**1.: Az antimikrobás kezelés alapelvei. Fertőtlenítők.**

-antimikrobás kemoterápia = baktériumok, vírusok, gombák ellen alkalmazott gyógyszeres kezelés

-cél: kórokozó elpusztítása

-famakodinámiás hatás a mikrobára irányul

-oki terápia

-mikroorganizmus tulajdonságai változhatnak

-gyógyszerexpozícióra aktívan reagálnak -> rezisztencia, szelektálódás

-hatás alapja a szelektív toxicitás -> szer toxikus a mikroorganizmusra, a gazdaszervezetre nem/alig

* olyan alkotórészen van hatása, ami az emberi szervezetben nem található meg
* olyan életfolyamatot gátol, mely másképp megy végbe a kórokozóban és az emberben

-csoportosítás hatásmód vagy kémiai szerkezet szerint

-felhasználás prophylaxisban, célzott terápiában, empirikus terápiában

***Hatékonyság***

-legyen hatékony a kórokozóra

-kellő koncentrációban jusson el az infekció helyére

-infekció kimenetelét az infekció helyén elért antibiotikum-koncentráció és a MIC viszonya határozza meg

-Cmax/MIC:

* antibiotikum hatása attól függ a szérumkoncentráció hányszorosan haladja meg a MIC-et
* antibakteriális hatás ekkor koncentrációfüggő
* aminoglikozidok

-AUC/MIC:

* hatás az antibiotikum szérumkoncentráció és az időtengely által bezárt (görbe alatti) terület és MIC hányadosa
* hatá csúcskoncentrációtól függ
* szelektálódás megelőzése: MIC-et tartósan meghaladó antibiotikum szint
* fluorokinolonok

-T>MIC:

* hatás attól függ, az antibiotikum szérumszintje az adagolási időközön belül mennyire tartósan haladja meg a MICet
* hatáshoz kellő min. időtartam a dozírozási időköz 40-60%
* hatás időfüggő
* ß-laktámok, glikopeptidek, macrolidok

***Választás szempontjai***

-Bactericid vagy bacteriostaticus:

* gátolja a kórokozók szaporodását = bacteriostaticus
* megöli a kórokozót = bactericid
* ép immunitásúban a staticus elég
* neutropaeniában mindig bactericid
* bactericid ép immunitásúban, ha súlyos, életveszélyes, nehezen kezelhető a fertőzés -> endocarditis, meningitis
* IC baktérium ellen IC ható Ab
* nehezen hozzáférhető infekciókra bactericid
* legfontosabb bactericid: aminoglikozid, ß-laktám, isonocod, kinolonok, metronidazol, pyrazinamid, rifampin, polimyxin, vancomycin
* legfontosabb bacteriostaticus: chloramphenicol, clindamycin, ethambutol, macrolid, nitrofurantoin, oxazolidinek, szulfonamidok, tetracyclin, trimethoprim

-hatásspektrum:

* szűk és széles spektrum
* szűk, ha 1 vagy 2 ellen jó
* széles ha több csoporttal szemben aktív
* természetes és másodlagos rezisztenciaviszonyok
* célzott terápiában a lehető legszűkebb tartomány
* empirikus terápiában, életveszélyes infekcióban, ismeretlen multimikrobás kórképben széles spektrumú

***Szöveti penetrancia***

-fizikai-kémiai tulajdonságoktól függ

-vízoldékonyak az IC térbe alig jutnak be

-csak néhány jut kellő koncentrációban a liquorba

-nehezen hozzáférhető helyek:

* KIR
* csont
* prostata
* endocarditises vegetatio
* ischaemiás területek
* bakteriális filmréteg

***Mellékhatások***

-toxicus szert csak akkor adunk, ha mástól már javulás nem várható

-oka lehet a kémiai szerkezet, egyéni érzékenység, allergia

-befolyásolják a beteg és környezetének microflóráját

-terjesztik az Ab-rezisztenciát

***Terhesség***

-biztonságos a ß-laktám és a macrolid

Kezelés költsége

-legkevésbé költséges, ami a leggyorsabban a legteljesebb gyógyulást hozza

***Compliance***

-figyelembe kell venni a beteg személyiségét

***Elsőnek választandó szer***

-adott klinikai szituációban azt kell ennek tekinteni, amelyik a legkedvezőbb a következő szempontokból:

* klinikai hatékonyság
* mellékhatás
* költség
* rezisztenciaindukálás

***Adagolás***

-fertőzés helyén a MIC-et meghaladó koncentráció alakuljon ki

-életkor -> élet kezdetén és végén a farmakokinetika más

-máj- és vesefunkció -> metabolizmus lassul

-testtömeg, testmagasság

-terhesség -> EC tér megnő, vese- és májműködés felgyorsul, gyógyszerszint csökken

-anatómiai hely

-szérumkoncentráció mérése a szűk terápiás indexű szereknél: aminoglikozid, vancomycin

***Kezelés időtartama***

-addig tartson, amíg a visszaeséstől nem félünk

-akut infekció: 7-10 nap

-endocarditis: 3-6 hét

-chr. bakt. prostatitis: 4-6 hét

-osteomyelitis: 4-6 hónap

***Kombinációk alkalmazása***

-szinergizmus miatt:

* potenciálják egymás hatását
* P. aeruginosa: ß-laktám + aminoglikozid
* E. faecalis: ampicillin + gentamycin
* S. aureus: oxacillin + gentamycin
* súlyos fertőzésekben

-spektrum szélesítésére:

* infekciót ismerten több kórokozó okozza
* pl. secunder peritonitis
* súlyos, életveszélyes infekciókban

-hátrányai:

* több lehetőség MHok kialakulására
* több rezisztencia
* nagyobb költség

-inadekvát terápia letalitásnövekedéssel jár

-szuboptimális alkalmazás -> nem hatékony + rezisztens mutánsok

-megfelelő dózissal, megfelelő készítménnyel kezdeni, majd a lehető leggyorsabb leállás

-sikertelenség leggyakoribb okai:

* lázat nem baktérium okozta
* rezisztenia (empirikus terápiában előfordul)
* kezdetben érzékeny kórokozó rezisztenssé vált
* kórokozóváltás
* rossz penetrancia
* aluldozírozás
* nagyobb abscessust sebészileg meg kell nyitni
* idegentest felületén megtapadó baktérium
* súlyos alapbetegség, életkor, csökkent immunitás

-fertőtlenítő szer = erős hatású, toxikus vegyület, alkalmas a mikroorganizmusok elpusztítására vagy szaporodásának gátlására

-belsőleg nem alkalmazhatók

-antiszeptikum:

* közvetlen alkalmazható bőrön, nyh.-n, sebekben
* helyileg a mikroorganizmusok számát csökkenti
* nem károsítják a szöveteket

-dezinficiens:

* toxikus
* testfelületek fertőtlenítésére nem használható
* tárgyak, eszközök sterilezésére

***Kézmosás***

-hatékonyan távolítja el a baktériumokat

-nem toxicus, nem környezetszennyező

-szűk spektrumú, nem toxicus, localis Ab-ok (bacitracin, muporicin) átmenetileg alkalmazható

***Fertőtlenítő eljárások***

-fizikai: kláv, UV-sugárzás

-kémiai: fertőtlenítőszerek

-kombinált: fizikai és kémiai + mechanikai (pl kesztyű)

-speciális: kombinált 1-1 műszer esetén

***Fertőtlenítőszerek tulajdonságai***

-bacteriostaticus, bactericis, sporocid, virocid, fungicid, paraziticid lehet

-szelektív: 1 vagy néhány mikroorganizmus ellen

-csoportspecifikus: 1 vagy több mikroorganizmus csoportja ellen

-széles spektrumú: általános antimikrobás hatás

-ideális fertőtlenítőszer:

* minél szélesebb spektrumú
* minél rövidebb behatási idő
* ne okozzon károsodást
* stabil
* szagtalan
* olcsó
* hatását már ott lévő idegen anyagok ne csökkentsék

***Alkoholok***

-etanol, propanol, izopropanol

-hatás molekulatömeggel, lánchosszal e.a.

-fehérjekicsapó, vízelvonó

-csak a baktériumok vegetatív alakja ellen hatásos

-Gram neg érzékenyebb, mint Gram poz.

-Mycobacterium, gomba és lipofil vírusok érzékenyek

-kézfertőtlenítésre alkalmasak

-kombinált fertőtlenítőszer készítményekben szinergista

-etanol 70%-os baktericid, propanol, izopropanol 60-70% között

***Glikolok***

-trietilénglikol

-levegő fertőtlenítésére

-gőz ezen koncentrációban nem toxicus

***Aldehidek***

-legszélesebb spektrum

-csak parazitákra nem hatnak

-fehréjék szabad aminocsoportjához kötődnek -> kicsapják őket

-antiszeptikumként nem

-eszközök sterilezésére

-formaldehid, ortoftalaldehid, glutáraldehid, glioxál

-formalin haemodyalisáló készülékek fertőtlenítésére, vakcinák készítésekor

-glutáraldehid sporocid

-ortoftalaldehid gyorsabban hat

***Fenol és származékai***

-első antiszeptium (Lister)

-jelenleg ritkán használjuk

-kórházak, laborok berendezéseinek fertőtlenítésére

-hexaklorofén, klórhexidin

-sejtfalat, sejtmembránt károsítják

-fehérjéket kicsapják

-enzimeket inaktiválnak

-bacetricid, fungicid, lipofil virucid

-hexaklorofén: ecsetelésre, öblögetésre, szájnyh., íny, torok fertőtlenítésére

-klórhexidin külsőleg hintőpor, kenőcs, krém, tabletta

***Jód***

-bactericid, fungicid, virucid

-fehérjéket kicsapja, fehérjékhez adszorbeálódik

-behatol a bőr mélyebb rétegeiben is

-jódtinktura antiszeptikum

-jodoforok detergens elemi jóddal alkotott komplexei

-povidon-jód: Betadin

***Klór***

-HOCl jó fertőtlenítő

-optimális hatás pH 5-7,5 között

-hipokloritok membránkárosítóak

-elhalt szövet feloldása, szagtalanítása

-klóros mész -> dezinficiens

-NaOCl -> dezinficiens és antiszeptikum

-kloramin-B: vizes oldaltban HOCl és Cl2 szabadul fel belőle -> bactericid, virucid (HIV és HBV is)

***Szuperoxidált víz***

-só elektrolízisével oxidánsok keletkeznek -> erős dezinficiensek, sterilizálószerek

-endoszkópok, fogászati műszerek sterilizálására

-bactericid, fungicid, tuberculocid, sporocid

***Savak***

-kisgyermekekben szájpenész ecsetelésére

-vazelintartalmú kenőcsben gyulladás csökkentésére

-szalicilsav: bőrgyógyászatban keratolítikum, fungicid

-mandulasav: sója vizeletfertőtlenítésre

-elnyomja a húgyúti infekciót

-methenamin: belsőleg, vizeletfertőtlenítésre

***Oxidálószerek***

-NaOH, KOH, mésztej

-NaOH prionfertőzött felületek fertőtlenítésére

-hidrogénperoxid és parecetsav

-felszabaduló nascens oxigén -> oxidáló, inaktiváló hatás

-elhalt szövetek roncsolása

-véralvadás gyorsítása

-bomlástermékek nem toxikusak

-széles spektrumú hatás

-nem túl erős mikrobicid hatás

-hidrogénperoxid -> respirátorok, endoszkópok sterilizálása

-parecetsav kis koncentrációban sebészeti, fogászati eszközök fertőtlenítésére

***Tenzidek***

-vizes oldatban a felületi feszültséget csökkentik = felületaktív anyagok

-lehetővé teszik a fertőtlenítők jobb behatolását

-anionaktívak: önmagukban nincs fertőtlenítő hatásaik, elősegítik más dezinficiensek hatását

-kationaktív: kation a felszínaktív

-nem ionikus: nincs antimikrobás hatásuk, elősegítik más dezinficiensek hatását

-amfoter: fertőtlenítő és igen jó tisztító

***Nehézfémek***

-Hg

-thiomersal: szemcseppek, vakcinák, antitoxinok, immunológiai készítmények sterilezésére

-fenil-higany-borát: nyh. fertőtlenítésére

**2.: Mycobacterium ellenes szerek**

-antituberculotikumok = tuberculosis kezelésére alkalmas gyógyszerek folyamatosan változó csoportja

-struktúrában, hatásmechanizmusban különböznek

-mycobacterium elleni aktivitásuk is eltérő

-in vivo hatékonyság függ a baktériumpopuláció növekedési dinamikájától

-elváltozás falában gyorsan osztódnak, macrophagokban lassabban, esetleg „alvó fázisban”

-INH: csak a gyorsan osztódó alakokra hat

-riphampicin, PZA, ethambutol a lassan osztódókra és az alvókra

-kezelési stratégia:

* 2 hónap intenzív kezelés INH + rifampicin + ethambutol + PZA
* majd 4 hónap riphampicin + INH

-rezisztens mutánsok folyamatosan keletkeznek -> száma kicsi, ha a beteg pontosan szedi a gyógyszereket

-leggyakoribb a M. tuberculosis

-a ritkább speciesek ált. kevésbé gyógyszerérzékenyek

-első vonalbeli antituberculoticumok: INH, riphampicin, PZA, ethambutol, streptomycin

-második vonalbeli: ethionamid, cycloserin, paraaminoszalicilsav, amikacin, kanamicin, capreomycin, fluorokinolonok, rifabutin

***Isoniazid (INH)***

-leggyakrabban használt antituberculotikum

-bactericid

-per os vagy inj.

-izonikotinsav hidrazidszármazéka

-hatásmód nem teljesen tisztázott

-sejtfal mikolsavának szintézisét gátolja

-nyugvó sejtekre staticus

-osztódókra bactericid

-legtöbb M. tuberculosis és M. kansasii érzékeny

-per os jól felszívódik

-kitűnő szöveti eloszlás

-májban acetilálódik, kis része hidrazonná alakul

-INH és metabolitok aránya a vizeletben egyénenként változó

-szérumszint acetilálódás sebességétől függ: fehérek fele lassan acetiláló

-kiürülési féléletidő < 2 óra

-lassú acetilátorokban 24 óra -> toxikus tünetekre hajlamosabbak

-mellékhatások:

* hepatitis: dózisfüggő, korral nő az esélye
* rendszeres alkoholfogyasztás, együtt szedett riphampicin hajlamosít rá
* neuritisek
* izomgörcs
* allergia: láz, bőrkiütés, purpura

-interakciók:

* alkoholfogyasztás fokozza a metabolizmusát és a hepatotoxicitás
* antacidok akadályozhatják felszívódását
* emelheti a phenytoin szérumszintjét, toxicitását
* disulfirammal együtt adva pszichotikus reakciók
* B6 vitamin kiürülését fokozza -> nagy adagban pellagra szerű tünetek (anaemia, erythema, neuritis)

-TBC minden megjelenési formájában, fiatalokban esetleg prophylacticusan

***Rifampicin***

-antibakteriális aktivitás jelentős Gram poz. és neg. coccusok ellen

-gyors rezisztencia

-bakteriális RNS szintézisét akadályozza meg RNS-pol. gátlásával

-legszélesebb spektrumú antituberculoticum: M. tuberculosis, M. kansasii, M. marinarum, néhány M. avium intracellulare

-per os jó felszívódás

-jó szöveti penetráció

-placentán átjut

-epével, vizelettel ürül, nagyobb adag esetén epekiválasztás csökken, vizelet nő

-enziminduktor, saját metabolizmusát is fokozza

-VE-ben változatlanul adható

-sem peritonealis, sem haemodyalisissel nem távolítható el

-MHok:

* hepatotoxicitás (alkoholizmus, már meglévő májártalom talaján erősebb)
* influenzaszerű tünetek
* thromobcytopaenia
* testnedveket, bőrt narancssárgára festi
* kontaktlencsét elszínezi

-interakciók:

* csökkenti kumarinok, phenytoin, oralis antidiabetikumok, antikoncipiensek hatását
* epén át történő kiválasztásban vetélkedik a kontrasztanyagokkal -> gátolhatja a cholecystographia eredményességét

-leghatékonyabb antituberculoticum

-rövid távú kezelésben

-gyógyszerrezisztens esetekben hosszú távon

-fulmináns pulmonalis és extrapulmonalis esetekben

-MINDIG kombinációban

***Pyrazinamid (PZA)***

-nikotinamid analóg

-bactericid osztódó baktériumokra

-aktivitás pH függő (savanyú közegben jobb)

-csak M. tuberculosis ellen

-rezisztencia ritka

-kismértékben metabolizálódik

-glomerularis filtrációval ürül

-liquorban a széruméval azonos koncentrációban

-MHok:

* hepatotoxikus
* súlyos károsodás csak ritkán
* elsősorban már eleve érintett máj esetén
* hyperurikaemia (kompetitiven gátolja a húgysav ürülését)
* köszvényes roham
* rifampin együttadása javítja

-rövid távú terápiában kombinációban

-INH-rezisztens esetekben INH helyett

-gyanított rezisztencia esetén kezdőterápiában

***Streptomycin***

-önmagában gyorsan képződik ellene rezisztencia

-mindig kombinációban

-oto- és nephrotoxikus

-csak inj.

-VE-ben csökkentett adagban

***Ethambutol***

-nikotinamid-analóg

-fokozhatja más antituberculoticumok aktivitását

-hatékonyság: M. tuberculosis, M. kansasii, M. AIC, M. xenopi, Nocardia spp.

