

Gyógyszertan

7. Az élő kórokozókra ható szerek

Szerzők:

Brassai Attila

Dóczi K. Zoltán

Bán Erika-Gyöngyi

2012

Az élő kórokozókra ható szerek	1
Antibakteriális szerek.....	3
Az antimikróbás kezelés alapelvei	3
Betalaktámok	6
Penicillinek	6
Cefalosporinok	9
Carbapenemek.....	10
Monobaktámok.....	11
Glikopeptidek.....	12
Makrolidek, Streptograminok, Ketolidok	12
1. Makrolidek	12
2. Streptograminok	14
3. Ketolidok	14
Linkosamidok	14
Aminoglikozidok.....	15
Tetraciklinek.....	18
Kloramfenikol.....	19
Imidazolok.....	20
Kinolonok, fluorokinolonok.....	20
Szulfonamidok és cotrimoxazol	23
Antituberkulotikumok.....	24
A. Antibiotikumok	25
B. Kemoterápiás szerek.....	25
Egyéb szerkezetű baktériumellenes szerek	26
Virusellenes szerek.....	40
I. Herpes simplex vírus (HSV) és varicella zooster vírus (VZV) ellenes szerek	40
II. Antiretrovirális gyógyszerek	42
Gomba ellenes szerek	48
Szisztémás antimikotikumok.....	50
Szisztémás antimikotikumok: muco-cután infekciók kezelésére	53
Egyéb, főként helyi hatású szerek.....	56
Protozoon ellenes szerek	57
Malaria ellenes szerek	58
Amoeba ellenes hatóanyagok.....	66

Az élő kórokozókra ható szereket négy csoportra oszthatjuk:

Antibakteriális szerek

Vírusellenes szerek

Gombaellenes szerek

Parazitaellenes szerek

Antibakteriális szerek

A fertőző betegségek számítottak az emberiség történetében (kivéve a közelmúltat) az egyes számú haláloknak, valószínűleg több ember halálát okozták a történelem során, mint az összes többi betegség együttvéve. Az antibiotikumok és más élő kórokozókra ható szerek megjelenésével az orvostudomány egy kiemelkedően fontos és hatékony gyógyszercsoporthoz jutott, amelyekkel messzemenően befolyásoljuk az emberi és földi élet nélkülözhetetlen és integráns részét képviselő mikróbák világát.

Bár gyakran az összes antibakteriális szert gyűjtőfogalomként antibiotikumnak mondjuk, az antibakteriális szerek tudományos szempontból két nagy csoportra oszthatók: antibiotikumokra és antibakteriális kemoterápiás szerekre (ezek nem tévesztendőek össze a citosztatikus kemoterapeutikumokkal).

Az első tudományosan alkalmazott antibakteriális terápiának Ehrlich felfedezését, a szifilisz kezelésére alkalmas **salvarsant** tekinthetjük (1909). Domagk 1935-ben írta le az első **szulfonamidot**. Fleming 1929-ben fedezte fel az első igazi antibiotikum, a **penicillin** Staphylococcus-ellenes hatását. Florey és Chain kísérletei után került ezen szer gyógyszerként alkalmazásra a második világháború alatt és ugyanekkor (1944) fedezte fel Waksman a streptomocint. Eredményeik fontosságát jelzi, hogy mindnyájan Nobel díjjal kaptak. Következett a kloramphenicol (1947), tetraciklinek (1948-50), eritromicin (1952), vankomicin (1956), rifampicin (1961) és a gentamicin (1963) felfedezése — hogy csak a legfontosabbakat említsük. Ezek a felfedezések jórészt szorgalmas szűrő-kutatás, talajminták screenelésének eredményei voltak, majd — mint más gyógyszercsoportok területén — a *szerkezet-hatás összefüggéseinek megismerésével* bekövetkezett a kutatás újabb, magas szintű fejezete: céltudatos kémiai módosításokkal a természetes vegyületek jobb hatású, ún. *félszintetikus származékainak* előállítása.

