocid* (*P. vivax* és *ovale* ellen gametocid)

Farmakokinetika: csak orális alkalmazzák, jól felszívódó hatóanyag

Mellékhatások: GI, neuropsychiatriai elváltozások (depresszió, pszichosis, görcsök)

Kontraindikáció: psychiatriai betegségek (epilepsia), kininel nem kombinálható

Terápiás indikáció:

suppressive terápiára rezisztencia esetén Artesuanattal kombinálva (3nap)
profilaktikumként is alkalmazható

Maláriaellenes gyógyszerek

Primaquin

Hatásmechanizmus: *szöveti schizontocid* és gametocid

Farmakokinetika: csak orális alkalmazzák, jól felszívódó hatóanyag

Mellékhatás: jól tolerált, de nagy dózisok GI zavart okozhatnak
ritkán leucopenia, methemoglobinaemia, hypersensitivitás

Terápiás indikáció: radikális terapia *P. vivax* és ovale ellen
pneumocystis carinii (Kombinációban clindamycinnel)

Maláriaellenes gyógyszerek

Proguanil és Pyrimethamin

Hatásmechanizmus: folsavsintézis gátlók

dihidrofolsav reduktázt gátolják

Terápiás indikáció: pyrimethamin + sulfadoxin

kemoprofilaxisra chloroquin-rezistens *P. falciparum* esetén

Atovaquon/proguanil

Hatásmechanizmus: vér és szöveti schizontocid

mitokondriumban az elektrontranszportot gátolja, így a mitokondrium membrán kollapszusát okozza

Terápiás indikáció: kombináció ma a legjobb profilaktikum

Maláriaellenes gyógyszerek

Egyéb származékok

artemisinin (természetes) és származékai (**arthemeter**, artesunate)

Antimalariás hatás: vér schizontocid (leggyorsabb hatásúak)
szabadgyökként viselkednek, a kórokozóban a vas felhasználásával membrán és fehérjedestrukciót okoznak

Farmakokinetika: jól felszívódó (po.; iv.; im.; rectal)
aktív metabolit - dihydroartemisinin

Klinikai alkalmazás: multirezisztens *P. falciparum*

Antibiotikumok

tetracyclinek, clindamycin

Malária megelőzésben leggyakrabban alkalmazott szerek

Szúnyogcsípés megelőzése - repellenssel (diethyltoulamid, picaridin)

Szúnyogok bejutásának megakadályozása

Trópusi területen ágy fölé helyezett rovarírtószerrel kezelt **szúnyogháló**

Kemoprofilaxis

Chloroquin (Delagil) , mefloquin (Lariam) érkezés előtt 1 héttel

Doxycyclin megérkezés előtti napon kell elkezdni

Hazautazás után még 4 hétig

Atovaquon-proguanil

1-2 nappal az érkezés előtt kell elkezdni

Az adott országból elutazástól számított 7 napig kell még folytatni napi 1 tabl.