-jó felszívódás (alkohol és AlOH rontja)

-alveolaris macrophagokban kumulálódik

-90% változatlanul ürül a vizelettel

-igen ritkán opticus neuritist okoz (VE hajlamosít rá)

-alternatív gátlószer korai intenzív kezelésben, kombinációban

***Ethionamid***

-nikotinamid analóg

-hatékony: M. tuberculosis, M. AIC, M. kansasii

-jó per os felszívódás

-liquorban szérummal azonos szint

-100%ban metabolizálódik

-hepatitist, túlérzékenységi reakciót, depressziót, GI panaszokat okoz

-nephrotoxicus szerekkel nem adható együtt

***Cycloserin***

-Streptomyces orchidaceus fermentációs terméke

-hatékony Gram poz. és Gram neg. baktériumok ellen

-streptomycin és INH-rezisztens M. tuberculosis törzsekre

-per os jó felszívódás

-KIRbe bejut

-fele metabolizálódik

-vesefunkció csökkenésekor kumulálódik

-MHok:

* pszichózis
* KIRi tünetek
* convulsio
* alkohol nem fogyasztható mellette

-multirezisztens infekciókban

***Paraaminoszalicilsav (PAS)***

-szalicilsav-származék

-bakteriosztatikus

-M. tuberculosis ellen

-rezisztencia ritka

-nagy koncentrációt ér el a szövetekben

-80%-ban acetilálódik

-GI panaszok, allergia, KIRi hatások a MHai

-multirezisztens M. tuberculosis infekcióban használjuk

***Kanamycin***

-sptreptomycin rezisztens törzsek esetén

-kevésbé toxikus alternatív szerek miatt visszaszorult

***Amikacin***

-M. tuberculosis ellen erőseb bactericid

-M. AVC és kansasii ellen kisebb mértékben

-hatásos az atípusos mycobacteriumok ellen

***Capreomycin***

-fehérjeszintézis gátló

-S. capreolus termeli

-multirezisztens M. tuberculosis ellen

-inj.

***Fluorokinolonok***

-cipro, levo, gati és moxifloxacin

-M. tuberculosis ellen

-egyéb antituberculotikumokkal kombinálva

***Rifabutin***

-rifampicinhez hasonló

-kevéssé okoz enzimindukciót

-HIV fertőzöttek TBCjében

**3.: Protozoon és féreg ellenes szerek**

-protozoonok egysejtűek

-betegség GI traktusban: giardiasis, amoebiasis

-UG rendszerben: trichomoniasis

-szisztémás: malária

-chr.-á válhatnak

-meghatározott földrajzi területekhez kötött -> turizmus -> behurcolt esetek száma nő

-itthon endémiás pl. trichomoniasis, toxoplasmosis

-fontos a pontos, protozoon-orientált diagnosztika

***Amoebiasis***

-E. hystolytica

-E. dispar apatogén -> el kell különíteni

-per os kerül be a cysta -> excystalódás -> trophoziota a colonban

-tünetmentes fertőzés vagy behatol a bélfalba -> amoebás colitis

-trophozoitok egy része cystává alakul, széklettel távozik

-behatolást követően extraintestinalis szétterjedés (peritoneum, máj)

-trópuson akvirált E. hystolytica nagyobb invazivitással bír

-diloxanid furoat:

* igen kis koncentrációban is hatásos
* bélben észterázok hasítják -> diloxanid felszívódik
* 90% vizelettel ürül
* hatásmechanizmus nem ismert
* enyhe GI tüneteket okozhat

-iodoquinol:

* intraluminalis készítmény
* hatásmechanizmus nem ismert
* rossz felszívódás
* sok MH: hányinger, hányás, fejfájás, láz, viszketés, dermatitis
* étkezés közbeni bevétel csökkenti

-nitroimidazolok:

* metronidazol és tinidazol
* kémiailag redukálódnak -> reaktív metabolitok antimikrobások
* amoebiasisban, giardiasisban, trichomoniasisban

-paromomycin:

* aminoglikozid
* fehérjeszintézis gátlása
* igen rossz felszívódás
* legnagyobb intestinalis koncentráció a colonban

***Giardiasis***

-G. lamblia

-trophozoit és cysta formák

-cysta a GI traktusba -> excystálódás -> minden cystából 2 trophozoita -> trophozoita kettéhasadással multiplikálódik

-duodenum és jejunum nyh-án tapad meg

-egy része az ileumban encystálódik

-inkubáció ált. 1-2 hét (1-45 nap)

-fertőződés 60%a tünetmentes

-tünetekkel jár: híg, vizes, bűzös hasmenés, hasfájás, flautulentia, puffadás, hányinger

-láz nem jellemző, ha van, a betegség elején

-elhúzódó panaszokat is okozhat

-spontán gyógyulhat

-chr. fertőzés: étvágytalanság, gyengeség, jelentős testsúlycsökkenés, malabsorptio

-furazolidon:

* nitrofurantoin
* DNS struktúrát károsítja
* GI tratktusból felszívódik
* metabolizálódik
* vizelettel ürül
* gyakran hányinger, hányás, hasmenés, láz
* szoptató anyáknak és újszülötteknek nem adható (haemolyticus anaemia)

-nitazoxanid:

* széles antiprotozoon és féregellenes szer
* pontos hatásmechanizmus nem ismert
* kevés MH

-nitroimidazolok

-paromycin

-quinacrin:

* széles spektrumú antiprotozoon szer
* jó felszívódás
* hosszú felezési idő (5nap)
* 85%ban kötődik albuminhoz
* napi dózis 10%a ürül vizelettel
* gyermekekben sok kellemetlen MH (szédülés, fejfájás, GI panaszok)
* kevésbé használják
* ha nitroimidazolokkal nem lehet gyógyulást elérni

***Trichomoniasis***

-vaginitis, urethritis

-rizikó AIDSre

-metronidazol vagy tinidazol

Leishmaniasis

-chr. betegség

-Leishmania genus

-oblihát IC protozoonok

-cutan, mucocutan és visceralis

-**cutan**: L. tropica (L. major, L. aethiopica, L. infantis)

-6 hét után viszkető papula, felhányt szélű fekély

-spontán igen lassú gyógyulás, heggel

-specifikus kezelést nem igényel

-HIV poz.-ban disszeminálódhat

-**mucocutan**: L. brasiliensis

-kezdetben hasonlít a cutanhoz

-nagyobbak, bőrből jobban kiemelkednek

-fekélyek kiterjedtebbek

-tovaterjed a nyirokutak, nyirokcsomók mentén nyh.-ra

-szisztémásan kell kezelni -> 5 vegyértékű antimonvegyületek

-**visceralis** (kala azar): L. donovani (Afrika, India), L. infantis (Európában), L. chagasi (Közép- és Dél-Amerikában)

-inkubáció hosszú

-fokozatos vagy hirtelen kezdet is lehetséges

-láz, jelentős fogyás, hepatomegalia, splenomegalia, pancytopaenia

-5 vegyértékű antimonvegyületek, amphotericin B, miltefosin

-amphotericin B:

* kala azarban
* sejt szignalizációjának gátlása
* membránszintézis megakadályozása

-miltefosin:

* alkilfoszkolin-analóg
* per os
* terhességben kontraindikált

-5 vegyértékű antimonvegyületek:

* sodium stibogluconat
* meglumin antimoniat
* glikolízis enzimeit gátolja
* energiaellátás romlik -> elpusztulnak
* iv.
* enyhe MHok: hányinger, hányás, izomfájdalom, izületi érzékenység, gyengeség
* primer és secunder rezisztencia is megjelent

-pentamidin:

* aromás diamidin
* hatásmechanizmus nem teljesen tisztázott
* bénítja a dihidrofolát-reduktázt
* beleavatkozik az aerob glikolízisbe
* DNS-, RNS-károsító, fehérjeszintézis gátló
* rosszul szívódik fel -> parenteralisan adjuk
* localis MHok
* szisztémás MHok: leukopaenia, tct-paenia, elektrolitzavarok, arrhythmiák, pancreatitis, máj- és veseműködési zavarok, hyper- és hypoglikaemia, Stevens-Johnson syndroma, hallucinációk, görcsök
* tartalék gyógyszer

***Malária***

-P. falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae (P. knowlesi)

-anopheles nőstény szúnyog révén kerül az emberbe

-szöveti schizontocid -> fejlődő májformákra hat

-vér schizontocid -> erythrocyta fázisra hat

-gametocid -> szexuális fázisban pusztít

-inkubáció 7-30 nap (P. falciparum rövidebb, P. ovale hosszabb)

-ha maláriaprophylaxisban részesült az inkubáció nő

-gyanúnak mindig fel kell merülnie, ha endémiás térségből hazautazónak láza lesz!

-nem specifikus kezdeti tünetek: láz, hidegrázás, izzadás, fejfájás, izomfájdalom, hányinger, hányás

-P. falciparum néhány nap múlva haemodinamikai instabilitáshoz vezet -> anaemia, haemolysis, tüdőoedema, tudatzavar, vese- és májműködési elégtelenség

-nem falciparum maláriák kevésbé drámaiak

-kezelés megválasztásában 3 tényező:

* melyik spp
* beteg klinikai állapota
* megbetegedés akvirálásának helyszíne, antimaláriás gyógyszerek iránti érzékenysége

-**nem komplikált malária** -> nem alakul ki életfontosságú szervekben működési zavar, parasitaemia < 5%

-kezelhető per os

-biztos chloroquinérzékenység

-ha bizonytalan -> artemisininderivátumok kombinációja, atovaquon-proguanil, mefloquin, kinin alapúak

-terhesek kezelésére első trimeszterben kinin és clindamycin, utána artesunat és clindamycinre válthatunk

-**acut, súlyos forma**: 5% feletti parazitaemia és/vagy egyes szervek súlyos működési zavara

-parenteralisan kinin/kinidin, artemisin derivátumok

-terhesség első trimeszterében artesunat, majd kinin

-amodiaquin:

* 4-aminokinolin
* hatásmód mint chloroquin
* chloroquinrezisztens P. falciparum esetén, DE rezisztencia vele szemben nő
* jelenleg artesunat-amodiaquin kombináció

-artemisin és származékai:

* szeszkviterpén-lakton-peroxidáz
* Artemisia annua leveléből
* 4 derivátuma: arthemeter, artemotil, artesunat, dihydroartemisinin
* per os és parenteralisan
* per os felszívódás gyors, gyorsan is távozik -> prophylaxisra sose adjuk
* első 3 metabolizálódik -> dihydroartemisinné (45 perces felezési idő)
* gyorsan ható vér schizontocidok
* hatásmechanizmus nem teljesen tisztázott
* szabadgyökként viselkednek -> kórokozó vasának felhasználásával membrán- és fehérjedestrukció
* MH alig van, az is csak súlyos falciparum maláriában
* betegek jól tűrik
* kombináció lumefantrinnal, mefloquinnel
* endémiás területen nem komplikált malária kezelésére

-atovaquon:

* erősen lipofil ubiquinon analóg
* mitokondrium ATP és pirimidinbioszintézist, citokróm bc1 komplex szelektív gátlója
* nincs elektrontranszport
* mitokondriummembrán kollapszusa
* szöveti és vér schizontocid

-proguanil:

* biguanid-származék
* aktív metabolitja a cycloguanil -> szelektíven gátolja a falciparum dihidrofolát-reduktáz timidilát szintetázát -> DNS szintézis gátlódik
* depletálja a folátkofaktorokat

-atovaquin-proguanil:

* legjobb prophylacticum
* ahol a chloroquin rezisztens falciparum endémiás
* utóbbi potencírozza előbbi hatását
* terápiára artesunattal kiegészítve
* terhesekben jó kezelési eredmények
* megelőzésként 1-2 nappal indulás előtt kell kezdeni, elutazástól számítva 7 napig kell szedni

-chloroquin:

* 4-aminokinolin
* vér chizontocid
* rezisztens falciparum miatt háttérbe szorult
* hatásos vivax, ovale és malariae ellen
* terhességben is adható
* hemhez kötődve megakadályozza annak haemozinná alakulását, inaktiválódását
* membrán oxidativ károsodás miatt elpusztul
* per os gyorsan felszívódik
* gyors, jelentős mérétékű metabolizáció
* aktív monodezetilderivátum
* hosszú felezési idő
* vérfehérjékhez 50%ban kötődik
* 50%ban vesén át távozik
* DNS- és RNS szintézis gátlása a plasmodiumban

-halofantrin:

* 9-fenantrén-metanol
* chloroquinérzékeny és rezisztens falciparumra és vivaxra
* halálhoz vezető MHai miatt (arrhythmia, ingerületvezetési zavarok) alig használjuk
* per os
* zsíros étkezés segíti a felszívódását
* egész szervezetben jól oszlik el
* biotranszformáció májban
* lipoproteinekhez kötődik
* felezési idő egészségesben 1-3 nap, maláriásban 4 nap
* aktív metabolitja a desbutyl halofantrin

-kinin és kinidin

* cinchona-alkaloid
* mind a 4 plasmodium spp. ellen
* chloroquinrezisztens falciparumok esetén lehet elsődleges választás
* per os kinin-szulfát
* gyors felszívódás
* parenteralisan kinin dihidroklorid
* májban metabolizálódik
* vizelettel ürül, főleg metabolit formájában
* felezési idő kb. 50%al megnyúlik maláriában
* vérszint monitorozása súlyos máj- és veseelégtelenségben
* vér schizontocid
* hatásmechanizmus nem tisztázott
* DNS felépítésének akadályozása, enzimek bénítása, membránműködés károsítása
* plasmodiumok emésztővesiculáinak befolyásolása

-mefloquin:

* fluort tartalmazó 4-kinolin-metanol származék
* jelentős vér schizontocid
* neuropszichiátriai MH -> ritkán adjuk prophylacticusan
* artesunattal kombinálva nem komplikált maláriában
* per os lassan, nem tökéletesen szívódik fel
* vérfehérjékhez 99%ban kötődik
* hosszú felezési idő
* majdnem teljes mértékben metabolizálódik
* epével ürül

-primaquin:

* 8-aminokinolin-származék
* egyetlen szöveti schizontocid
* per os jó felszívódás
* metabolizáció májban
* felezési idő 8 óra
* hatásmechanizmus nem teljesen tisztázott
* befolyásolja az elektrontranszportot a mitokondriumban és a pirimidinszintézist
* chloroquinnel kombinációban

***Afrikai trypanosomiasis***

-álomkór

-T. brucei rhodesiense és gambiense

-korai fázis: protozoon a vérben és nycs.-ban

-késői fázis: KIRben

-gambiense progressziója lassú és elhúzódó

-rhodesiense korai és késői fázis nagyon közel van egymáshoz

-eflornithin:

* ornitinanalóg
* protozoon növekedését károsítja
* ornitin-dekarboxiláz irreverzibilis bénítója
* jól penetrál a liquortérbe
* vérfehérjékhez alig kötődik
* rhodesiense természetes rezisztens
* iv. (per os súlyos, osmoticus hasmenést okoz)
* súlyos MHok: hányinger, hánáys, izületi fájdalom, szédülés, halláscsökkenés, kiütések, görcsök, CSVkárosodás

-melasoprol:

* trivalens arzénvegyület
* emberben számos enzim működését károsítja
* trypanosomákban esszenciális tiolcsoportokhoz kapcsolódik -> nem tud multiplikálódni
* lassú infúzióban
* < 1% jut be a KIRbe
* MHai: hányás, hasi fájdalom, hepatotoxicitás, perifériás neuropathia, paraplegia, arrhythmia, albuminuria, encephalopathia
* halálos encephalopathia veszélye egyidejű szteroidadással csökkenthető
* rezisztencia nő

-pentamidin:

* aromás diamidin
* gambesisense ellen hat
* antimonrezisztens Leishmania fertőzésekben
* fungicid hatás

-suramin:

* urea naftilamin-poliszulfát derivátuma
* korai fertőzésben
* liquorba nem jut be
* iv.
* felezési idő 44-54 nap
* erős kötődés vérfehérjékhez
* hatásmechanizmus nem teljesen ismert
* DNS-metabolizmusban résztvevő enzimek gátlása, fehérjeszintézis akadályozása
* első dózis adása előtt tesztelésként 200 mg iv. -> első adag anaphylaxiás schokot okozhat
* MHok: nephrotoxicitás, dermatitis, IRi tünetek, pancytopaenia

***Amerikai trypanosomiasis***

-Chagas-kór

-T. cruzi

-7-10 napos inkubáció, majd akut fázis

-néhány hónap alatt spontán megszűnhet

-nem gyógyuló esetek egy részben csak szeropozitívak, nem tünetesek

-tünetek a szívet, GI traktust érintik

-nifurtimox:

* szintetikus nitrofurán
* akut szakban hatásos
* metabolizáció során kémiailag reaktív gyökök képződnek
* protozoonban keletkező toxicus oxigén anyagok -> tönkreteszik a membránokat, károsítják a DNS-t
* több enzim működését befolyásolja
* felszívódás rossz, de azért per os használjuk
* MHok: hányinger, kiütés, anorexia, fejfájás, alvászavar, perifériás neuropathia, myalgia, pszichózis, görcsök

-benznidazol:

* nitroimidazol derivátum
* fehérjeszintézist, RNS felépítését akadályozza meg
* per os
* MHok: hányinger, hasi fájdalom, perifériás neuropathia, kiütés, viszketés, pszichózis, CSVkárosodás

***Antihelmentikumok***

-állatvilágban, trópusi és szubtrópusi környezetben emberekben -> helmenthiasis

-bekerülhetnek nyers vagy nem megfelelően hőkezelt hússal

-bőrön át vagy direkt kontaktussal

-komplex életciklus

-végső gazda eléréséig földben vagy közti gazdában

-T. saginata szarvasmarhában, T. solium sertésben

-szervezet bizonyos részein telepednek le és élnek (GI rendszer, más szervek, szövetek)

-klinikai tünetekkel vagy tünetmentesen

-nematoda = fonalféreg

-trematoda = mételyek vagy szívóférgek

-cestoda = szalag- vagy galandférgek

-féregölők vagy féregűzők

-hatásmechanizmus kevéssé ismert

-férgek életciklusába avatkoznak be

-kifejlett férget elpusztítják

-hatás lehet:

* férgek neuromuscularis károsítása
* CH ACS károsítása
* mikrotubulusok tönkretétele

-nagy része több csoporttal szemben is eredményes

-féregszámcsökkentő stratégia –> endémiás terület gyerekpopulációjában állapotjavulás

***Benzimidazolok***

-szabad ß-tubulinhoz kötődnek

-megakadályozzák a tubulin polimerizációját

-nem tud a mikrotubulusokhoz kötődő glükóz felszívódni

-féreg mozgásképtelen -> elpusztul -> kiürül

-hatnak az emlős sejtekre is -> szelektív toxicitás fontos

-rezisztencia ritka (kötődés megváltozása)

-albendazol:

* ascaris, ancylostoma, necator, enterobius, trichuris, trichinella, echinococcus
* jobban szívódik fel, mint a többi
* gyors metabolizáció -> aktív albendazol-szulfoxid
* felezési idő 8 óra
* epével választódik ki
* plazmafehérjékhez 70%ban kötődik
* GI MHok, pancytopaenia
* terheseknek, 2 év alatt nem adható

-mebendazol:

* ascaris, ancylostoma, necator, enterobius, trichuris, trichinella
* per os felszívódás rossz
* zsírok jelenléte javítja a felszívódást
* széklettel választódik ki változatlan formában
* hasmenés, GI diszkomfort
* terheseknek, 2 év alatt ne adjuk

-tiabendazol:

* legtöbb nematoda ellen
* larvicid és ovicid aktivitás
* strongyloides, trichinosis, toxocara
* vékonybélből jól szívódik fel
* májban nagymértékben metabolizálódik
* 90%ban vizeletben
* hányinger, GI panaszok, láz, szédülés, érzészavarok, fejfájás, álmosság
* vese- és májfunkciós zavarok, 15 kg alatti testsúly kontraindikáció

-bithionol:

* fasciola
* gátolja a férgekben az oxidatív foszforilációt
* vizelettel ürül
* urticaria, fotoszenzibilitás, GI tünetek, leukopaenia, toxicus hepatitis

-diethylcarbamazin:

* piperazinszármazék
* filariasis (loa loa-ban microfilariasisban és kifejlett filariakban is)
* wuchereriában, kifejezett microfilaricid (lassan öli el a filariát)
* csak microfilariat öl el onchocerciasisban
* izomműködést károsítja
* felszíni membránban alapvető változások
* felszívódás a GI traktusból gyors és tökéletes
* felezési idő 6-12 óra
* vérfehérjékhez minimálisan kötődik
* fele változatlanul ürül a vizelettel
* többi metabolizálódik, részben az is vizelettel ürül
* egészségesben nincs MH
* kezelt betegekben allergiás jellegű MHok: elpusztult férgekből származó bomlástermékek miatt
* GI zavarok, arthralgiák, fejfájás

-ivermectin:

* macrociklikus lakton antibiotikum
* S. avermitilis termeli
* biztonságos és széles spektrumú anatiparazita szer
* onchocerca, strongyloides, nematodák
* növeli a GABA-mediálta jelátvitel intenzitását a microfilaria perifériás idegekben -> féreg elpusztul
* per os gyors felszívódás
* felezési idő 12 óra
* fehérjéhez kötődés 93%
* májban metabolizálódik -> napokon át ürülnek metabolitok a széklettel
* legnagyobb koncentrációban májban és szsírszövetben van jelen
* KIRbe nem jut be
* Mazotti-reakció: viszketés, láz, bőrelváltozások (oedema/urticaria), fájdalmas nycs.-k, nycs.-megnagyobbodás, arthralgia/synovitis
* egyéb MHok: tachycardia, bőrviszketés
* ellenjavallt terhességben, 5 év alatt, BBB sérülésében

-levamisol:

* imidazotiazol származék
* ascaris, ancylostoma, necator
* férgekben neuromuscularis paralysis
* gyorsan felszívódik a belekből
* májban jelentős metabolizáció
* vizelettel távozik
* GI panaszok, enyhe IRi tünetek

-niclosamid:

* klórt tartalmazó nitroszalicilanilid
* szalagférgek ellen
* lárvastádiumban nem hat
* oxidatív foszforiláció és/vagy ATP-áz stimulálta folyamatok gátlása
* rossz felszívódás a belekből
* metabolizáció
* székletben, vizeletben megjelenik -> színét sárgára festi
* egyhe GI tünetek, szédülés

-oxamniquin:

* szintetikus tetrahidrokinolin származék
* schstosoma mansoni (praziquantel alternatívája)
* DNShez kötődik -> féreg megbénul
* per os gyors felszívódás
* felezési idő 2,5 óra
* metabolizálódik inaktív formává
* vizelettel távozik
* szédülés, álmosság, hányinger, fejfájás
* vizelet pirossá válhat

-piperazin:

* ciklikus amin
* enterobius, ascaris
* ACh-blokkolás ideg-izom végződésben
* felszívódás egyénileg különböző
* gyors a vékonybélből
* felezési idő nagy variabilitást mutat
* vizelettel ürül
* enyhe GI panaszok, IRi érintettség
* néha hiperszenzitiv reakciók
* epilepsziában kontraindikált

-praziquantel:

* szintetikus pirazinokolinolinszármazék
* nagy hatású, széles spektrumú
* biztonságos
* schistosoma, paragonimus, taenia, diphyllobotrium, hymenolepis
* férgek izomzatában spasticus paralysis, diffúz membránkárosodás
* Ca-homeosztázist megzavarja
* parazitában konszenzus PKC-hez kötődik
* gyors felszívódás a GIból
* nagymértékben kötődik vérfehérjékhez
* átjut a BBBon
* májban metabolizálódik
* vesén át távozik
* MHok: fejfájás, szédülés, rossz közérzet, GI tünetek

-pyrantel pamoat:

* tetrahidropirimidin-származék
* enterobius, ascaris, ancylostoma, necator
* gátolja a neuromuscularis depolarizációt
* spasticus paralysis
* kolin-észterázt is bénítja
* rossz felszívódás
* jelentős része változatlanul a székletbe kerül
* metabolizálódik
* vizelettel távozik
* enyhe GI, IRi MHok

4.: Gombaellenes szerek

Több mint 100 000 ismert gombafajból csak néhány 100 humán patogén.

Fontosabb gomba típusok

Élesztőgombák (sarjadzó gombák):

* Candida albicans
* Cryptococcus neoformans

Dimorf:

* Histoplasma capsulatum
* Blastomyces dermatitidis
* Coccidioides immitis

Penészgombák:

* Aspergillus fumigatus
* Aspergillus niger (a fáraó átka, Tutanhamon)
* Mucor sp.

Dermatophytonok (fonalas gombák - obligát patogének):

* Trychophytons
* Epidermophytons
* Microsporon
* Malassezia furfur

Kezelés szempontjai:

* kórokozó tulajdonságai
  + obligát aerob
  + sejtfaluk poliszacharidokból: kitin, cellulóz, mannán, alfa, béta-glikán
  + sejtmembrán: ergoszterin
  + obligát patogén
  + fakultatív patogén – opportunista fertőzés
* beteg immunológiai státusza
  + egészséges, immunkompetens emberek ált. rezisztensek
  + védő barrierek károsodása, imrsz. gyengülése vagy véletlen expozíciók (sérülés) előzik meg legtöbbször a fertőzés kialakulását
  + legyengült szervezetet fakultatív patogének (főleg sarjadzók, penészek) is megtámadják
  + legsúlyosabb infekciók az intenzív osztályon várhatók
  + beteg ált. állapotának rendezése segíti az antimikotikus terápiát
* megtámadott szövet sajátossága
  + felületi mycosis
    - per os keratinokban felhalmozódó vagy bélből nem felszívódó, tápcsatornában ható készítmények
    - lokalizáció szerint

1. bőr, nyh, hajas fejbőr felszínén vagy annak legkülső rétegében
   * gyulladás nincs
   * pl. pityriasis versicolor, tinea nigra
2. epidermis és/vagy nyh.-ba hatoló
   * gyulladás
   * pl. tinea capitis et corporis, onychomicosis, Trichophytin fertőzések, opp, fertőzés (Candida okozta folliculitis, kiterjedt nyh-candidosis a szájüregben, bélcsatornában, genitáliákon
   * subcutan mycosis
     + szisztémásan ható készítmények
     + dermis, subcutis, izom, fascia lehet érintett
     + ált. gyenge viruneciájú, geophil vagy bomló vegetációkon élő törzsek
     + traumás sérülés nyomán
     + pl. sporotrichosis, mycetoma-képződéssel (gombafonal-granulomák, suppuratio, sipolyképződés) járók
   * szisztémás mycosis
     + sarjadzók, penészek (gyakran geophil gombák)
     + tüdő (inhalatív fertőzés) > más szervek
     + szóródhat: gombasepsis
     + kizárólag szisztémás kezelés, rez., szepszis esetén kombinációban

* általános problémák
  + kevés a megfelelő hatóanyag (de intenzív kutatások vannak)
  + toxicitás
    - gombasejt is eukarióta sejt!
      * nehéz olyan hatóanyagokat kifejleszteni, ami a gombasejtre igen, de a gazdaszervezetre nem toxikus
      * hatóanyagok nagy része ezért csak felületi mycosisokra jó
  + szöveti megoszlás
    - hidrofil- vagy lipofilitás befolyásolja: biologia aktivitás (felszívódás, szöveti megoszlás – feldúsulás a keratinban gazdag szövetekben)
  + hatóanyagok támadáspontja
    - gombasejtek plazmamembránjára (ergoszterin szintézis blokk) – ált.
    - citokróm P-450 izoenzim gátlás (terbinafin, fluconazol, ketoconazol, myconazol, itraconazol)
      * egyéb gyógyszerek metabolizmusa megváltozik
  + rezisztencia (főleg, sarjadzó, penész, dimorf)
    - genetikai vagy szerzett
    - szerzett esetben keresztrezisztencia is
    - szisztémás megbetegedés kezelésekor igen súlyos probléma
      * antimikotikus katasztrófakeverék, kombinált terápia
  + terhesség, szoptatás
    - belső kezelés kontraindikált, vagy nagyon komolyan mérlegelendő

**Szisztémás antimikotikumok szisztémás gombás megbetegedésekre**

1. Poliének (makrolid antibiotikumok)

*Amphotericin B, lipidekkel kombinált amphotericin B*

* Streptomyces nodosus termeli
* alkalmazható szisztémásan is, mivel jobban károsítja a gombasejteket, mint az emlőssejteket (ergoszterin membránokhoz jobban kötődik, mint a koleszterintartalmúakhoz)

Hatásmechanizmus:

* ergoszterinhez kötődik és pórusokat képez a gombasejt plazmamembránján
* koncentrációjától függően fungicid vagy fungoszatitkus
* rezisztencia előfordul (főleg Candida fajok)

Farmakokinetika:

* lipofil, per os nem szívódik fel
* csak parenterálisan adagolható
* lipidekkel való kombináció célja: nagyobb antifungális hatás, kisebb toxikus hatás (komplexből lassabban szabadul fel, így kevesebb a toxikus hatású molekula)
* jó eloszlás, kivéve KIR
* felezési ideje hosszú (24h)
* lipidekkel kombinált forma: jobb hatás, kevesebb mellékhatás

Mellékhatások:

* láz,hidegrázás, GI mellékhatások
* kummulatív toxicitás (4g kumulatív dózis felett, elhúzódó adagolást követően) -> nephrotoxicitás, májkárosodás, csontvelő károsodás stb.

Klinikai alkalmazás:

* széles spektrumú: Candida sp., Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides stb.,
* életet veszélyeztető gombás fertőzések: szervi mycosis, gombaszepszis
* coccidiomeningitis - intratechalis adagolás
* leischamniasisban is hatásos
* HIV, leukémia, immundeficienciák miatt tartósan AB-mal kezelt betegeknek
* súlyos betegeknek katasztrófakeverékként, kombinációban

Interakciók

* szalicilsav, antihisztamin, antiemetikumok
* neurotoxikus vegy. adása kerülendő (aminoglikozidok, cyclosporin)
* átjut a placentán! terhességben kontraindikált

1. Nukleotidanalógok

*5-fluorocitozin (flucytosin)*

Hatásmechanizmus:

* gombasejtekben 5-fluorouracillá, majd 5-flouroUTP-vé metabolizálódik és beépül az RNS-be: gátolja a fehérje szintézist
* 5-fluorodUMP is képződik: DNS szintézis blokk

Farmakokinetika:

* per os jól felszívódik
* jó eloszlás, KIR-be is bejut
* tabletta, inf.
* hazánkban nincs forgalomban
* felezési ideje rövid (2,5-5h)

Mellékhatások:

* csontvelő-és májtoxicitás
* GI, toxikus enterocolitis (ritka, magas szérumszintnél)

Klinikai alkalmazás:

* Amphotericin B-vel szinergista hatású, kombinációban adják

->terápiás dózis kisebb, rez. később alakul ki

* főleg Cryptococcus neoformans és Candidafajok ellen jó hatékonyságú

1. Azolszármazékok
   1. Imidazolok (2 N-t tartalamazó imidazolok): *clotrimazol, ketokonazol*
   2. Triazolok (3 N-t): *I. gen. fluconazol, itraconazol*

*II. gen. voriconazol*

Hatásmechanizmus:

* gombasejtek citokróm P-450 enzimrendszeréhez kötődve gátolják az ergoszterin szintézist
* hatásuk nagyfokú szelektivitást mutat, nagyobb affinitással kötődnek a gombasejt enzimrendszeréhez
* fungosztatikus és fungicid hatása is van

Farmakokinetika:

* per os jól felszívódnak
* ketoconazol és itraconazol: KIR-be nem jutnak be, főleg bélrendszeren keresztül ürülnek
* fluconazol és voriconazol: KIR-be bejutnak, főleg vizelettel ürülnek
* itraconazol és fluconazol-felhalmozódnak a körömben, bőrben

Mellékhatások:

* relatíve atoxikusak
* főleg GI
* májenzimszint emelkedés
* ritkán hepatitis (ketoconazolnál nagyobb esély)
* ketokonazol: gynaecomastia, oligospermia, impotencia (tesztoszteron szintézist gátolja)

Klinikai indikációk:

* széles spektrumúak, Candida sp., Cryptococcus, blasztomikózis, coccidioidomycosis, hisztoplazmózis, dermatophytonok
* itraconazol és voriconazol: Aspergillus fertőzésekben is hatékonyak
* ketoconazolt már csak helyileg alkalmazzák
* itraconazol, fluconazol: dermato- és onychomycosis
* fluconazol: Cryptococcusmeningitisz
* fluconazol, voriconazol: gyakran alkalmazzák intenzív osztályokon szepsisekben, Candida szepsis

1. Echinocandinok – sejtfalra ható antimikotikumok (a közeljövő lehetőségei)

*Caspofungin, micafungin, anidulafungin*

Hatásmechanizmus:

* támadáspontjuk a sejtfal! szelektív terápiás lehetőséget nyújt
* béta-glikán szintetázt gátolják és ezáltal nem képződik béta-glikán (ozmotikus stabilitásban, sejtnövekedés, sejtosztódásban játszik szerepet)
* hatékonyak: Candida sp, Aspergillus
* csak i.v.

Mellékhatások:

* jól toleráltak
* GI, kipirulás
* májenzimszint emelkedés

Indikációk:

* szepszis
* multirezisztens fertőzések

**Szisztémás antimikotikumok , mucocutan infekciók kezelésére**

1. Allilaminok

*Terbinafin*

Hatásmechanizmus:

* szkvalént metabolizáló epoxidázt gátol → szkvalének felhalmozódnak →toxikus hatás és ergoszterin hiány
* fungicid, széles spektrumú (dermatophytonok, dimorf gombák, de nem hatnak a sarjadzók lenne!)

Farmakokinetika:

* per os jól felszívódik
* körömben, hajban, bőrben felhalmozódik

Mellékhatások:

* GI
* bőr reakciók (ritkán Stevens-Johnson szindróma)
* májenzimszint emelkedés

Indikációk:

* onycho-és dermatomycosisok lokális és szisztémás kezelése (dermatophytonok)
* egyes Candidafertőzések

1. Grisan- (benzofurán-) származékok

*Griseofulvin*

Hatásmechanizmus:

* vízben oldhatatlan, mikrogranulált formái hatékonyabbak
* Penicillin griesofulvum termeli
* mitózist gátol (tubulinnal lép interakcióba)
* fungisztatikus, főleg dermatophytonokra hat (nem hat Candida alb., szisztémás fertőzéseket okozó gombák, baktériumok ellen)

Farmakokinetika:

* per os jól felszívódik
* körömben, hajban, bőrben felhalmozódik

Mellékhatások:

* GI
* májenzimszint emelkedés, májkárosodás (toxikus reakció= fejfájás, émelygés, hányás, hasmenés, májkárosodás, fényérzékenység, letargia, konfúzió)
* vérképet és májenzimeket rendszeresen ellenőrizni

Indikációk:

* microsporia capitis hajas fejbőrön

Interakciók:

* májenzim induktor
  + dikumarin típusú alvadás gátlók (kumarin), orális fogamzásgátlók hatását csökkentik

**Lokálisan ható antimikotikumok**

1. Polién (makrolid antibiotikum)

*Nystatin*

Hatásmechanizmus:

* Amphotericin B-hez hasonló vegyület

Farmakokinetika:

* per os nem szívódik fel, lokális hatás a bélrendszerben
* bőr és nyálkahártya felületekről is rossz a felszívódása

Mellékhatások:

* hányinger, hányás, hasmenés
* exanthema
* kontraindikáció: túlérzékenység

Indikációk:

* szájüregi és oesophagus candidiasis
* gasztrointesztinális fertőzések
* bőr és nyálkahártya felületi fertőzései

1. Egyéb lokálisan ható antimikotikumok

Allilaminok

* *Terbinafin*: fungicid hatású krém, spray, gél
* *Naftitin*: fungicid krém és oldat

*Morpholin*: széles fungicid hatású, körömlakk

*Ciclopirox*:

* széles spektrumú antimikotikum, antibakteriális és gyulladáscsökkentő hatással
* onychomycosis, dermatomycosis
* krém, körömlakk, oldat

Azolok:

* széles spektrum: dermatophytonok, sarjadzók, penészek okoztak fertőzések lokális kezelésére
* bőr, nyh-fertőzések
* nőgyógyászati kiszerelésben is (hüvelykúp, tabletta)
* erythrasma, Tirchomonas vaginalis, bizonyos Gr. + bacikra is
* hajas fejőr lipofil sarjadzók okozta túlzott korpásodás: sampon
* mellékhatásként felléphet enyhe lokális irritáció
* *clotrimazol* (krém, oldat, spray, hüvelykúp, -tabletta)
* *bifonazol* (krém, kenőcs, oldat, körömlakk)
* *econazol* (krém, hüvelykúp)
* *flutrimazol* (gél, oldat, krém)
* *ketoconazol* (sampon, krém)
* *omoconazol* (oldat, krém, hüvelykúp)

5.: Herpes vírusokra ható szerek. Influenza elleni szerek. RSV-re ható szerek

szerek csoportosítása támadáspont szerint

* DNS/RNS szintézis gátlás
  + Nukleozid / nukleotid analógok
    - trifoszfát formában hatnak –3 ill. 2 foszforilációs lépés szükséges az aktiválásukhoz
    - változó szelektivitás virális enzimeken
  + Nem kompetitiv gátlók (NNRTI, foscarnet, HCV)
* Belépés gátlók (maraviroc, enfuvirtid)
* Uncoating gátló (amantadin)
* Más virális enzimek gátlószerei
  + Kináz inhibitor (CMV)
  + Termináz inhibitor (CMV)
  + Proteáz inhibitorok (HIV, HCV)
  + Integráz inhibitorok (HIV)
  + Neuraminidáz gátlók (Influenza)
* Immunológiai hatásmódú anyagok
  + Interferon α
  + Imiquimod
  + Palivizumab

rezisztencia kialakulása

* gyors mutációs képesség ( az RNS-vírusok gyorsabban)
  + ha egy adott mutáció már jelen van, az antivirális szer képes ezt kiszelektálni
* egy rezisztencia létrejöttében fontos:
  + „Viral fitness”:
    - ált. a mutáns vírusok rosszabbul szaporodnak
    - az adott szer kiszelektálja őket
    - másodlagos kompenzáló mutáció helyreállítja a fittséget
  + „Antiviral Potency”: mennyire gyorsan gátolja meg az adott szer a szaporodást
    - kis potenciájú szer nem szelektál
    - nagy potenciálú szer nem enged szaporodni (és mutálódni)
    - a közepes potenciálú jelent gondot
  + genetikai barrier: mennyi mutáció kell ahhoz, hogy az adott szernek megszűnjön a gátló hatása

**Herpes vírusok ellen ható szerek I. (HSV-1, HSV-2 és VZV elleni szerek)**

*Aciclovir* (iv., po., lokális), *Valaciclovir* (po.)