Az antimikróbás kezelés alapelvei

Az antimikróbás szerek hatásának alapja a szelektív toxicitás, ami a humán sejtek és a mikróbák struktúrájában, anyagcseréjében lévő különbséget használja ki: az antimikróbás szer toxikus a kórokozóra és nem, vagy alig ártalmas a gazdaszervezetre, az emberre. Ez olyan módon lehetséges, hogy az antibiotikumok hatásukat a mikroorganizmusnak

-vagy olyan alkotórészére fejtik ki, amely az emberi sejtben nincs (pl. a merev sejtfal),

-vagy olyan életfolyamatát gátolja, amely az emlősszervezetben másképp megy végbe (nukleinsavsintézis, fehérjeszintézis stb.).

Az antimikróbás kezelés egyedülálló jellegű, mivel oki kezelést jelent. Az antimikróbás kezelés megválasztásakor ugyanakkor a farmakológiai tulajdonságok mellett számos más tényezőt is figyelembe kell venni.

Az antimikróbás szerek alkalmazhatóak: célzottan, empirikusan vagy profilaktikusan.

Céltzott kezelés: csak a kórokozó meghatározása után lehetséges (leoltás, tenyésztés, antibiogramm). Ez minden szempontból *a leghatékonyabb*, ezért (természetesen a körülmények figyelembevételeivel) mindig erre kell törekenni

Empirikus kezelés: a kórokozó izolálása előtt megkezdett kezelést jelenti. Szükséges minden olyan esetben, amikor a beteg állapota nem engedi meg a várakozást, illetve, ha a fertőzés lokalizációja nem teszi lehetővé

a mintavételt. Ilyen esetben is *a fertőzés kórokozóját igyekezni kell megjósolni*, a fertőzés helyének, tünettanának alapján, vagyis nem általában infekciót kezelünk, hanem a konkrét esetet, célzott kezelést valószínűsítve.

Profilaktikus kezelés: a javallatai igen jól meghatározottak, figyelembe kell venni a profilaxis okát és lokalizációját. Profilaktikus alkalmazás szükséges:

- perioperatív időszakban

traumák után: tetanogén seb, koponya sérülés, szeptikus abortusz, bélperforáció

fertőzés rizikó: fistula, eso-bronchiális fistula, vese-, epekő pangással

szenzibilizáció: poszt-streptococcus szindróma

prevenció fertőző kontaktus előtt: vastagbél műtét, fogászat, invazív vizsgáló módszerek

krónikus betegek, immun-deprimáltak esetében elsődleges prevenció vagy másodlagos prevenció jön szóba.

A hatékonyság alapfeltételei:

-az antibiotikum legyen hatékony a kórokozóra

-kellően magas koncentrációban jusson el az infekció helyére

A kórokozó érzékenysége klinikai szempontból nem abszolút érték, az infekció kimenetelét az infekció helyén elért antibiotikum koncentráció és a MIC (minimális gátló koncentráció) érték viszonya határozza meg.

Az elmúlt évek vizsgálatai alapján már tudjuk, hogy a különböző antibiotikum-csoportok antibakteriális hatása, a baktériumölés intenzitása, tartóssága jelentősen különbözik egymástól. Az antibiotikum farmakodinámiás tulajdonságait a következő paraméterekkel, illetve ezek egymáshoz való viszonyával jellemezhetjük:

1. C_{max}/MIC : az antibiotikum csúcskoncentrációjának és a baktérium MIC-ének hányadosa. Ha az antibiotikum hatása attól függ, hogy a szérum csúcskoncentráció hányszorosan haladja meg a MIC-t, az antibakteriális hatást koncentráció-függőnek nevezzük. Ilyen antibiotikumok az aminoglikozidok.