* keskeny spektrumú, de szelektív, hatásterületén nagyon hatékony gyógyszer
* guanozin analógok,a Valaciclovir egy valil-észter prodrug
* a trifoszfáttá alakul
  + gátolja virális DNS polimerázt (nincs herpesvirus DNS szintézis, vírusreprodukció)
* az első foszforilációs lépést csak a virális timidilát-kináz képes végrehajtani (humán nem)
  + tehát csak fertőzött sejtekben aktiválódnak!
* az ACV kezelés nem eliminálja a vírust az érző ganglionokból

farmakokinetika

* + - orális hozzáférhetőség 15 % (valaciclovir: 54-70%)
    - szekrétumokba és KIR-be jól penetrál
    - renális elimináció (filtráció és szekréció)- bevitt adag 60-90%-a megjelenik, jórészt változatlan formában
      * más gyógyszerek kiürülését akadályozhatja (pl metotrexát)
    - felezési idő 2,5-3h (újszülötteknél 3,8 h)

mellékhatások (minimális)

* + - fejfájás, hányinger, hányás előfordulhat
    - krisztalluria elkerülésére fokozott hidratáció javasolt
    - nephrotoxicus gyógyszerekkel együttadása nem ajánlott
    - májenzim emelkedés, csontvelő-depresszió lehet immunszuprimáltaknál
    - nem teratogén: terhesség esetén javasolt az adása vertkális transzmisszió megelőzésére

indikációk

* + - HSV-1, 2 és VZV fertőzés immunszuprimált emberben
    - herpes encephalitis, neonatalis herpes(iv.)
    - disszeminált és ophtalmicus zoster (po.)
    - súlyos primer genitális herpes, recurrens genital herpes (po.)
    - labialis herpes (lokál)
    - varicellaszövőmények (pneumonitis) (gyerekeknél életmentő lehet!! iv.)
    - immunszuprimáltak (pl. kemo, transzplantált) esetén indokolt tartós (val) ACV profilaxis és nagy dózisú valaciclovir használható CMV profilaxisra

rezisztencia

* + - 1% előfordulás normál immunstátusz esetén (herpes keratitisben normál immunitás esetén is gyakoribb)
    - 3,5-10% immunszupresszív állapotban (csontvelő transzplantáció esetén 25% is lehet)
    - Valószínűleg természetesen is előfordulnak mutánsok a ganglionokba rejtőzve
      * Timidilat kináz mutáció: 1. megváltozott affinitás ACV-hez, 2. teljes deléció, 3. részleges hiány
      * DNS polimeráz mutáció
    - általában keresztrezisztencia penciclovirrel (kivéve egyes módosult timidilát kináz és DNS polimeráz esetén)

*Penciclovir* (lokális)

* ACV analóg, de nem okoz láncterminációt

mellékhatás (ritkán)

* + - fejfájás, hasmenés, hányinger

indikáció:

* + - lokálisan aciclovir helyett használható (krém) – herpes labialis

*Famciclovir* (p.o.)

* a penciclovir diacetil prodrugja
* orális hozzáférhetősége 70%

mellékhatás (ritkán)

* + - fejfájás, hasmenés, hányinger

indikáció

* + - egyezik a valacicloviréval

*Vidarabin, Trifluoruridin, Idoxuridin*

* ACV-nél korábbi
* lokálisan (szemcsepp) használható szerek HSV-1 és HSV-2 ellen (rezisztencia esetén a trifluoruridin esetleg szisztémásan is)

*Brivudin*

* Az NDK-ban kifejlesztett pirimidin analóg
* csak HSV-1 és VZC ellen hatékony

*Docosanol* (lokálosan)

* 22 szénatomos alkoholszármazék
* gátolja a HSV membránpenetrációját

**Herpes vírusok ellen ható szerek (CMV elleni szerek)**

*Ganciclovir* (iv.), *Valganciclovir* (po.)

* hatásmód hasonló az ACV-hez, de szélesebb spektrum (CMV ellen 100x hatékonyabb, mint az ACV, EBV, HHV-6, HHV-8)
* magasabb toxicitás

rezisztencia alakulhat ki

* + - DNS polimeráz mutációja
    - 5-12% valószínűség transzplantáltak esetén, HIV betegeknél akár 20%

mellékhatások:

* + - neutropenia (ritkán anémia és trombocitopénia)
    - GI
    - teratogén!

farmakokinetika

* + - ganciclovir alig(3-7%), valganciclovir jól (60-70%) szívódik fel
    - jó a pentrációja a KIR-be és szövetekbe
    - renális elimináció

indikációk

* + - CMV retinitis (kezelés és profilaxis, létezik intraophtalmikus implantátum is)
    - CMV pneumonia, oesophagitis, colitis (hiperimmunszérummal kombinálva)
    - mononucleosis nem kezelendő

*Cidofovir*

* dCMP analóg
* igen széles spektrumú (herpes vírusokon kívül adeno-, polioma-, pox-és papillomavírusokra is hat)
* hat ACV és GCV rezisztens (timidilát kináz defektes) mutánsokra

farmakoinetika

* + - iv. adható
    - KIR-be rosszul penetrál
    - tubuláris szekrécióval ürül

mellékhatások

* + - nephrotoxikus
    - neutropeniát okozhat
    - teratogén

indikáció

* + - HIV fertőzöttek CMV retinitis
    - rezisztens HSV és CMV fertőzések (harmadik választandó szer)

*Foscarnet*

* pirofoszfát analóg
  + a virális DNS polimerázok nem kompetitiv gátlója
  + meggátolja a difoszfátok lehasadását a beépülés során.
* hat a herpes vírusokra, valamint kis mértékben HBV-re és HIV-re
* szinergista a ganciclovirral

farmakoinetika

* + - iv. adható
    - jól penetrál KIR-be
    - csontszövetben kumulálódik
    - vesén át ürül (szekrécióval és filtrációval)

mellékhatások:

* + - nephrotoxicitás (kalcium és foszfát anyagcsere)
    - haemoglobin szint csökkenés (neutropenia nem jellemző)
    - csontelváltozások
    - KIR

indikáció

* + - ganciclovir rezisztencia és intolerancia esetén
    - hat ACV rezisztens HSV-re (2. választandó)

*Maribavir* (kísérleti)

* vírus nukleozid kinázának szelektív gátlója
* alacsony toxicitású (ízérzés zavart okozhat)
* sikeresen használták rezisztens törzsek ellen

*Letermovir* (kísérleti fázis III-ban)

* kísérleti gyógyszer, a CMV un. terminase komplexét gátolja (ami széthasítja a duplikálódás után a DNS szálat)
* CMV specifikus
* atoxikus
* nincs keresztrezisztencia
* CSV transzplantációnál profilaxisra fázis III-ban

**Influenza ellenes gyógyszerek**

1. Adamantinok

*Amantadin, Rimantadin*

* + - virális membránon található M2 proteinen keresztül a vírus uncoating - ját gátolják
    - csak Influenza A ellen hatékonyak
    - gyakori a rezisztencia

1. Neuraminidáz gátlók

*Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir*

* + - a fertőzés első néhány napjában igazán hatásosak
    - neuraminidáz enzim feladata, hogy a gazdasejtről a kész vírust fogva tartó sziálsavhidat elszakítsa
      * meggátolják, hogy a vírusok újabb sejteket fertőzzenek meg
  + oseltamivir
    - rezisztenciát észleltek (neuraminidáz enzim 274 . His - Tyr cseréje)
    - prodrug formájában po .
    - vesén át ürül
    - mellékhatás: GI panaszok, fejfájás
  + zanamivir
    - porinhalátum formájában elérhető
    - mellékhatás: bronchospazmus (néha súlyos), kellemetlen érzés orrban és garatban
  + peramivir iv . adható (napi 1 x v . 2 x)

**RSV(respiratory syncytial vírus) ellen**

*Palivizumab*

* + - monoklonális humanizált antitest
      * F felszíni fehérjéjének A antigénje ellen
    - veszélyeztetett (koraszülött, BronchoPulmonalisDysplasia, szívbeteg) gyerekeknek adják
      * RSV szezonban (nov . - márc . ) havonta 1x 5 hónapon át im

*Ribavirin*

* + guanozin analóg
  + széles spektrumú
    - gyakorlatban HCV és RSV ellenes hatását használjuk ki
    - hatékony egyes haemorrhagiás láz vírusok (Lassa, Hanta, Krim - Kongo láz) ellen
  + aeroszol formájában adják
  + mellékhatások
    - normocyter anémia
    - nagy adag esetén csontvelőszupresszió
    - valószínűleg karcinogén és teratogén
    - inhalátumban conjunctivitist és bőrkiütést okozhat
    - KIR zavar
  + csecsemők RSV fertőzésében 3 - 7 napig adják inhalátumban

**Egyéb antivirális szerek**

*Imiquimod*

* + - nem direkt antivirális, valószínűleg INF α , TNF α termelést indukál
    - lokálisan (krém)
    - condyloma accuminatum, bazalioma kezelésére
    - mellékhatás: bőrelváltozás (erythema, pigmentáció)

6.: HIV és hepatitis vírusok ellen ható szerek

**Antiretrovirális gyógyszerek**

* terápia célja a vírusreplikáció legalacsonyabb szinten tartása és a rezisztencia valószínűségének csökkentése
* beteg kezelésére 3-4 gyógyszer kombinációja
  + kombinált hatékony antiretrovirális kezelés (HAART=highly active antiretroviral therapy)
* replikáció gátlás támadáspontjai
  + - penetráció gátlása
* CCR5 agonisták
* fúzióinhibitorok
  + - reverz transzkriptáz (RT) (RNS-függő DNS polimeráz) gátlása
    - virális DNS humán genomba történő integrációjának gátlása
    - HIV poliproteinek hasításának gátlása

hatástani csoportok:

1. **Nukleozid / nukleotid RT gátlók NRTI**
2. timidin analógok: *zidovudin* (AZT), *stavudin* (D4T)
3. citidin analógok : *lamivudin* (3TC), *emtricitabin* (FTC), [zalcitabin (ddC) – Európában kivonták]
4. purin analógok : *didanosin* (ddI), *abacavir* (ABC), *tenofovir* (TDF)
   * egyaránt hatnak a HIV - 1 és HIV - 2 vírusokra
   * rezisztencia kialakulásához több mutáció szükséges, részleges keresztrezisztencia előfordul
   * farmakokinetika
     + alapvetően különböző
       - de TDF - t kivéve mindegyik bejut a KIR – be
       - általában vesén át ürülnek
       - AZT, ABC és a ddI nagyobb mértékben metabolizálódik
   * mellékhatásuk is különböző – mitokondriumtoxicitás

AZT D4T 3TC FTC ddI ABC TDF

GI (hányinger, hányás, hasmenés) Minden szer esetén előfordul

fejfájás, levertség Minden szer esetén előfordul

laktátacidózis, hepatomegália Minden szer esetén előfordul

hepatitis, transzamináz emelkedés Minden szer esetén előfordul

anémia, leukopénia +

pancreatitis + +

perifériás neuropathia + +

túlérzékenységi reakció (HLA - B\*5701) +

nephrotoxicitás, csontkárosodás +

* + lamivudin, emtricitabin és a tenofovir hatékony HBV ellen is
  + kipróbálás alatt : elvucitabin (Fázis II), racivir (az emtricitabin sztereoizomerje), apricitabin (Fázis II - III)

1. **Nem nukleozid RT gátlók, NNRTI**

( 1 gen.: Nevirapin, Efavirenz, [Delavirdin] 2. gen.: Etravirin, Rilpivirin )

* + csak HIV - 1 ellen hatékonyak (kiv. egy ritka típusát: „group 0”)
  + egy pontmutáció is rezisztenciát eredményezhet (totális keresztrezisztencia van az 1. generációs szerek esetén, a 2. generáció genetikai barrierje magasabb)
  + májban CYP enzimek közreműködésével metabolizálódnak
  + KIR - be legjobban a nevirapin jut be (efavirenz alig, 2. gen. NA)
  + mellékhatás
    - májfunkciós és GI zavarokat
    - bőrreakciókat – akár Stevens - Johnson szindrómát okozhatnak
    - nevirapin ezen kívül májkárosodást
    - efavirenz KIR zavarokat okozhat, valamint erősen teratogén

1. **Proteáz gátlók (PI)**

(Ritonavir, Indinavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Nelfinavir, Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Tipranavir )

* + HIV proteáz enzim feladata a Gag ill. Gag - Pol poliproteinek hasítása, ami a vírus érése szempontjából kulcsfontosságú
  + HIV proteáz szerkezetében (dimer) és működésében eltér minden humán proteáz / peptidáz enzimtől
  + mellékhatások :
    - inzulinrezisztencia ( 5 év után 5 % új cukorbeteg)
    - hiperlipidémia (LDL, összkoleszterin és trigliceridszint emelkedés)
    - abdominális zsírfelhalmozódás perifériás lipodisztrófiával (atazanvir esetén kevésbé)
    - transzamináz emelkedés
    - GI zavarok
    - neurológiai zavarok
    - allergiás reakciók
  + nincsen általános keresztrezisztencia közöttük
  + kinetika:
    - eltérő mértékben szívódnak fel, de P - glikoprotein gátlók javítják az orális hozzáférhetőséget
    - nem penetrálnak a KIR - be
    - májban a metabolizálódik: CYP 3A4 (kiv. nelfinavir: CYP2C19)
    - kis dózisú ritonavir együttadása más PI - ral jelentősen növeli a hozzáférhetőségüket és emeli a plazmaszintet (kivétel nelfinavir)
    - ritonavirt normál dózisban már nem, csak erre az ún . „ritonavir - boosted” PI terápiára használják . Az ilyen kombinációkat „/r” - re jelölik (pl . amrenavir/r)
    - felezési idejük jelentősen különbözik

1. **Integrázinhibitor**

*Raltegravir*

* + meggátolja a DNS - re átíródott HIV genom integrációját a humán DNS láncba
  + rövid idő alatt két nagyságrenddel csökkenti a HIV kópiaszámot
  + használható HAART kiegészítésére, esetleg PI helyett
  + farmakokinetika
    - per os
    - glükuronsavval konjugálódva ürül (polivalens kationokkal komplexálódik )
    - naponta 2 x adandó
  + mellékhatás
    - jól tolerálható (GI, szédülés, fejfájás, kiütés előfordul)
    - CK emelkedés előfordulhat izomkárosodás miatt
  + viszonylag gyors rezisztenciaképződés

*Elvitegravir*

* + napi 1x adandó boost mellett (CYP3A inhibitor: ritonavir vagy cobicistat )
  + keresztrezisztencia a raltegravirrel
  + kombinált készítmény: elvitegravir (+ cobicistat ) + emtricitabin + tenofovir

*Dolutegravir*

* + alacsony keresztrezisztencia, nagyobb genetikai barrier
  + mellékhatás: insomnia , fejfájás

1. **Fúzióinhibitor**

*Enfuvirtid*

* + gp 41 - hez kötődik, a HIV - 1 vírus sejtbe lépését gátolja
  + polipeptid ( 36 AS) szerkezetű
  + sc . alkalmazható
  + mellékhatás
    - jól tolerálható (lokális reakciók, néha fejfájás, hányinger, bakteriális pneumonia)
  + kipróbálás alatt
    - *Sifuvirtid*
      * enfuvirtid analóg, korai vizsgálatokban annál hatékonyabb
      * hat bizonyos enfuvirtid rezisztens alakokra
    - *Ibalizumab*
      * monoklonális antitest
      * CD 4 - hez köt, de nem immunszupresszív
      * nem gátolja a gp 120 kötődését CD 4 - hez, de meggátolja az interakciót a korceptorral

1. **CCR5 Koreceptor antagonista**

*Maraviroc*

* + CCR5 koreceptort használó, elsősorban makrofágokat fertőző vírusok ellen hatékony (nem hat a CXCR4 trop vírusokra)
    - a CCR 5 tropiájú vírusok a betegség korai stádiumában fordulnak elő, csak később jelennek meg a CXCR 4 - es formák
  + csak tropizmustesztelés után használható
  + mellékhatások
    - fejfájás, szédülés, orthostatikus vérnyomás zavar, légúti fertőzések, allergiás májkárosodás, MI
    - felmerült, hogy malignus elváltozások valószínűségét növelheti
  + farmakokinetika
    - per os. adható
    - májban metabolizálódik (CYP3A4 !)