2. AUC/MIC (AUC): az antibakteriális hatás az antibiotikum szérumkoncentráció és az időtengely által bezárt terület (görbe alatti terület - AUC) és a baktérium MIC-ének hányadosa. Az antibiotikum baktériumölő hatása elsősorban a csúcskoncentrációtól függ, de a rezisztens mutánsok szelektálódásának megelőzéséhez szükség van a MIC-t tartósan meghaladó antibiotikum-szintre. E csoportba sorolhatók a fluorokinolonok.

3. $T > MIC$: Az antibiotikum hatása attól függ, hogy az antibiotikum szérumszintje az adagolási időközön belül mennyire tartósan haladja meg a baktérium MIC-ét. A megfelelő hatáshoz szükséges minimális időtartam a dozírozási időköz százalékában kifejezve 40-60%. Ezen antibiotikumok hatása idő-függő, ide tartoznak a béta-laktámok, glikopeptidek, makrolidek.

Ami az antibiotikumik *hatásmechanizmusát* illeti, ez minden csoportra külön jellemző, de alapvetően az antimikrobás szerek egy része gátolja a kórokozók szaporodását (bakteriosztatikus szerek), más részük viszont meg is öli a kórokozókat (baktericid szerek). Utóbbiakat súlyosabb fertőzésekben vagy csökkent immunitású pácienseknek adjuk.

Az antibiotikumok *különböző antimikrobás spektrummal rendelkeznek*, nincs olyan antibiotikum, ami az összes lehetséges kórokozóval szemben hatékony lenne. Tradicionálisan *keskeny* és *széles* spektrumú antibiotikumokat különböztetünk meg. Bár a megkülönböztetés kritériumának nincs elfogadott definíciója, keskeny spektrumú antibiotikumról akkor beszélünk, ha az antibiotikum csak egy vagy két kórokozó csoportra hat (pl. vancomycin Gram-pozitívok ellen), széles spektrumúról akkor, ha az antibiotikum több kórokozócsoporthal szemben hatékony (pl. a carbapenemek jók Gram-pozitívok, Gram-negatívok és anaerobok ellen is). Célzott terápia során a lehető legszűkebb spektrumú antibiotikumot célszerű választani, empirikus terápiában, különösen súlyos, életveszélyes infekciókban vagy ismert multimikrobás kórképekben a szélesspektrumú antibiotikum alkalmazása az előnyösebb. (1. táblázat, 2. táblázat).

Az antibiotikumok eredeti hatásspektruma a kórokozó rezisztenciájának kialakulása miatt idővel szűkülhet. A baktériumok bizonyos antibiotikumokkal szemben soha nem voltak érzékenyek, ezt nevezzük *természetes*

rezisztenciának (pl. a *Pseudomonas aeruginosa* a G-penicillinnel szemben). Az antibiotikumokkal szemben kialakuló *másodlagos* vagy *szerezett rezisztencia* az antibiotikum hatékonyságát, klinikai értékét messzemenően csökkenti.

Ezen rezisztencia kialakulásának több mechanizmusa ismert:

A baktérium az antibiotikumot lebontó enzimet kezd termelni (pl. egyes staphylococcusok a penicillint lebontó penicillinázt).

A rezisztens mutánsok kiválasztódnak és elszaporodnak az antibiotikumok által elpusztított érzékeny egyedek rovására.

A baktériumok átadják egymásnak a rezisztencia faktort (plazmid transzfer).

Egyes baktériumok megváltoztatják bizonyos külső sejtfaali strukturáikat, hogy az antibiotikum ne ismerje fel, vagy ne tudjon áthatolni.

Miután a rezisztencia mértéke földrajzi régióként, kórházi osztályonként és időben is változik, az aktuális rezisztencia helyzet ismerete nélkül az adekvát empirikus antibiotikum választás lehetetlen. A rezisztencia kialakulásának a veszélye miatt nagyon fontos a racionális antibiotikum felhasználás, a már kifejűdött rezisztenciák többsége egyértelműen a múltbeli, indokolatlan, nyakló nélküli antibiotikum alkalmazásnak tudható be. Az antibiotikumok nem lázcsillapítók !

Alapvető szempont az antibiotikum választásnál az is, hogy az adott molekula milyen mértékben jut el az infekció helyére, amit leginkább a szer szöveti penetrációs képessége határoz meg. Így a vízdékony vegyületek (pl. aminoglikozidok) az intracelluláris térbe alig jutnak be, a zsírdékonyabbak penetrációja viszont jobb. Fontos tudni, hogy *a vér-agy gáton csak néhány antibiotikum képes átjutni*, és a liquorban kellő koncentrációt elérni. Meningitiszek és encefalitiszek kezelésére csak ezek alkalmasak.

Az antibiotikumok szöveti penetrációs képességét a gyakorló orvosnak ismernie kell, mert hiába érzékeny in vitro a kimutatott kórokozó egy sor antibiotikumra, ha közülük – kinetikai tulajdonságai miatt – csak egy alkalmas az adott anatómiai régióban zajló infekció kezelésére.

Bár s szelektív toxicitás fogalmához tartozik, hogy az antibiotikum ártalmatlan legyen a gazdaszervezetre; mellékhatása és toxicitása minden antibiotikumnak van. Ezen mellékhatások a különböző csoportok és szerek esetében más és más jellegűek, de pl. a *diszbakteriózis* szinte mindegyik antibiotikum után kialakulhat (bár a széles spektrumúak és az orálisan bevitték esetében gyakoribb). Hasonlóképpen gyakori az *allergia*, lévén sok antibiotikum szerves eredetű (gombák termelte). Erős, nagy adagban bevitt baktericid szer esetén számítani lehet *hirtelen nagyszámú baktérium pusztulására*, és így nagy mennyiségű endotoxinnak a gyors kijutására, ami igen súlyos klinikai állapotot eredményezhet. *Terhességben* biztonságosan a béta-laktámok (pl. penicillinek, kefalosporinok) és a makrolidok javallhatók.

Fontos szempontok még a megfelelő antibiotikum kiválasztásánál a beteg várható *compliance-a* és a kezelés *költsége* (mindkettőt nagymértékben befolyásolja a kezelés várható *időtartama* is).

Az antibiotikumokat nem csak monoterápia formájában alkalmazzuk, hanem *gyakran társítjuk is őket*. Jelenlegi gyógyszerkincsünk mellett antibiotikum- kombináció adása akkor indokolt, ha:

1. *szinergista hatás* miatt nagyobb klinikai hatékonyságot tudunk biztosítani (pl. a *Pseudomonas aeruginosa* ellen a béta-laktámok és aminoglikozidok szinergista hatásúak).
2. az antimikróbás *spektrumot szélesíteni akarjuk* (ez a leggyakoribb ok).
3. *várható a rezisztencia kialakulása*, így biztonságból többfelől adunk (pl. TBC krónikus kezelése).

Az antibiotikum-kombinációnak előnyei mellett vannak *hátrányai* is (több a lehetőség mellékhatások kialakulására, több antibiotikum ellen keletkezik rezisztencia, nagyobb a költség). Ezért alapelv, hogy csak *indokolt kombinációkat szabad alkalmazni*. Nem társítható bakteriosztatikus és baktericid szer (kivéve Penicillin+Cloramfenicol alternálva 24 órában, agytályog esetén), és azonos családból származó szerek nem társítandók.

Az antibiotikus terápia *sikertelenség leggyakoribb okai*:

-a beteg lázát nem bakteriális infekció okozza (hanem vírus, vagy a láz autoimmun betegség vagy malignus folyamat következménye). Ilyenkor természetesen csak látszólagos sikertelenségről van szó.

-az antibiotikum nem hat a kórokozóra annak természetes vagy szerzett rezisztenciája miatt. Ennek nagy a veszélye az empirikus terápiában, de előfordul „célzott” terápia során is, ha a laboratóriumban kitenyészett baktérium nem a valódi kórokozó, hanem csak kontamináns vagy kolonizáló törzs.