1. **Érés (maturatio) gátló**

*Bevirimat* (Fázis II)

* + HIV gag proteinjéhez kötődik (ez kb . 50 % - ban mutált és akkor rosszul hat)

Kezelés:

* HIV fertőzöttek kezelésnek megkezdése indokolt, ha:
  + tüneteik vannak (opportunista fertőzések stb.) vagy HBV fertőzött is
  + a CD4+ sejtek száma 200/ μ l alá esik (de 350 alatt is ajánlott)
  + az ún. vírusteher ( viral load , HIV RNS kópiaszám)>5000 - 10000/ml
  + terhesség esetén
  + posztexpozíciós profilaxis egészségügyi személyzetnél (4 hétig)
  + gyerekeknél agresszívabb kezelés szükséges
* kezdő kombináció: 2 NRTI + 1 NNRTI vagy PI vagy raltegravir vagy maraviroc (HAART)
* fontos az adagolási idők pontos betartása
* folyamatos élethosszig tartó kezelés szükséges
* jó a kezelés, ha a kópiaszám 40/ml alá esik (detektálási küszöb)
* teljes eradikáció csupán néhány esetben fordult elő
  + egy csv transzplantáció után és egy újszülött esetén

**Hepatitisvírusok elleni terápia**

* HBV esetén
  + INF α származékot vagy egy nukleozid / nukleotid analógot alkalmaznak
  + terápia célja a vírusreplikáció nagyfokú gátlása, az antitest - pozitivitás megszűnése és a májenzim szintek és a szöveti kép normalizálódása („sustained viral response ”)
  + állandó kezelés szükséges, eddig nem értek el eradikációt
* HCV esetén genotípus szerint több kezelési protokoll van
  + általában tartalmazza a ribavirint és INF α - t is
  + ezzel a terápiával az esetek nagy hányadában végleges gyógyulást lehet elérni . (Bár ezt is „ sustained viral response ” - nak nevezik és előfordul visszaesés . )

Interferon α (INF α 2 a, INF α 2 b) - rekombináns

* + komplex antivirális hatásmód (> 20 antivirális hatású fehérje termelődését indukálják)
  + sc . adhatók
  + polietilénglikolhoz kapcsolt („pegylalt”) származékok kinetikája kedvezőbb
  + mellékhatások
    - influenzaszerű tünetek
    - vérképzés gátlása
    - GI zavarok
    - máj és vesefunkció zavar
    - idegrendszeri problémák
  + HBV fertőzésben gyorsabb és tartósabb a hatása, mint a nukleozidoknak
    - de kevesebben reagálnak rá és nehezebben tolerálható a terápia

**Hepatitis B ellen használt nukleozid/nukleotid analógok**

* HBV esetén a rezisztencia kialakulása függ a terápia kezdetén mért kópiaszámtól
* minél gyorsabban esik a kópiaszám annál jobb
* fontos az állandó szupresszió

*Lamivudin, Emtricitabin, Entecavir*

* + guanozin analóg
  + jól tolerálható
  + ritka a rezisztencia képződés, de a lamivudin rezisztens mutánsok érzékenysége csökkent lehet
  + négy év után
    - kb. 70% rezisztencia lamivudinra
    - szinte semmi entecavirra
  + a leggyakrabban alkalmazott lamivudin nem biztos, hogy jó választás (az entecavirre a lamivudin rezisztens mutánsok viszonylag gyorsan rezisztensé válnak)

*Telbivudin*

* + timidin analóg.
  + jól tolerálható (fáradtság, fej - és hasfájás)
  + nincs keresztrezisztencia, de a primer rezisztencia kifejlődése gyakoribb

*Adefovir* (dipivoxil)

* + AMP analóg
  + nephrotoxikus lehet
  + nincs keresztresztencia, de primer rezisztencia kifejlődése elég gyakori
    - 4 év után 30% rezisztencia

*Tenofovir*

* + hatékonyabb mint az adefovir és ritkább a rezisztencia is
  + 4 é után szinte semmi rezisztenci nem alakult ki

Kísérleti stáduimban: *clevudin* (nukleozid), *tymosin α 1* (immunmod.)

**Hepatitis C vírus elleni szerek**

*Ribavirin*

* + guanozin analóg
  + széles spektrumú
    - gyakorlatban HCV és RSV ellenes hatását használjuk ki
    - hatékony egyes haemorrhagiás láz vírusok (Lassa, Hanta, Krim - Kongo láz) ellen
  + po. és iv. is adható
  + mellékhatások
    - normocyter anémia
    - nagy adag esetén csontvelőszupresszió
    - valószínűleg karcinogén és teratogén
    - KIR zavar
  + HCV kezelésére 24 - 48 héten át adják INF α - val kombinálva
  + a gyógyulási esély kb. 50 %

*Interferon - alfa*

* + krónikus HBV, HCV ellen is jók
  + fehérvérsejt eredetű fehérje -> csak parenterálisan (sc., im.)
  + terápiában a2 altípus és ennek rekombináns módszerrel előállított altípusait használjuk
  + sejtfelszíni R-hoz kapcsolódva húsznál több vírusok szaporodását gátló fehérje termelését indukálja
  + gyorsan eliminálódik a vesén át
    - hatástartamot növelendő kovalens kötéssel polietilénglikolhoz kapcsolják („pegilálják”)
  + mellékhatások (sok, súlyos)
    - influenzaszerű tünetek (80-100%ban: láz, hidegrázás, fejfájás, izomájdalom)
    - vérképzés gátlása (leukocytopenia, hosszabb kezelés után anaemi, trombocytopenia)
    - GI zavarok
    - májkárosodás
    - vesefunkció- zavar
    - KIR zavarok (hosszabb kezelés után letargia, álmosság, paraesthesiák, zavartság, hallucinációk, kóma, depresszió, szorongás)
    - ritkábban: kiütések, hajhullás, látás- ill. keringészavar

Új célpontok és hatóanyagok a HCV terápiájára

* + STAT – C (Specifically - Targeted Antiviral - Treatment for hepatitis C )
  + NS3 proteáz gátlók: *Simeprevir , Boceprevir*
    - per os
    - CYP3A metabolizálja őket (interakciók!)
    - mellélhatások : anémia ( Boceprevir ), GI problémák
    - rezisztencia gyorsan kialakulhat (monoterápiára nem alk.)
  + NS5B RNS polimeráz gátlók: *Sofosbuvir*
    - timidin analóg, láncterminációt okoz
    - rezisztenciát nem figyeltek meg eddig
    - kevéssé toxikus: fejfájás, hányinger, álmatlanság, fáradtság előfordul
  + NS5A ( replication activator complex ) gátló: Daclatasvir , Ledipasvir
    - ledipasvir a sofosubvirrel fix kombinációban használható 1 - es genotípus esetén RBV és INF nélkül!
    - daclatasvir 1 - 4 genotípus esetében hatékony sofosbuvirrel RBV - vel vagy anélkül
    - mindkét szer toxicitása alacsonynak tűnik

Kezelési: jellemzően 12 vagy 24 hét (néha 48 hét)

1. Genotípus
   * klasszikus RBV+INF kezelésre mérsékelten reagál
   * ajánlott kezelés jelenleg: RBV+INF + sofosbuvir SOF / simeprevir SMV (esetleg boceprevir )
   * ha nem bírja az INF - et akkor RBV + SOF + SMV
2. Genotípus
   * már az RBV+INF kezelésre is jól reagál, de használható több INF mentes protokoll (RBV+SOF, SOF + Ledipasvir , RBV+ Daclatasvir )
3. Genotípus
   * kicsit rosszabb, mint a 2 - es. SOF+RBV INF - nal vagy anélkül
4. Genotípus
   * jelenleg az egyik legproblémásabb variáns
   * javasolt kezelés: SOF+RBV+INF vagy SMV+RBV+INF
5. - 6. Genotípus
   * SOF+RBV+INF vagy RBV+INF

**7.: Penicillinek**

***ß-laktámok***

-penicillinek, cephalosporinok, carbapenemek, monobactamok

-közös hatócsoport a ß-laktám gyűrű

-baktérium sejtfalára ható antibiotikumok

-peptidoglikán váz szintézisének gátlása több támadásponton

-peptidázokhoz kötődve inaktiválják őket: PBP

-kis koncentrációban morfológiai változás, torz formák, óriássejtek alakulnak ki

-nagyobb koncentrációban a baktérium feloldódik

-Gram poz. sejtfalának peptidoglikánja hozzáférhető, Gram neg.-et fehérjeréteg védi

-szélesített spektrumú ß-laktámok át tudnak hatolni a Gram neg. sejtfalon is

-baktériumsejtek lízisét autolizinek okozzák -> felszabadítását a ß-laktámok elősegítik

-MICet 2-8x meghaladó szérumkoncentráció már nem hoz arányosan nagyobb baktériumölő hatást

-postantibiotikus hatás rövid Gram poz.-nál (1-2 óra), Gram neg.-nél nincs

-MICet meghaladó szérumszintet kell biztosítani

-rövid felezési idő -> napi dózist 3-6 felé osztva

-rosszul penetrálnak a humán IC térbe -> IC pathogenek ellen nem vagy csak kis mértékben hatásosak

-hatástalanok a peptidoglikánnal nem rendelkezőkkel szemben

-szinergizmus aminoglikozidokkal

-rezisztencia:

* ß-laktamáz termelés
* PBP-struktúra megváltoztatása
* sejtfal permeabilitásának csökkentése
* efflux pumpa (Gram neg.)

***Penicillinek***

-bactericid

-nagy adagban sem toxicus

-szöveti eloszlás megfelelő

-erősen allergizál

-P. notatum ACS terméke

-oldalláncok határozzák meg az egyes penicillinek antibakteriális spektrumát és bizonyos farmakológiai tulajdonságait

-természetes a penicillin G

-szintetikus penicillinek: fermentációval az oldalláncmentes 6-amino-penicilliánsav + ehhe oldallánc

-NE = 0,6 ug kristályos penicillin (aktivitása)

-S. aureus: penicillinázt termelnek ma már ált. -> methicillin, oxacillin, flucloxacillin, nafcillin

-MRSA, MRSE -> kromoszomális rezisztencia

-S. pneumoniae

-E. faecalis -> penicillin + aminoglikozid

-Gram neg. coccusok eredetileg érzékenyek voltak

-N. meningitidis ma is, gonococcus ß-laktamázt termelhet

-P. multocida

-Gram neg. pálcák közt másodlagos rezisztencia terjed

-H. influenzae aminopenicillinekre rezisztens

-szájflóra, clostridiumok, bacteroides ált. érzékeny

-B. fragilis rezisztens (penicillináz)

-penicillin G savérzékeny, gyomorban elbomlik -> parenteralisan

-többi adható per os is

-keringésben gyorsan eloszlik az EC térben

-KIRbe, szembe, prostatába csak gyulladás esetén jut be

-letokolt tályogba nem jut be

-epe penicillinszintje a széruménak 5-10x-ese

-placentán áthalad

-anyatejbe is bekerül

-beadott penicillin egy része elbomlik -> gyűrű felnyílik -> penicilloilsav (hatástalan)

-vesén át ürül glomerularis szűréssel és tubularis aktív transzporttal

-epébe való kiválasztás: ampicillin a vér szérumszintjének 10-20x-osa

-kiürülési féléletidő fél-1,5 óra-> VEben nő -> adag csökkentése

-haemodyalisis jól, peritonealis kevésbé jól távolítja el

-oxacillin nem dialysálódik

-újszülöttek lassan, kisgyerekek gyorsan ürítik

-MHok:

* **allergia**: IgG, IgM késői reakciók, urticaria; IgE anaphylaxia
* aminopenicillinek: morbilliform rash (jelentkezik még: EBV/CMV infekció esetén, allopurinol együttadásakor)
* keresztallergia cephalosporinokra, imipenemre
* **bőrpróba:** skarifikáció 10.000 NE6ml oldattal, ha neg -> 0,2 ml 1000 NE/ml intraderm., ha neg. -> 0,2 ml 10.000 NE/ml intraderm.
* neg. kontroll: fizsó
* poz. kontroll: hisztamin (0,01 mg/ml), morphin szulfát (0,1 mg/ml)
* haemolyticus anaemia, ITP
* epilepszia
* átmeneti transzamináz szint emelkedés
* dysbacteriosis, hasmenés, pseudomembranosus colitis

***Penicillin G, prokain penicillin, penicillin V, penamecillin***

-legfontosabb indikációk:

* Pyogenes fertőzések
* Lues, actinomycosis, Lyme-kór
* Anaerob streptococcus, clostridium okozta lágyrészinfekciók

-súlyos esetben vagy kezdő terápiában parenteralisan

***Oxacillin, nafcillin, flucloxacillin***

-ß-laktamáz stabilak

-indikáció: feltételezett vagy bizonyított Staphylococcus infekció

-MRSA, MRSE ellen nem hatnak

-methicillint MHai miatt nem használjuk

***Aminopenicillinek***

-amoxicillin, ampicillin

-szélesített spektrumúak

-ampicillin rosszul, amoxicillin jól szívódik fel a GI traktusból

-per os amoxicillin javasolt

-indikáció:

* enyhe és középsúlyos légúti infekciók
* S. agalactiae
* L. monocytogenes
* S. pneumoniae
* Enterococcus

***Ureidopenicillinek***

-piperacillin

-tazobactammal kombinálva

-P. aeruginosa ellen is -> de ma már másodlagos rezisztencia

**8.: Cefalosporinok**

-széles spektrum

-bactericid

-jó kinetika

-nem toxicus

-kevésbé allergizálnak

-ß-laktámok, alapvegyület: 7-amino-cephalosporánsav (7-ACA)

-7-es C-atomra kapcsolt oldallánc fokozza egyes származékok ß-laktamáz stabilitását

-PBP-hez kötődnek

-1. generáció: Gram poz.

-többi: egyre erősebb Gram neg. aktivitás

-ellenállnak a ß-laktamáznak, kivéve B. fragilis (csak cefoxitin nem)

-hatásspektrum:

* érzékeny staphylococcusok
* S. pyogenes, viridans
* pneumococcus
* Gram neg. coccusok, H. influenzae, Enterobacteriaceae (2./3. generáció)
* P. aeruginosa cefoperazon, ceftazidim, cefepim
* szájflóra
* B. fragilis: cefoxitin

-per os, iv.

-jó szöveti penetrancia

-terápiás szint: bőr, tüdő, légutak, lágyrészek, csont, epe

-meningitisben használható

-kiürülési féléletidő 1-2 óra

-ceftriaxoné 6-8 óra

-cefamandol, cefoxitin, ceftriaxon, cefoperazon 4-30%a aktív

-cefotaxim és ceftazidim 70-80%a

-cefotaxim részben metabolizálódik

-többség változatlanul, vesén át, filtrációval és szekrécióval ürül

-súlyos VEben adagot csökkenteni kell

-ceftriaxon fele, cefoperazon 2/3a epével ürül -> adagjukat csak egyidejű máj- és VE-ben kell csökkenteni

-nagy molekulatömeg, erős fehérjekötődés ceftriaxon, cefoperazon -> többi haemodyalisissel kiszűrhető

-MHok:

* nem toxicusak
* allergia: urticaria, morbilliform rash, eosinophilia, szérumbetegség
* GI panaszok
* haemolyticus anaemia, granulocytopaenia, thrombopaenia
* cefamandol, cefoperazon tartósan amgas szintje hypoprothrombinaemiát okoz
* disulfiram szerű hatás: alkoholintolerancia
* kora- és újszülöttekben Bi fehérjekötését gátolja -> icterus
* sludge képződése főleg gyerekekben az epehólyagban

***Első generációs cefalosporinok***

-parenteralis: cefalotin, cefazolin

-Gram poz. coccusok ellen

-steril/steril-kontaminált műtétek prophylaxisa

-otthon szerzett bőr- és lágyrész infekciók

-po: cefalexin, cefadroxil

-enyhe otthon szerzett légúti, húgyúti, bőr és lágyrészinfekciókban

***Második generációs cefalosporinok***

-parenteralis: cefamandol, cefuroxim, cefoxitin

-kifejezettebb aktivitás Gram neg. ellen

-H. influenzae ellen cefuroxim

-középsúlyos légúti, húgyúti infekciókban

-cholecystitisben

-bőr- és lágyrészinfekciókban

- cefoxitin: Gram neg. anaerobok ellen is, enyhe és középsúlyos polimikrobás infekciókban vagy prophylaxisukban

-po: cefaclor, cefuroxim-axetil, cefprozil

-cefaclor kevésbé hatásos H. influenzae ellen

-penicillinre mérsékelten érzékeny pneumococcus ellen

-indikáció mint parenteralisoknál

***Harmadik generációs cefalosporinok***

-parenteralis: cefotaxim, ceftriaxon, ceftizoxim, cefoperazon, ceftazidim

-Gram neg. ellen

-középsúlyos-súlyos infekciók kezelésében

-cefotaxim és ceftriaxon megtartotta Gram poz. elleni aktivitását is

-cefotaxim gyorsan eliminálódik -> napi többször

-ceftriaxon lassú kiválasztódása miatt napi egyszer

-bakteriális meningitis kezelésére

-penicillinrezisztens pneumococcusokra

-súlyos, már előkezelt otitis, pneumonia, meningitis

-középsúlyos- és súlyos otthon szerzett és nozokomialis infekciókban

-gonococcus, Lyme-kór

-P. aeruginosa

-Gram poz. coccusokkal szemben gyengébb hatás

-po: cefixim, ceftibuten

-elsősorban Gram neg. ellen

-ß-laktamáz stabilitás erős

-cefixim és ceftibuten lassan eliminálódik -> napi egyszeri

-Gram neg. okozta légúti és húgyúti infekciók

***Negyedik generációs cefalosporinok***

-parenteralis: cefepim

-nagyob ß-laktamáz stabilitás

-hatásosabb Enterobacter spp. ellen, indikáció, mint ceftazidimé

**9.: Carbapenemek, monobactamok, laktamázgátlók.**

***Carbapenemek***

-alapváz hasonlít a penicillinekéhez

-tiazolidin-gyűrűben egy kettős kötés, és S helyett C

-imipenem, meropenem, ertapenem

-**imipenem**: S. clavuligerus termelte tienamicin félszintetikus származéka

-jelenleg forgalomban lévő készítményben 1:1 arányban cilastatinnal = specifikus és reverzibilis enzimgátló

-ez a kombináció az emberi szervezetben is stabil

-**meropenem**: tienamicin dimetilkarbamoil-pirolinidil-származéka

-vesepeptidáz nem bontja -> önmagában alkalmazható

-**ertapenem**: stabil a dipeptidázzal szemben

-PBP-hez kötődik

-ß-laktamázzal szemben rendkívül stabil

-DE indukálják a baktériumok ß-laktamáz-képzését

-hatásspektrum:

* Gram poz., Gram neg. aerob és anaerob
* P. aeruginosa
* pneumococcus
* E. faecalis
* B. fragilis
* imipenem valamelyest hatékonyabb Gram poz.-ok, meropenem Gram neg.-ok ellen

-gyors, erélyes bactericid hatás

-viszonylag hosszú postantibiotikus effektus

-rezisztencia: fal átjárhatóságának csökkentése, efflux

-cefalosporinok és carbapenemek közt nincs keresztrezisztencia

-imipenem és cilastatin iv. infúzióban

-fehérjekötődés csekély

-szövetekben, testfolyadékokban jól eloszlik

-epeszint alacsony -> székletben < 1% mutatható ki

-bélflórát nem károsítja, nem okoz hasmenést

-vesén át, glomerularis filtrációval választódik ki

-féléletidő 1 óra, beszűkült vesefunkcióban nő -> imipenemé 3 órára, cilastatiné 17 órára

-haemodyalisissel csökkenthetők 2,5 ill. 3,9 órára

-meropenem elég jól penetrál a KIRbe -> meningitis kezelésére

-ertapenem felezési ideje 4 óra felett

-MHok:

* hányinger, hányás, hasmenés, pseudomembranosus colitis
* allergia: kiütés, gyógyszerláz
* epileptiform görcsök -> hajlamosít rá magas szérumszint, VE, idős kor, előzetes IRi zavar
* imipenem meningitisben adása nem javasolt!
* májenzimek emelkedése
* prothrombinidő nő
* Coombs-teszt poz.