-a kezdetben érzékeny kórokozó a terápia folyamán rezisztenssé vált az alkalmazott antibiotikumra;

-kórokozó váltás történt;

-az antibiotikum nem ér el megfelelően magas koncentrációt az infekció helyén, aminek oka lehet, hogy az antibiotikum penetrációja rossz az adott infekciós területre, vagy aluldozírozzuk, vagy a két ok együtt;

-nagyobb abscessus, obstrukcióhoz kapcsolódó infekció csak ritkán gyógyul sebészi vagy eszközös beavatkozás nélkül. Ilyen esetekben az antibiotikum terápia csak kiegészíti a kezelést.

-idegentest felületén megtapadó baktériumokkal szemben az antibiotikum hatása jelentősen csökkent, csak kivételes esetben tudjuk a kórokozót eradikálni;

-a beteg súlyos alapbetegsége, kora, csökkent immunitása miatt az adekvát antibiotikum terápia sem tudja meggyógyítani az infekciót.

Betalaktámok

1. ÁLTALÁNOS JELLEMZŐK: Ezen antibiotikumok szerkezetében *béta-laktám gyűrű* (antibakteriális hatásuk ezen gyűrű integritásához kötött) található, és a *baktériumsejtfal peptidoglikán vázának a felépítését gátolják* több támadásponton keresztül, így a baktériumfal szintézise megszakad (*baktericid hatás*). A béta-laktámok csak azokra a kórokozókra hatnak, amelyek osztódásukkor aktív peptidoglikán-szintézist folytatnak. A nem szaporodó mikroorganizmusok, illetve a sejtfal nélküliek (L-forma) ellenállhatnak a kezelésnek. A Gram-pozitív baktériumok peptidoglikája hozzáférhetőbb a béta-laktámok számára, a Gram-negatív baktériumok peptidoglikánját fehérjeréteg védi, ezért gyakrabban ellenállóak. A peptidoglikán sejtfallal nem rendelkező mikroorganizmusok természetesen szintén ellenállóak a betalaktámokkal szemben. Általában *rosszul penetrálnak* a humán sejtek *intracelluláris terébe*, ezért az intracelluláris patogének ellen nem vagy csak kismértékben hatnak.

Farmakodinámiás hatásuk idő-függő, a baktérium MIC-ét 2-8-szorosan meghaladó szérumszintnél magasabb antibiotikumszint már nem hoz arányosan nagyobb baktériumölő hatást.

Az évek során sok betalaktám antibiotikummal szemben alakult ki *rezisztencia*. Ennek leggyakoribb oka, hogy egyes baktériumok képesek a béta-laktám gyűrűt elhasító enzimek, *beta-laktamázok termelésére*, és az ismert beta-laktamázok száma ma már megközelíti a kétszázat. A beta-laktamáz termelést kódoló gén lehet kromoszómális, illetve extrakromoszómális DNS-sel közvetített tulajdonság is. További rezisztenciamechanizmusok a baktérium sejtfalában lévő kötőfehérjék (PBP) struktúrája megváltozása (ennek következtében a betalaktámok csak kevésbé vagy egyáltalán nem tudnak kötődni) és a sejtfalpermeabilitás csökkenése (az antibiotikum a sejtfal szerkezetének megváltozása miatt nem jut be a sejtbe).

Az ide tartozó antibiotikumok:

penicillinek

cefalosporinok,

karbapenemek,

monobaktámok.

Penicillinek

Az eredeti **G-penicillin** (gyakorlatban a Na vagy K sóját alkalmazzák) a *Penicillium notatum* anyagcsereterméke, szerkezetében betalaktám- és tiazolidin-gyűrű is van. melynek 6-os szénatomjához oldallánc kapcsolódik (a szemiszintetikus penicillineket úgy hozzák létre, hogy fermentációval az oldallánc-mentes 6-amino-penicillánsavat termelik, és ehhez csatolják a különböző oldalláncokat). A

penicillin G-t nemzetközi egységgel mérik: egy egység 0,6 mikrogram kristályos penicillin nátriumsójának specifikus penicillinaktivitását jelenti.