-első választandó Acinetobacter fertőzésben

-Citrobacter, Enterobacter szisztémás infekciók

-multimikrobás infekciók

-ismeretlen eredetű súlyos infekciók

-septicus állapotok

-rezisztens kórokozók okozta kórképek

***Monobactamok***

-aztreonam (Magyarországon nincs forgalomban)

-egyetlen ß-laktám gyűrű hatásfokozó oldalláncokkal

-Gram neg. PBP 3jához kötődik

-Gram poz.-ra és anaerobra nem hat

-Gram neg. coccusok, H. influenzae, Pseudomonas, aminoglikozid rezisztens spp.-ek

-parenteralisan

-kitűnő terápiás index

-szérumfehérjékhez 45-60%ban kötődik

-vesén át ürül

-felezési ideje 1,7-2,2 óra -> VEben 10 óra akár

-haemodyalisissel jól, peritonealissal kevésbé távolítható el

-MHai azonosak a cefalosporinokkal

-alkalmazás: Gram neg. okozta légúti, húgyúti, bőr- és lágyrészfertőzések, hasi, kismedencei postop fertőzések, sepsis

-adható kombinációban

-aminoglikozidokat pótolhatja, ha azok ellenjavalltak

***Laktamáz gátlók***

-ampicillin + SULBACTAM

-amoxicillin + CLAVULANSAV

= saját antibakteriális hatással nem rendelkező vegyületek, melyek affinitása a bakteriális ß-laktamázhoz sok százszor nagyobb, mint a penicillineknek

-leköti a roncsoló enzimet -> penicillin tud hatni

-középsúlyos légúti, húgyúti infekciók, bőr- és lágyrész fertőzések (állatharapás), cholecystitis

-piperacillin + TAZOBACTAM

-hatékony Gram poz. coccusokra (kivéve E. faecium)

-bélbaktériumokra, Pseudomonasra, anaerobokra

-rezisztencia: I. osztályú ß-laktamáz termelő nozokomiális Gram neg.-ok: S. marcescens, Enterobacter spp., P. aeruginosa

-elsősorban súlyos nozokomiális infekciókban, polimikrobás infekciókban

**10.: Chloramphenicol, polimyxinek.**

***Chloramphenicol***

-széles spektrumú

-kitűnő farmakokinetika

-ötvenes évek elejéig széles körben volt alkalmazott

-toxicus MHai miatt visszaszorult: aplasticus anaemia, gray-baby syndroma

-nitrobenzán származék

-baktérium- (és kisebb mértékben eukarióta sejt) fehérjeszintézisét gátolja

-sejtfalon könnyen átjut

-riboszóma 50 és 70S alegységéhez kötődik

-emlőssejtek mitokondrialis fehérjeképzését is akadályozhatja

-vvt-képzés érzékeny rá

-bacteriostaticus

-hatékony Gram poz. és Gram neg. aerobokra és anaerobokra

-rickettsia, ehrlichia, chlamydia, spirocheta

-Gram neg.-ok nagy része ma már rezisztens

-rezisztencia: membrán áteresztőképességének csökkenése, dezacetilálás

-plazmid eredetű rezisztencia

-per os jó felszívódás

-jó eloszlás, bejut a KIRbe, tályogüregekbe is

-májban inaktív glukuronidokká konjugálódik

-epében aktív antibiotikum alig van

-kiürülési féléletidő 4 óra

-igen jól penetrál

-placentán áthatol -> magzati szövetekbe bejut -> glukuronidálási éretlenség miatt nem tudnak inaktiválni -> felhalmozódás -> gray baby syndroma

-MHok:

* CSV toxicitás dózisfüggő
* direkt toxicus hatás: reverzibilis, legkorábban az erythropoesist érinti
* ritka, nem dózisfüggő: irreverzibilis, végzetes vagy csak transzplantációval gyógyítható aplasia -> csak kezelés után néhány héttel jelentkezik
* gray baby syndroma: hányás, hypothermia, szürke szín, shock, collapsus

-gátolja néhány gyógyszer lebomlását: warfarin, tolbutamid, phenytoin, cyclosporin

-szinte kizárólag alternatív gyógyszer

-indikációs terület:

* agytályog (ha metronidazol + cefalosporin nem hat)
* meningococcus meningitis, penicillin-cefalsporin allergia ill penicillinrezisztencia esetén
* 9 éven aluli gyermekek rickettsiosis, melioidosisa

***Polimyxinek***

-természetes polipeptid Ab-ok

-5 természetes származék: A, B, C, D, E

-polimyxin B és E (colistin) -> szisztémás infekciók kezelésére

-szulfometil származékok kisebb antibakteriális hatással rendelkeznek, de kisebb a toxicitásuk

-colistin újbóli alkalmazása a 2000-es évek elejétől az utóbbi csoport elleni rezisztencia kialakulása miatt

-nem hat Gram poz.-ra

-Gram neg.-re kiváló hatás, kivéve Proteus

-S. marcescens és B. cepacia rezisztens

-nincs keresztrezisztencia a többi Ab-csoporttal

-baktérium külső és cytoplasma membránjának károsítása -> kötődnek a sejtfal lipopoliszacharidáihoz, foszfolipidjeihez

-ozmotikus változások -> sejtfal súlyos károsodása -> lysis

-per os nem szívódik fel

-szöveti megoszlása nem jó, KIRbe nem jut be

-felezési idő 4-6 óra

-80% változatlanul ürül a vizelettel

-metabolizmus nincs, epében nem jelenik meg

-VE esetén kumulálódik

-MHok:

* nephro- és neurotoxicus
* szédülékenység, paresthesia, izomrángások
* neuromuscularis blokás
* nephrotoxicitás: albuminuria, haematuria
* vesekárosodás a gyógyszer leállítása után progrediálhat még 1-2 hétig
* vesefunkció normalizálódása nagyon lassú

-multirezisztens P. aeruginosa, Acynetobacter fertőzésre

**11.: Folsavszintézist gátló antibakteriális szerek**

***Szulfonamidok és cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimethoprim)***

-Domagk -> prontosil prodrug -> szervezetben hasadt le p-amino-szulfobenzoesav

-későbbiekben számos más szulfonamid-származékot állítottak elő

-elsősorban kinetikai tulajdonságokban különböznek

-szulfonamidot önmagában alig alkalmazunk -> trimethoprimmel fix kombináció

-szulfonamid összetevő: sulfamethoxazol vagy sulfadimidin

-folsavszintézis 2 különböző lépését gátolja

* szulfonamid a p-amino-benzoesav dihidro-foláttá alakulását akadályozza meg
* trimethoprim a dihidro-folát-reduktázt gátolja -> dihidrofolsavból nem keletkezik tetrahidrofolát

-emlős szervezet a környezete folátját használja

-baktérium csak az önmaga szintetizálta folsavat tudja hasznosítani -> szelektív toxicitás

-trimethoprim affinitása a bakteriális enzimekhez 30.000-szer nagyobb -> szelektivitást fokozza

-sulfasalazint csak spec. indikációban: gyulladásos bélbetegségek, RA

-számos Gram poz. coccus és Gram neg. pálca ellen

-cortimoxazol staphylococcusok, ß-haemolysáló streptococcusok ellen

-E. faecalis többnyire rezisztens, pyogenes gyenge

-Gram neg.: E. coli, Moraxella, Klebsiella, Enterobacter, Haemophilus, Proteus, Brucella, Yersinia, Aeromonas

-másra ált. rezisztensek, de hatásos lehet: Stenotrophomonas, B. cepacia, P. jirovecii, Nocardia

-per os felszívódó, nem felszívódó és helyileg ható vegyületek

-felszívódó: rövid (sulfadimidin), közepesen hosszú (sulfamethoxazol), hosszú hatástartamú (sulfadoxin)

-fel nem szívódó: sulfasalazin

-helyileg szemészetben sulfadimidin, sulfacetamide

-optimalis az 1:20 arány

-sulfamethoxazol féléletideje a trimethopriméval azonos

-per os alkalmazás után jól felszívódik

-szövetekbe különböző mértékben penetrálnak

-trimethoprim 45%a, sulfomethoxazol 60%ban fehérjéhez kötött

-mindkét anyag metabolizálódik, szulfonamid nagyobb mértékben

-vizeletben trimethoprim 50%a, a sulfomethoxazol 20%a ürül változatlan formában

-felezési idő 8-12 óra között

-beszűkült vesefunkció esetén dóziscsökkentés

-MHok:

* GI és bőrjelenségek
* nagyobb részükért a szulfonamid komponens felelős
* allergiás bőrtünetek
* exfoliativ dermatitis
* neutropaenia, thrombocytopaenia, haemolyticus anaemia
* folsavhiány -> G6PDH hiányban nem adjuk
* crystalluria
* terheseknek nem ajánlott

-interakciók:

* szérumfehérje- kötőhelyért való kompetíció -> kumarinok, oralis antidiabeticumok, phenytoin hatását fokozza
* fokozhatja szervtranszplantáltakban a cyclosporin metabolizmusát -> hatáscsökkenés
* cotrimoxazol kölcsönhatásba lép cyclosporinnal, warfarinnal, diphenylhydantoinnal

-otthon szerzett sinusitisek, otitisek

-chr. bronchitis acut exacerbatioja

-nagyfokú rezisztencia

-S. pyogenes infekcióban vagy gyanúja esetén szigorúan kontraindikált -> magaz rezisztencia, lassú, bacteriostaticus hatás

-nem komplikált húgyúti infekciók

-Shigella spp.-ek ált. rezisztensek

-ETEC

-neutropaeniás betegek szelektív dekontaminációja

-P. jirovecii pneumonia

-Stenotrophomonas, B. cepacia, Tropheryma whipelli, Nocardia

-rekurráló cystitisek hosszú távú prophylaxisa

**12.: Tetracyclinek és glycyclinek**

***Tetracyclinek***

-Streptomycesek által termelt, széles spektrumú Ab

-chlortetracyclin, oxytetracyclin, tetracyclin, demeclocycli, metacyclin, doxycyclin, minocyclin

-Magyarországon: oxytetracyclin és doxycyclin

-rezisztens törzsek aránya nő (membrán permeabilitásának csökkentése)

-30S riboszómához kötődnek

-akadályozzák az AS kapcsolódását a növekvő peptidlánchoz

-fehérjeszintézist gátolják

-bakteriosztatikus

-Staphylo- és Streptococcusok, E. coli, Klebsiella, Enterobacter 30-40%a rezisztens

-Proteus 90%a rezisztens

-H. influenzae viszonylag érzékeny maradt

-chlamydia, mycoplasma, rickettsia, treponema, ehrlichia, actinomyces, P. multocida, vibrio

-**oxytetracyclin** rövid hatású (6-8 óra felezési idő)

-béltraktusból 70% szívódik fel

-vesén keresztül ürül

-beszűkült vesefunkció esetén az elimináció elhúzódik, toxicitás léphet fel -> adása ilyenkor kontraindikált

-doxycyclin hosszú hatású (16-18 óra felezési idő)

-per os vagy parenteralisan

-per os tökéletes felszívódás

-igen jó megoszlás

-fehérjekötődés nagymértékű

-epében szérumszint 5-20-szorosa

-vesefunkció beszűkülése nem befolyásolja az eliminációját

-ezesetben aktív transzporttal a bélbe választódik ki

-MHok:

* kelátképzés: hatáscsökkentő interakció Fe, Mg, Ca, Al (Ca -> csonthoz kötődik, magzatban, év alatt fog- és csontfejlődési rendellenességek)
* doxycyclin nyelőcsőben keletkező fájdalmas fekély (elkerülhető, ha elegendő folyadékkal vesszük be)
* oxytetracyclin rosszabb felszívódás miatt GI panaszokat okoz
* fotoszenzibilitás
* lejárt készítmények tubularis acidózist, Fanconi-syndromát okozhat

-indikáció:

* chr. bronchitis acut exacerbatioja
* atypusos pneumonia (C. psittaci)
* STD (C. trachomatis, U. urealyticum, M. hominis)
* kismedencei infekciók (kombinációban Gram neg. ellenivel)
* alsó húgyúti infekciók
* prostatitis
* Lyme-kór korai szakasza
* B. recurrentis
* brucellosis (+ streptomycin)
* tularaemia
* bacillaris angiomatosis (Bartonella henselae)
* actinomycosis
* maláriaprophylaxis (mefloquinrezisztens falciparum malária)

***Tigecyclin***

-széles spektrumú Ab

-tetracyclin csoportba tartozik

-minocyclin 9t-butyl-glycylamido származéka

-rezisztencia: efflux, riboszóma kötőhelyének megváltozása

-tömeges oldallánc a mechanizmusokat semlegesíti

-hatékony a régebbi tetracyclinekre rezisztens törzsekkel szemben is

-Gram poz. és Gram neg.-ra is használ

-MRSA, VRE, ESBL, csökkent érzékenységű pneumococcus

-bakteriosztatikus

-postantibiotikus hatás Gram poz. ellen 2-5 óra, Gram neg. ellen 1-2 óra

-dinámiás hatást AUC/MIC jellemzi

-csak parenteralisan

-eliminációs felezési ideje 22 óra

-mérsékelten kötődik plasmafehérjékhez (70-80%)

-szövetekben jól oszlik meg

-szérumkoncentrációnál magasabb koncentráció epében, bélfalban, tüdőben

-alacsonyabb csontokban, synovialis folyadékban, ascitesben, liquorban

-40% metabolizálódik, 60% az epével bekerül a bélrendszerbe és széklettel ürül

-vizelettel 32% választódik ki

-előrehaladott májbetegségben eliminációja csökken

-haemodialysissel nem távolítható el

-MHok:

* hányinger, hányás, hasmenés
* thrombocytopaenia
* transzamináz emelkedés

-komplikált bőr és lágyrészfertőzések

-intraabdominális infekciók

**13.: Aminoglikozidok**

-igen hatékony, bactericid

-potenciálisan toxicus

-glikozidkötéssel összekapcsolt aminocukrok

-molekulák hasonlítanak -> kinetika azonos

-rendkívül gyors bactericid hatás

-belső membránon való átjutás aktív transzporttal -> oxigénigényes

-2 vegyértékű kationokkal (Ca, Mg), hyperosmolaritással, alacsony pHval, anaerob körülményekkel gátolható folyamat

-nem hat anaerob tályogban, hyperosmolaris savas vizeletben

-riboszóma 30S és 50S alegységéhez kötődik

-fehérjeszintézis súlyos zavara

-sejtfalszintézis gátlókkal szinergista

-optimális ölőhatás, ha koncentrációja 8-10-szer meghaladja a MIC-et

-hosszú (5-7 óra) postantibiotikus hatás

-hatásspektrum:

* Gram neg. aerobok
* E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Serratia
* Acinetobacter, Citrobacter
* Pseudomonas
* Staphylococcus
* Haemophylus, Neisseria
* egyes származékok Mycobacterium ellen

-kórházi törzsek közt terjed a gentamycin és a tobramycin elleni rezisztencia

-Rezisztencia:

* plazmiddal terjed
* enzimek termelését indítja meg
* aktív amino- vagy hidroxicsoportokat acetilálják, adenilálják vagy foszforilálják
* aminoglikozid származékok között egyirányú keresztrezisztencia

-parenteralisan

-per os nem szívódik fel

-csak az EC térben oszlik meg

-KIRbe nem jut be

-peritonealis, pleuralis, synovialis folyadékban terápiás szint

-csekély fehérjekötődés

-nem metabolizálódnak

-vesén át ürülnek

-szérumszint betegenként változó: függ életkortól, nemtől, testtömegtől, EC tér aktuális nagyságától, veseműködéstől

-gentamicin, tobramycin, netilmicin, amikacin

-glomerularis filtrációval választódnak ki

-kiürülés meghatározója a kreatinin clearance

-normál clearance mellett kiürülési féléletidő 2 óra -> f.a. a glom. filtrációval

-manifeszt VE-ben akár 40-50 óra!