Hatásspektrum: A penicillin bevezetésekor a *Staphylococcus aureus* törzsek 80%-a penicillin érzékeny volt; de a széles körű penicillinhasználat során az érzékeny törzsek aránya nagyon csökkent. Ma a területi fertőzésekből kitenyészített staphylococcusok 80-90%-a, a kórházi törzsek 95-99%-a penicillin rezisztens a penicillináztermelés miatt. Ezen kórokozók penicillinázrezisztens származékokkal (meticillin, oxacillin) elpusztíthatók, de az elmúlt évtizedben világszerte jelentősen nő a meticillin/oxacillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) és meticillin/oxacillin-rezisztens *S. epidermidis* (MRSE) előfordulása. A penicillinek ma is elsőként választandó szerek a *Staphylococcus* fertőzésekben, ha bizonyított, hogy a kórokozó (még) érzékeny.

A *Streptococcus pneumoniae* és más *Streptococcus* törzsek túlnyomó többsége ma még érzékeny penicillinre. *Streptococcus* fertőzésekben a penicillinek ma is elsőként választandó szerek.

Az *E. faecalis* fejlődését mind a penicillin, mind az ampicillin gátolja, de a baktérium életben marad. A baktericid hatás kifejtéséhez a penicillint aminoglikoziddal kell együtt adni.

A Gram-negatív coccusok eredetileg igen érzékenyek voltak penicillinre, de ma már a *Neisseria gonorrhoeae* törzsek között elterjed a béta-laktamáz termelésen alapuló rezisztencia (Európában a gonococcus törzsek mintegy 20%-a penicillin rezisztens, de pl. Délkelet-Ázsiában 100%-uk az).

Az *E. coli*, *P. Mirabilis*, a *Salmonellák*, *Shigellák* ampicillin rezisztenciája földrajzi területek szerint változó, de elég gyakori ahhoz, hogy empirikus terápiára ampicillint ne alkalmazzunk. Indol-pozitív proteusok, klebsiellák, enterobacterek ampicillinre rezisztensek. A *Haemophilus influenzae* mintegy 10-15%-a béta-laktamáz termelő, aminopenicillinre rezisztens.

Az anaerob baktériumok többsége (a *clostridiumok* és a *bacteroidesek*) jó része érzékeny penicillinre, a *B. fragilis* (a hasi fertőzések legfontosabb anaerob kórokozója) viszont nem.

Lyme kórban, aktinomikozisban és leptospirozisban szintén indikált a penicillinek alkalmazása. (3. táblázat)

Farmakokinetika: Az eredeti penicillinmolekula savérzékeny, a gyomorban elbomlik, szájon át adva nem hatásos. Im. injekcióból jól felszívódik. Nagy adagokat vénásan, leginkább perfúzióban juttatunk be a szervezetbe. A penicillin a keringésből gyorsan eloszlik a szövetek extracelluláris terében; intracellulárisan minimális mennyiség mutatható ki. A központi idegrendszerbe (agy, liquor), szembe, prosztatába csak gyulladás esetén jut, és akkor is kisebb koncentrációban (ezért meningitiszbe intratekálisan kell bevinni). Az epe penicillinszintje a széruménak 5-10-szerese. A placentán a penicillin áthalad, a magzatban az anya vérszintjének mintegy 60%-át éri el, az anyatejben is megtalálható. A szervezetben a beadott penicillin egy része (30-40%-a) elbomlik, többsége a vese útján (glomeruláris szűréssel és tubuláris aktív kiválasztással) ürül. Itt az aktív penicillin koncentrációja a széruménak mintegy hússzorosa.

A G-penicillin felezési ideje kb. 40 perc, de ez az ürülését kompetitíven gátló **probeneciddel** meghosszabítható.

Újszülöttek lassabban, kisgyermekek gyorsabban ürítik a penicillineket, mint a felnőttek – ez határozza meg az adagolást e korcsoportokban.