-veseszövetben, különösen a kéregben felhalmazódnak -> vesetoxicitás

***Mellékhatások***

-n. VIII és vese károsítása

-netilmicin toxicitása a legkisebb

-tobramycin valamivel kevésbé toxicus, mint a gentamicin

-amikacin nagyobb adagja hasonló toxicitású, mint mások kisebb adagja

-ototoxicitás:

* kisebb hallászavar, fülzúgás, -csengés
* szédülés, nystagmus
* terápiát azonnal abba kell hagyni
* károsodás a cochleában, Corti szervben irreverzibilis
* első kiesés a magas hangokra
* halláskárosodást elősegíti csúcshatású diuretikumok együttes adása
* hajlamosít a korábbi halláskárosodás

-nephrotoxicitás:

* enzymuria, koncentrálóképesség csökkenése
* proteinuria, cylindruria
* kreat és CN emelkedés
* prox. tubulust támadja
* eleinte enyhe, reverzibilis
* haemo- és peritonealis dyalisissel is eltávolíthatók
* rizikófaktor: életkor, nagyobb dózisok, egyidejű májbetegség, hypovolaemia, hypotensio, egy éven belüli aminoglikozid-kezelés, egyidejű kontransztanyagos vizsgálat
* egyidejű gyógyszerelés, ami predisponál: furosemid, cisplatinum, vancomycin, amphotericin B, foscarnet

-ritkán allergia, bőrkiütés, hányás, hasmenés, zavartság

-extrém ritkán neuritis

-veszélyezettnek kell tekinteni:

* 5 éven felüliek
* újszülöttek, koraszülöttek
* kövérek
* ascites, cardialis oedema
* beszűkült vagy változó vesefunkció
* cystás fibrosis
* kiterjedt égés
* magas láz

-teljes napi dózist célszerűbbnek tűnik egyszeri alkalommal beadni, mert:

* bactericid hatás koncentrációfüggő
* hosszú postantibiotikus effektus
* toxicus ártalom elsősorban a tartósan a kritikus sáv felett ingadozó aminoglikozid-koncentráció következtében alakul ki
* ugyanolyan vagy nagyobb hatékonyságú, mint az osztott adagolás
* biztosan kevesebb MHal jár

-endocarditisben egyedül osztott adagolás

-im. kisebb dózisok esetén

-rossz keringési viszonyok esetén iv. -> rövid, 30 perces infúzió

-monitorozástól nem lehet eltekinteni a következőkben:

* változó vesefunkció
* változó hidráltsági állapot
* károsodott vesefunkció, hallás
* szokásosnál nagyobb dózisú kezelés
* szokásosnál hosszabb időtartamú kezelés

-első dózis után a 3. napon kell szérumszintet nézni

-8-10 napos kezelés esetén 4-6 naponta

-im. beadás után 60 perccel, iv. infúzió befejezése után 30 perccel

-minimumkoncentráció: a következő adag előtt közvetlen levett vérminta értéke

-napi 1x adagolás mellett elegendő a minimumkoncentráció meghatározása

***Alkalmazás***

-indikáció: olyan bakteriális fertőzések, melyekben más, kevésbé toxicus szertől nem várható javulás

-Streptomycin:

* másodvonalbeli antituberculoticum
* brucellosis
* gentamicinrezisztens enterococcus fertőzés

-Gentamicin, tobramycin, netilmicin, amikacin:

* cefalosporin, fluorokinolon rezisztens fertőzésekben
* önmagukban már csak húgyúti infekciók kezelésére
* leggyakoribb kombinációs partner a ß-laktám vagy anaerob ellenes szer

-Spectinomycin:

* penicillinallergiás vagy –rezisztens gonorrheaban

-kombinációs alkalmazás:

* nosocomialis pneumonia, bőr- és lágyrész-infekciók
* septicus állapotok (+ széles spektrumú ß-laktám)
* neutropaeniások lázas epizódjai (+ Pseudomonas ellenes ß-laktám)
* intraabdominalis infekciók (+ metronidazol/clindamycin)
* kismedencei infekciók (+ clindamycin/ß-laktamáz stabil aminopenicillin)
* Enterococcus (+ampicillin/vancomycin)
* Streptococcus- vagy Staphylococcus-endocarditis (+penicillin)
* P. aeruginosa, M. morgagni, Citrobacter, S. marcescens (Pseudomonas ellenes ß-laktámmal)
* elsőnek választandó: Citrobacter, Morganella, Yersinia enterocolitica fertőzésben

-Enterococcus fertőzésben elsőként választandó a gentamicin

-Pseudomonas ellen a tobramycin hatékonyabb

-aktivitás abscessusban, légutakban, tüdőben, epében kisebb a vártnál

**14.: Fluorokinolonok, kinolonok**

-első kinolon a nalidixsav volt, majd az oxolinsav

-6. pozícióba bevitt fluoratom növeli az antibakteriális hatást -> fluorokinolonok

-sokkal hatékonyabb, szélesebb spektrumú, sokkal kedvezpbb kinetikájú

-„generációi”:

* **1.:** csak néhány bélbaktérium, főleg E.coli
* **2.:** széles spektrumú fluorokinolonok, Gram neg. ellenes aktivitás
* P. aeruginosa ellen
* mérsékelt Gram poz. aktivitás
* **3.:** jobb Gram poz. ellenes aktivitás
* **4.:** kifejezetten jó Gram poz. és anaerobellenes aktivitás
* elsősorban légúti infekciók kezelésében

-DNS szintézis gátlása giráz és/vagy topoizomeráz gátlásával

-leáll az új DNS-szálak felcsavarodása

-bactericid hatás

-antibakteriális hatás koncentráció- és időfüggő

-magas antibiotikumszint szükséges

-MIC értéket tartósan haladja meg a koncentráció

-rezisztens mutánsok kiszelektálódása így megelőzhető (többnyire)

-hosszú postantibiotikus hatás

-szérumkoncentráció jellemzésére AUC/MIC

-Gram neg. esetén > 125, Gram poz. > 30

-rezisztencia a mutációval keletkező eleve rezisztens vagy kevésbé érzékeny egyedek szelektálódásának következménye

-topoizomeráz enzimek AS-szekvenciájának 1 vagy több helyen történő megváltozása

-Gram neg. esetén keresztrezisztencia

-fluorokinolonok és a többi nagy Ab-csoport között nincs keresztrezisztencia

***Hatásspektrum***

-kinolonok csak a bélbaktériumok ellen

-viszonylag gyorsan alakul ki ellene rezisztencia

-norfloxacin már aktívabb, MIC kisebb, valamennyire hat Pseudomonas ellen is

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

-Gram neg., de már Gram poz. hatása is van: Staphylococcus > S. pneumoniae

-Pseudomonas ellenes aktivitás: cipro > ofloxacin > pefloxacin

-hatástalanok pyogenes ellen

-MRSA/MRSE ellen alig hatnak

-jó hatékonyság chlamydia mycoplasma és legionella ellen

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

-jobb Gram poz. ellenes hatás

-jobb IC ellenes hatás

-Gram neg. ellen ugyanúgy, vagy gyengébben hatnak

-**4. generáció**: moxifloxacin

-pneumococcus ellenes aktivitás jobb

-anaerobok ellen is hat

-velük együtt adott egyéb Ab-ok ált. csak additívak

-cipro + rifampicin szinergista lehet Staphylococcusokkal szemben

-antagonizmus nincs

***Kinetika***

-kinolonok csak per os

-fluorokinolonok per os és iv.

-**kinolonok** > 90%ban metabolizálódnak -> kevésbé aktív OH és teljesen inaktív konjugált vegyületek

-terápiásan aktív koncentráció csak a bélrendszerben és a vizeletben

-norfloxacin csak vizeletinfekciók és bizonyos GI fertőzések kezelésére

-**2. generációs fluorokinolonok** igen jól felszívódnak a GI traktusból

-biológiai elérhetőségük 80-95%

-5-20%át az emberi szervezet metabolizálja -> oxidáció, hidroxiláció, konjugáció

-ofloxacin a legstabilabb

-pefloxacin metabolizálódik a legnagyobb mértékben

-metabolitok egy része antibakterialisan aktív (oxo- és formilszármazékok)

-N-oxidok, glukuronidok inaktívak

-pefloxacin fő metabolitja a norfloxacin

-vesén át ürül

-eliminációs féléletidő 3-11 óra között

-ofloxacin 90%a eredeti formában, pefloxacin csak 11%a

-vizeletben az aránya még VEben is kedvező marad

-veseműködés beszűkülésekor ofloxacin kumulálódik legerősebben -> adag csökkentendő 30-as clearance alatt

-norfloxacin és cipro csak 15 alatti clearancenél

-pefloxacin a veseműködéstől független

-haemo- és peritonealis dyalisis eltávolítja

-máj- és veseműködés együttes rosszabbodásakor minden fluorokinolon erősen kumulálódik -> adag csökkentendő

-szöveti penetráció kiváló

-liquorban nincs megfelelő koncentráció

-**3. és 4. generáció** már napi egyszer is adagolható

-alkalmasak szekvenciális terápiára

***Mellékhatások***

-hányinger, hasi dyscomfort

-fejfájás, hányinger (KIRi eredetű), szédülékenység

-görcsroham, eszméletvesztés, pszichotikus reakció, nyugtalanság

-valószínűbb olyan betegekben, akik anamnaesiében focalis neurológiai betegség szerepel

-fototoxicitás

-maradandó porckárosító hatás

-terhesekben és fejlődésben lévő gyerekekben korlátozott használat, csak kivételes esetekben

***Interakciók***

-2-3 vegyértékű kationokkal kelátképzés -> nem vagy csak csökkentett mértékben szívódnak fel

-antacidákkal, vastartalmú készítményekkel nem adható

-metabolizáció -> gátolja a máj mikroszomális enzimrendszerében a xantinszármazékok lebontását -> intoxikáció

-theophyllin lebontásának gátlása -> dózist csökkenteni kell, szérumszint monitorozása

-koffein lebomlása is gátlódik, de ez a gyakorlatban nem okoz problémát

***Alkalmazás*** (a generációs beosztás kicsit máshogy van leírva több helyen, szerintem ez a jó)

-nulladik generáció:

* nalidixsav, oxolinsav
* húgyúti infekciók régebben
* ma már nem használjuk őket

-első generáció:

* norfloxacin
* nem komplikált húgyúti infekciók
* GI infekciók
* salmonellosis, ETEC

-második generáció:

* pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin
* elsőnek választandó húgyúti infekciókban
* bőr- és lágyrészinfekciókban ha Gram neg. kórokozót vagy vegyes infekciót sejtünk (esetleg + anaerob ellenes szer)
* osteomyelitis
* terápia közben kialakuló rezisztencia lehetséges
* Gram neg. okozta mérsékelten súlyos-súlyos infekciók

-harmadik generáció:

* levofloxacin

-negyedik generáció:

* moxifloxacin
* „légúti fluorokinolonok”
* S. pneumoniae ellen
* vegyes aerob + anaerob infekciók monoterápiájára
* felső légúti infekciók
* otthon szerzett és nosocomialis pneumonia
* chr. bronchitis acut exacerbatioja
* húgyúti és lágyrész infekciók

**15.: Makrolidok, ketolidok**

***Makrolidok***

-erythromycin 50es években penicillinallergiások alternatív gyógyszere

-elsőnek választandó volt az akkor megismert legionellosis ellen (egyéb atípusosak ellen)

-hasonló struktúrájúak a streptograminok, a ketolidok és az azalidek közé tartozó azithromycin

-macrociklikus laktongyűrű (14, 15 vagy 16 tagú)

-a hozzá kapcsolódó cukormolekulákban térnek el egymástól

-15-ös C-atomszámú származékok közül az azithromycinben C helyett N

-50S riboszómaalegységhez kötődik

-fehérjeszintézist akadályozza meg

-bacteriostaticus

-bizonyos inoculumszámig bactericidek S. pyogenes, S. pneumoniae, C. diphteriae, B. pertussis ellen

-hatásspektrum:

* számos Gram poz. és neg. ellen
* antibakteriális hatás időfüggő
* Staphylo- és streptococcusok
* pneumococcusok esetén teljes keresztrezisztencia a makrolidok között
* M. catarrhalis, H. ducrey, B. pertussis, C. diphteriae, campylobacter, H. pylori
* H. influenzae törzsek fele
* szájflóra anaerobjai, P. acnes, T. pallidum
* atípusos kórokozók: chlamydiák, M. pneumoniae, L. pneumophila, U. urealyticum
* erythromycin, roxithromycin, josamycin, spiramycin, diritromycin aktivitása azonos a kórokozókkal szemben
* clarithromycin hatékonyabb a Gram poz.-kal szemben
* azithromycin a Gram neg.-kal szemben
* spiramycin hatékony lehet toxoplasmosisban
* clarithromycin H. pylori és M. AIC ellen
* azitromycin B. burgdorferi ellen

-rezisztencia:

* Gram neg. bélbaktériumoknak természetes rezisztenciájuk van
* szerzett lehet efflux, inaktiválás, kötőhely változása
* vonatkozhat csak makrolidokra vagy más Ab csoportokra is

-erythromycin gyomorsav hatására elbomlik, az újabb szármzékok savállók

-roxithromycin felszívódása közel teljes, chlarithromycin hasznosulása 55%, azithromyciné 37%

-chlarithromycin részben metabolizálódik -> aktív 14-OH metabolit

-roxithromycin szérumszintje a legmagasabb

-azithromycin szintje sejten belül magas

-időskorban és beszűkült vesefunkció esetén lényegileg nem változik a kinetika

-májelégtelenségben kisebb adag kell

-elősegítik a fagocytált kórokozók elölését -> IC kórokozók ellen

-mellékhatások:

* atoxikus, biztonságos szerek
* hányinger, hányás, hasmenés, rossz szájíz
* egyidejű étkezéssel a panaszok csökkenthetők
* DE erythromycin felszívódása csökken
* cholestaticus hepatitis
* allergiás bőrjelenségek, eosinophilia
* fejfájás, szédülés

-erythromycin indikációi:

* alternatív szer penicillinallergia esetén
* légúti infekciók
* IC és atípusos kórokozók
* otthon szerzett felső és alsó légúti infekciók
* C. jejuni gastroenteritis
* enyhe bőr- és lágyrészinfekciók
* spec. indikáció Chlamydia urethritis, lymphogranuloma venerum, gonorrhoea, bacillaris angiomatosis

-spiramycin indikációi:

* spec. alkalmazási területe a terhességi toxoplasmosis

-clarithromycin:

* ulcus
* B típusú gastritis

-azithromycin:

* szérumból az IC térbe áramlik
* macrophagokban, granulocytákban, fibroblastokban a szérumszint több százszorosát érheti el
* ez lehetővé teszi, hogy 3 napos gyógyszerbevitellel 5-7 napos terápiás periódust biztosítsunk
* hatékonyabb Gram neg. szemben
* H. influenzae, C. trachomatis
* korai Lyme-kór
* legionellosis

-kölcsönhatások:

* erythromycin a cyp450el stabil komplexet alkot -> gátolja más gyógyszerek metabolizmusát
* gátoltak: theophyllin, carbamazepin, disopyramid, kumarin, cyclosporin, bromocriptin
* újabb makrolidok nem okoznak interakciót
* ergotamin alkaloidokkal együtt adva ergotismus alakulhat ki (ellenjavallt)

***Ketolidok***

-14 C-atomszámú makrolidok -> laktongyűrű 3-as helyén ketocsoport

-telithromycin (Magyarországon nincs forgalomban)

-50S alegységhez kötődik

-proteinszintézis gátlója

-10-20x erősebb a makrolidoknál

-hatékony a makrolidrezisztens törzsekre is

-baktericid

-antibakteriális hatás koncentrációfüggő

-postantibiotikus hatás 1-8 óra

-antibakteriális spektrum megegyezik a makrolidokéval + makrolidrezisztens törzsek

-bélből jó felszívódás

-biológiai hasznosulás 57%

-étkezés nem befolyásolja

-nagy szöveti koncentrációt ér el

-macrophagokban, granulocytákban kumulálódik

-70% metabolizálódik, székletben és vizeletben változatlan formában ürül

-eliminációs felezési idő 9-10 óra

-beszűkült vese és károsodott májfunkció esetén valamelyest nő, de nem kumulálódik

-MHok:

* hasmenés, hányinger enyhe
* súlyos májkárosító hatás előfordulhat

-interakciók:

* ketoconazol és itraconazol szérumszintjét emeli
* megemeli a cisaprid, simvastatin és midazolam szérumkoncentrációját

-otthon szerzett, nem komplikált felső-alsó légúti infekciók

-macrolidrezisztens S. pneumoniae, S. pyogenes

-közösségben szerzett pneumoniák

-chr. bronchitis acut exacerbatioja

**16.: Linkózamidok, streptograminok, oxazolidinonok**

***Linkózamidok***

-szűk spektrum

-körülírt indikáció

-lincomycin: S. lincolensis tenyészetéből

-clindamycin: lincomycines továbbfejlesztett, félszintetikus származéka

-hatékonyabb, kevesebb MH -> ma már csak utóbbit használjuk

-1 AS + egy 8 C-atomos S-tartalmú cukormolekula

-fehérjeszintézis gátlója 50Sen

-bakteriosztatikus

-fokozza a baktériumok opszonizációját

-Staphylococcusok, Streptococcusok, Clostridiumok toxintermelését gátolja

-makrolidek közel hasonlóan hatnak -> interferálhatnak, így együttadás nem javasolt

-rezisztencia: kötőhely változása

-keresztrezisztencia makrolidokkal

-Bacteroides elleni rezisztencia plazmidon kódolt

-hatásspektrum:

* Gram poz. aerobok
* Gram poz. és neg. anaerobok
* Staphylococcusokkal szemben jó, de nő a rezisztencia
* klinikumban leginkább clostridiumok, streptococcusok
* actinomyces, bacteroides, prevotella, porphyromonas, fusobacterium, gardnerella
* C. trachomatis, P. falciparum, T. gondii, P. jirovecii

-per os jó felszívódás, étkezés nem befolyásolja

-IC feldúsul macrophagokban, FVS-ekben

-liquorba alig jut be

-csontokban hatékony szint

-placentán átjut

-kiürülési féléletidő 3 óra

-májban demetilálódik, szulfoxiddá alakul -> nem aktívak

-vizeletben nagyobb részt inaktív metabolitként ürül

-előrehaladott májbetegségben a dózisát csökkenteni kell

-MHok:

* morbilliform rash
* erythema multiforme
* exanthemák
* neutropaenia, agranulocytosis
* májfunkciós értékek emelkedése -> kolorimetriás módszerrel való interferálás eredménye!
* neuromuscularis transzmissziót gátolhatja
* iv adáskor phlebitis
* hasmenés, pseudomembranosus colitis

-indikáció:

* chr. alsó és felső légúti infekciók
* odontogen infekciók
* polimikrobás hasi infekciók
* bőr- és lágyrész infekciók + Gram neg.-re ható Ab
* osteomyelitis
* toxoplasma-chorioretinitis

***Streptograminok***

-természetes ciklikus peptidek

-2 szerkezetében eltérő molekulacsoport: pristinamycin IIA és IA

-tisztított, vízoldékony származéka a quinupristin és a dalfopristin

-fix kombináció

-rezisztens Gram poz.-okra jól hat

-hatásspektrum:

* egymás hatását fokozva bactericid számos Gram poz. ellen
* MRSA
* penicillin rezisztens S. pneumoniae
* vancomycin rezisztens E. faecium (VRE-re, E. faecalisra NEM!)