Mellékhatások: Leggyakoribb nemkívánatos hatása az *allergia*. Ez klinikailag többféle súlyosságú lehet, a bőrkiütésektől az anafilaxiás shockig. A penicillin G-re kialakult allergia az összes többi penicillinszármazékra is vonatkozik, sőt a karbapenem csoportba tartozó imipenemre is. A cefalosporinokkal való keresztallergia valószínűsége kicsi, az eddigi adatok alapján 10% alatt van.

Az allergia miatt nagyon fontos az *anamnézis* és ennek bizonytalansága esetén a *bőrpróba* elvégzése a G-penicillin alkalmazása előtt, bár a klinikai gyakorlatban alkalmazott bőrpróba csak az IgE típusú antitestek, tehát a korai, anaphylactoid reakció lehetőségének tisztázására szolgál, a késői reakciók, urticaria stb. keletkezésének valószínűségére semmiféle információt nem ad.

Hemolitikus anémia, immunthrombocitopénia az esetek 15%-ban fordul elő. Epilepsziás roham csak (a ma már nem alkalmazott) megadózisok (napi 20 millió egység feletti) esetén jelentkezhet. Hosszabb kezelés esetén potenciálhatják az orális antikoagulánsok vérzést fokozó hatását. Magasvérnyomásosoknál nem a Na sóját használjuk.

A G-penicillin kristályos por formájában kerül forgalmazásra, ezt oldják fel injekció előtt. Adagja: 50.000-250.000 NE/kg/nap, 4-6 óránként.

A. Retard készítmények

Ezen szerek a a G-penicillintől *elhúzódó hatásidejükben különböznek*, így krónikus fertőzésekben jönnek számításba. A szifilisz kezelésére használják őket, valamint poliartthritis rheumatica és más krónikus Streptococcus-fertőzések profilaxisára vagy kezelésére.

Ilyen szer a **procain-penicillin** (az Efitard összetételében $\frac{1}{4}$ G penicillin és $\frac{3}{4}$ procain-penicillin található, 12-24 óra alatt szívódik fel, naponta egy im. adagban kell adni), a **dibenzatinpenicillin** (Moldamin, erősen kötődik a plazmafehérjékhez, így kb. 7-14 napig biztosít megfelelő szérumkoncentrációt), Extencillin (2 hetente kell adni), Tardocillin (3 hetente adják). Adagjukat szintén NE-ben fejezik ki, akárcsak az orálisan adható penicillinekét.

B. Orálisan adható penicilinek

Ilyen szer a **phenoxymetilpenicillin** vagy **V-penicillin** (Ospen). Per orális biodisponibilitásuk 50% körüli, javallataik (relatív csökent hatásereőségük miatt) felső légúti Streptococcus-fertőzésekre terjednek ki.

C. Penicillinázrezisztens penicilinek

Mivel a hagyományos penicillin-származékokra ma már a legtöbb Staphylococcus penicillináztermelő rezisztenciát hozott létre, ezért vált szükségessé ezen *Staphylococcusok* elleni penicillinek kifejlesztése. A **methicillin** (ma már nem használják) volt az első képviselő, ma ebbe a csoportba a következő szerek tartoznak: **oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin, floxacillin, nafcillin**, melyek azonban az MRSA és MRSE törzsek ellen (szintén) nem hatnak. Ezen gyógyszerek adagját már tömegmértékegységben fejezzük ki (pl. napi 4x 1g).

D. Aminopenicillinek

Az ide tartozó szerek, az **ampicillin** és az **amoxicillin széles spektrumú penicillinek**.. Jellemző rájuk, hogy szájon át is adhatók (különösen az amoxicillin szívódik fel igen jól) a szérum-fehérjékhez kevésbé kötődnek, könnyen és jól behatolnak a szövetekbe, de velük szemben is számos baktérium fejlesztett ki rezisztenciát. Hatásspektrumuk szélesebb, mint a referenciapenicilliné, főleg a *Gram negatívok* (*Bordetella pertussis*, *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*) irányába. *Enterococcus* fertőzésben elektív szerek.