-csak iv.

-macrophagokban kumulálódik

-IC koncentráció a szérumszint 30-50x-ese

-fehérjekötődés 90%

-nem jut be a KIRbe

-májban metabolizálódik

-80%ban epével ürülnek

-felezési idő: quinupristin esetén 3, dalfopristin esetén 1 óra

-MHok:

* ritkán phlebitis
* arthralgia
* myalgia
* phlebitis miatt centrál vénás kanülön érdemes adni

-VE-ben változatlan dozírozás

-gátolhatnak CYP450en

-klinikumban vancomycin rezisztenciában használjuk

***Oxazolidinonok***

-linezolid

-fehérjeszintézis gátló

-tRNS kötődését akadályozza meg a riboszómához

-30 és 50S alegység 23S helyéhez kötődve gátolja a 70S képződését

-hatásspektrum:

* Gram poz. aerob és anaerob pálcák, coccusok
* P. multocida
* hatása független más AB-al szemben mutatott rezisztenciától
* időfüggő antibakteriális hatás
* streptococcusokkal szemben baktericid
* entero- és staphylococcusokkal szemben bakteriosztatikus
* MSSA, MRSA, VRSA, MSSE, MRSE, S. pneumoniae, enterococcusok, VRE, C. perfringens, peptostreptococcusok
* rezisztencia csak enterococcusok között, csekély mértékben

-per os és iv

-béltraktusból jól felszívódik

-eliminációs felezési idő 5 óra

-sejtekben a széruméval azonos koncentráció

-liquorban szérumszint 70%a

-30% metabolizálódik (inaktív)

-széklettel és vizelettel ürül

-életkor, vese-, májfunkció beszűkülése nem befolyásolja

-MHok:

* fejfájás
* hányinger, hányás
* candidiasis
* igen ritkán CSV-károsodás

-interakciók:

* tiramin -> nem szelektív, reverzibilis MAO-gátló!

-szűk spektrum -> célzott terápia

-VRSA, VRSE, VRE

**17.: Fuzidinsav, glikopeptidek, bacitracin, rifaximin**

***Fuzidinsav***

-Fusidium coccineum fermentációs produktuma

-hatékony a legtöbb Gram poz. ellen

-Staphylococcus ellenes hatása független más rezisztenciáktól

-penicillinekkel szinergista

-kombinációval megelőzhető a fusidinsav ellenes rezisztencia kialakulása

-Corynebacterium spp.

-per os, parenteralisan

-per os 90%ban felszívódik

-plazmafehérje kötése 97%

-liquorba nem jut be

-teljes mértékben metabolizálódik

-glukuronid formájában választódik ki az epével

-lassan ürül, felezési ideje 9 óra

-MHok: ritkán hányinger, hányás, májfunkcióromlás, icterus

-célzott terápia Staphylococcus infekcióban

-indikáció:

* súlyos Staphylococcus infekciók (csont és izület főleg)
* MRSA-endocarditis
* Corynebacterium endocarditis

***Glikopeptidek***

-vancomycin, teikoplanin

-bonyolult szerkezetű, nagy glikoprotein molekulák

-glikopeptid szintézis gátlása -> sejtfal szintézisének gátlása

-hatás elsősorban időfüggő

-baktericid MSSA, MRSA, MSSE, MRSE esetén

-hatnak a diphteroidokra, C. jeikeumra, streptococcusokra

-enterococcusok ellen bakteriosztatikus

-clostridiumok, proprionibacteriumok, B. anthracis, L. monocytogenes

-ainoglikozidokkal szinergista

-rezisztencia viszonylag ritka

-alapja a sejtfalat alkotó egyik AS megváltozása (gén valószínűleg plazmidmediált)

-teicoplanin hatása Staphylococcusra gyengébb, Enterococcusra erősebb

-Vancomycin kinetikája:

* béltraktusból nem szívódik fel
* im szövetizgató
* iv adagoljuk
* eloszlási tere nagy
* behatol a peritonealis, pleuralis, synovialis folyadékba
* epébe minimális mennyiség kerül
* csak meningitis esetén kerül be a liquorba
* vesén át ürül, felezési idő 6 óra
* VEben hosszabb, nem dialysálható
* monitorozás jelentősen beszűkült vagy változó vesefunkcióban, tartós terápia esetén, aminoglikoziddal vagy amphotericinnel kombinálva, idős betegben, acut CV elégtelenségben
* pseudomembranosus colitisben per os

-Teicoplanin:

* iv és im
* 90-95%ban kötődik szérumfehérjékhez
* felezési idő 40-70 óra
* vesén át ürül
* VEben adag csökkentendő

-MHok:

* kevés MH
* **Red-man syndroma**: direkt hisztaminfelszabadulás hatása
* felső testfélre terjedő flush
* tensioesés
* lassú beadás esetén nem lép fel
* **nephrotoxicitás:**
* tipikus kép idős beteg, aminoglikoziddal is kezelve, tartósan adagolva, nagy szérum vancomycin koncentrációval, acut CV elégtelenséggel
* **egyéb**: nagyon ritka
* ototoxicitás, neutropaenia, thrombocytopaenia
* teicoplanin esetén extrém ritka a MH

-indikáció:

* MRSA, MRSE
* ampicillin rezisztens Enterococcus (+ gentamicin)
* S. pneumoniae meningitis
* pseudomembranosus colitis relapsus
* perioperativ prophylaxis ha MRSAval, MRSEvel kell számolni
* teicoplanin: ha a vancomycin toxicitása hátrányos a betegnek

***Bacitracin***

-ciklikus polipeptid

-peptidoglikán szintézist gátolja Gram poz.-ban és neg.-ben

-széles spektrum

-főleg localis bőrfertőzésekben használjuk

-szemfertőzésekben

-sebfertőzések prophylaxisában

-nephrotoxicitása miatt nem alkalmazzuk szisztémásan

-leginkább Staphylo- és Streptococcusok ellen használatos

***Rifaximin***

-rifampicin derivátuma

-nem felszívódó antibiotikum

-számos Gram poz. és Gram neg. ellen hatásos

-bélből nem szívódik fel

-béltartalomban extrém nagy koncentrációt ér el

-Pseudomonas, Acinetobacter és Bacteroidessel szemben gyenge hatás

-sem plazmában, sem epében nem mutatható ki, vizelettel nem ürül

-MHok nem lépnek fel

-ritkán urticaria szerű bőrreakció

-GI infekciók kezelésére

-indikáció:

* hepaticus encephalopathia
* elektív colorectalis műtétek perioperatív prophylaxisa

**18.: Metronidazol. Húgyúti fertőtlenítők, foszfomycin.**

***Húgyúti fertőtlenítők***

-lsd.: 1. tétel

***Metronidazol***

-imidazolvegyület

-trichomoniasis, giardiasis, amoebiasis ellen hatásos

-bactericid anaerobokra (csak a stricht anaerobokban van a megfelelő redukciós folyamat jelen)

-imidazolok: metronidazol és tinidazol

-mikroorganizmusba passzív diffúzióval kerül be

-IC redukálódik -> citotoxikus metabolitok a DNS-t károsítják -> baktérium elpusztul

-hatásspektrum:

* Gram neg. obligát anaerobok
* B. fragilis
* Prevotella, Fusobacterium
* anaerob Gram poz. coccusok és pálcák lehetnek rezisztensek
* H. pylori, C. foetus, G. vaginalis
* protozoonok

-per os gyors és teljes felszívódás

-hüvelykúpból nincs szisztémás felszívódás

-kiürülési félidő 7 óra

-rendszeres adáskor kumulálódik

-terápiás szintek az egész szervezetben

-agytályogban is kellő koncentráció

-aktív metabolitok az eukaryotában is

-vizeletben, székletben kimutathó

-VE nem befolyásolja

-dialysissel eltávolítható

-májelégtelenségben féléletidő nő, adagcsökkentés ajánlott, főleg szimultán máj- és VE-ben

-tinidazol lassabban ürül, felezési ideje 13 óra -> napi egyszeri adagolás

-MHok:

* szédülékenység
* hányinger
* disulfiraminhoz hasonló alkoholintolerancia: alkoholfogyasztáskor kipirulás, palpitatioérzés, hányinger, hányás, ájulásérzés
* ritkán perifériás neuropathia, izomgörcsök, encephalopathia, cerebellaris zavar
* terhes nőnek ne adjuk

-interakciók:

* gátolja a máj gyógyszermetabolizáló enzimjeit
* más gyógyszerek metabolizmusát csökkenti -> gyógyszerhatást fokozza
* warfarin, diphenylhidantoin

-többnyire kombinációban alkalmazzuk cefalosporinnal, aminoglikoziddal, fluorokinolonnal

-secunder peritonitisben, pseudomembranosus colitisben elsőnek választandó

-szisztémás fertőzésekkel szemben per os és parenteralisan is hatékony

-elektív intraabdominalis műtétek perioperativ prophylaxisában

-Crohn-betegségben, amoebás tályogban, giardiasisban, trichomoniasisban, G. vaginalis infekcióban

***Foszfomycin***

-fosfomycin trometalol

-csak húgyúti infekciók kezelésére

-Gram poz. és neg. ellen is

-hatásspektrum:

* E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus
* S. aureus, koag. neg. staphylococcusok

-korai lépésben gátolja a baktériumsejtfal szintézisét

-jól szívódik fel a béltraktusból

-igen nagy koncentráció a vieletben

-egyszeri dózis beadása után 48 órán át antibakteriáis hatása van

-VEben nem adható

-MH: enyhe GI panaszok

-húgyúti infekciók kezelésére alkalmas egyszeri dózisban (nem komplikált húgyúti infekciók)

**A receptírás szabályai**

**Az orvosi vény**

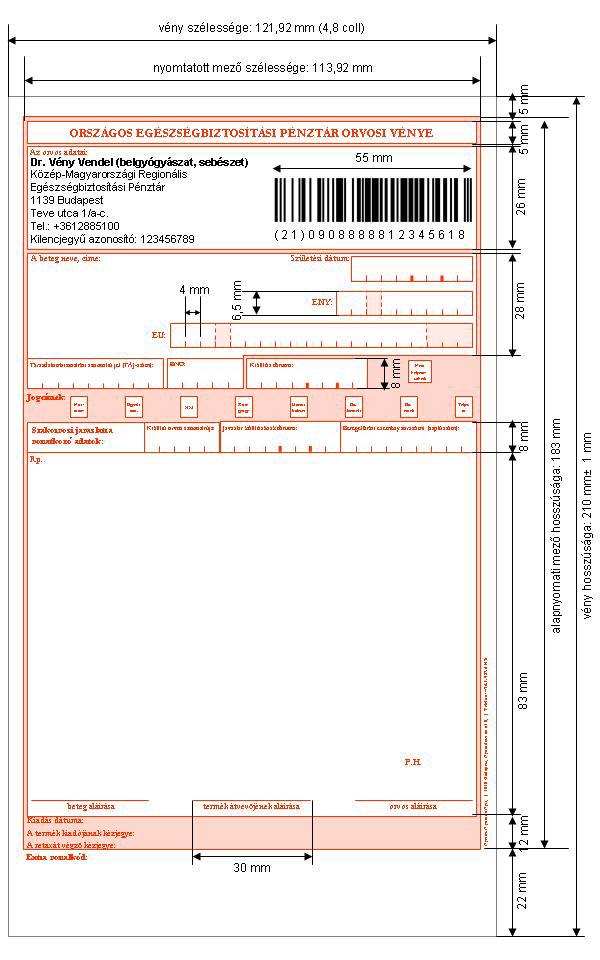
A recept (vény) az orvos előírása, mellyel a gyógyszeres terápia vagy betegség megelőzése céljából gyógyszert, ill. gyógykezeléshez szükséges sebészeti kötözőszert, esetleg gyógyászati segédeszközt rendel.

**Gyógyszerrendelési formák**

* **Formula magistralis** – Az orvos tételesen felsorolja a gyógyszer valamennyi alkotórészét és mennyiségét.
  + Diszpenzált forma: az egy adag mennyiségét tünteti fel és jelöli, hogy hány adagra lesz szükség **Dentur tales doses N°**
  + Dividált forma a teljes mennyiséget írja fel, és jelzi, hogy hány adagra osztandó **Divide in doses aequales N°**
* **Formula normalis** – FoNo VII-ben hivatalos készítmények (pl. Linimentum scabicidi, Ung. Cum aetheroleum pro parvulo)
* **Formula originalis** – törzskönyvezett gyári gyógyszerkészítmények (pl. Algopyrin)
* **Formula nosocomialis** – zárt forgalmú gyógyszertár és fekvőbeteg-intézmény orvosai között
  + használt. Magisztrális készítményt nem tételesen sorol fel, hanem „szerzői néven” (pl. OTKI popsikenőcs)

**A vény alaki kellékei**

* **Inscriptio**: a vény fejléce (orvos adatai, beteg adatai, dátum, jogcímek, BNO!,naplószám, sz.jav.pecsétsz., jav.ideje)‏
* **Signatura**: használati utasítás (magyarul)
* **Subscriptio**: az orvos aláírása, pecsétje
* **Adscriptio**: a gyógyszerész feljegyzései



**Jogcímek**

* **NORMATÍV** **(régen Általános):** nincs kiemelt támogatás
* **HM**: honvédelmi kötelezettség alapján térítésmentesen
* **KÖZGYÓGY**: közgyógyellátási igazolvánnyal rendelkezők számára térítésmentesen
* **ÜZEMI BALESET**: üzemi balesetben, foglalkozási megbetegedésben szenvedők számára 100%-os TB támogatással
* **EÜ. KIEMELT (régen EÜ rend.)**: az ún. egészségügyi rendelkezésre indikációhoz kötötten 100%-os TB támogatással (dobozdíj fizetendő, 300 Ft)
* **EÜ. EMELT (régen EÜ tér.köt.)**: az ún. egészségügyi rendelkezésre indikációhoz kötötten különböző %-os TB támogatással
* **TELJES ÁR**: pl.: nem biztosított személy részére, nem gyógy.célra
* **KÖZGYÓGY. + EÜ. EMELT**:
* **EGYEDI TÁMOGATÁS**

**A vénynek tartalmaznia kell**

* orvos neve, munkahelyének címe és telefonszáma, kilencjegyű azonosító szám (korábbi ágazati azonosítási kód)
* rendelés kelte
* beteg neve, címe, születési év (12 év alattinál hónap is), közgyógy-igazolvány száma
* Támogatással történő rendelésnél: BNO-kód, TAJ szám
* gyógyszer neve (kivéve magi), formája, hatáserőssége (ha többféle van), összmennyisége ( doboz, darab, ampulla ) latin nyelven, római számmal
* egyértelmű utasítás a gyógyszer adagolására, alkalmazásának módjára és gyakoriságára (pl.: utasítás szerint nem alkalmazható!; nem kell, ha „az orvos kezéhez” rendeli, „szükség esetén” – max. napi adag feltüntetése!)‏
* orvos aláírása, bélyegzőjének olvasható lenyomata
* ha orvosi táska részére rendel → „orvosi táska részére”, „pro me” v. „suo nomine”, ha indikáción túl rendel → „off label”
* ha „pro familia” rendel → orvos neve, lakcíme, telefonszáma + „pro familia”
* magánpraxis esetén engedély száma is kell

**A gyógyszer rendelése**

* egy vényen egyféle gyógyszer rendelhető
* helyettesíthetőség letiltása a beteggel egyeztetendő!!! (orvos feladata)‏
* adagtúllépés (erős hatású, belsőleges szernél) megerősítése: felkiáltójel + aláírás + bélyegző
* rendelt gyógyszer mennyisége
  + elég legyen a következő vizsgálatig
  + egy vényen max. **90 napra (külön jelölni kell!)**
  + krónikus alkalmazás esetén
* max. 3 havi mennyiséget (naplószám szükséges)
* az orvos a beteg nyilvántartásában rögzíti a tényt, és hogy meddig látta el
  + Kivételesen, betegellátási érdekből max. 1 évi (a beteg nyilvántartásában indok feltüntetése (pl. külföldi utazás miatt) + az időtartam a vény hátoldalára való rávezetése)‏

**A gyógyszer kiadása**

* egy vényre csak egyféle gyógyszer adható ki
* vényköteles csak megfelelő vényre adható ki
* nem adható ki
  + ha az orvos az adatokat nem a rendeletben foglaltak szerint adta meg
  + ha az eszközölt javítást nem erősítette meg
  + ha az adagolást nem egyértelműen tüntette fel (az utasítás szerint nem megengedett )

**Magisztrális vényírás**

* Szisztémás készítmények (egyszeri dózis jelentősége, napi dózis mennyisége)
  + Osztatlan por
  + Osztott por
  + Kúp
  + Kanalas orvosság
  + Belsőleges csepp
* Külsőleges készítmények
  + Szemcsepp, orrcsepp
  + Oldat, kenőcs
  + Hüvelykúp, hüvelygolyó