Javallataik: alsó és felső légúti fertőzések, sinuzitisz, otitisz, húgyúti infekciók, epefertőzések, salmonellózis, meningitisz (főleg az amoxicillin), pertussis, listriózis. Adagjukat szintén tömegmértékegységben fejezzük ki.

Mivel penicillinázérzékenyek, gyakran már gyárilag betalaktamázgátlóval kombináljuk őket. Ilyen szerek a **sulbaktam** (ezt társítják ampicillinnel, ilyen készítmény pl. az Unasyn) és a **klavulánsav**. Utóbbinak amoxicillinnel történő kombinációja (leggyakrabban 125+500 mg-os adagban) Augmentin vagy Amoxiclav néven elterjedt gyógyszer.

E. Egyéb széles spektrumú penicillinek

A **carbenicillin** a carboxipenicillinek csoportjába tartozik. Erősen allergizáló gyógyszer (ezért ma már ritkán használják), de hatásspektruma kiterjed egyes olyan kórokozókra is, amelyekre a hagyományos penicillinek nem hatnak. Jellemzősége, hogy a vizeletben jól bekonzentrálódik, ezért egyik fő javallata húgyúti infekciók kezelése. Csak injektábilisan adható, de modernebb származékai, a **carindacillin** és a **carfenicillin** szájon át is jól felszívódnak. A **ticarcillin** (és az újabb **sulencillin**) *Pseudomonas* . fertőzésekben jó.

F. Ureidopenicillinek

Az **azlocillin** egy ureido penicillin származék, amely érzékeny a savas pH-ra és a betalaktamáza, de a Gram-negatív baktériumokra hatékonyabb, mint az ampicillin. Jellemző rá, hogy az adag növelésével nő a felezési ideje. Ma már ritkán használják. A **piperacillin** (gyakran a betalaktamázgátló és a liquorba is bejutó **tazobactammal** tártva) viszont ma is hatékony, főleg *Pyocianus* fertőzésekben. (4. táblázat)

Cefalosporinok

Az első cefalosporint 1945-ben Brotzu izolálta a *Cefalosporium acremonium* nevű gombából. Ezt követően húsz év múlva került forgalomba az első gyógyszerként használt származék a cefalotin.

A cefalosporinok széles spektrumú, baktericid hatású, jó farmakokinetikájú, nem toxikus antibiotikumok; a penicillinnél kevésbé allergizálnak, széles antimikrobás hatásspektrumuk és atoxicitásuk következtében nagy népszerűsége tettek szert.

A cefalosporinok a penicillinekhez hasonló szerkezetű, béta-laktám-vegyületek, az alapvegyület, a 7-amino-cefalosporánsav. Akárcsak a penicillinek, a baktériumsejtfal felépítését akadályozzák a PBP-hez (penicillinkötő fehérje) való kötődésükkel. Az első generációs származékok legerősebben a *staphylococcusok* PBP-jeihez kötődnek, míg a második és még inkább a harmadik, negyedik generáció tagjai a *Gram-negatív pálcák* PBP-je iránti affinitással tűnnek ki.

A cefalosporinok ellenállnak a *staphylococcus* által termelt béta-laktamáz hatásának; a második és harmadik generációs származékok fokozódó mértékben stabilak a Gram-negatív pálcák (sőt, egyesek – pl. cefoxitin – bizonyos anaerobok) béta-laktamázaival szemben is, ugyanakkor az *E. faecalis* minden jelenleg elérhető cefalosporinra rezisztens.

A cefalosporinokat megjelenésük időpontja és meghatározó tulajdonságaik szerint *generációkba sorolják*. Az egyes generációk hatásspektruma eltér egymástól, de az azonos generációhoz tartozó készítmények spektruma hasonló, a szerek egymástól farmakokinetikai tulajdonságaikban különbözhetnek.

A szájon át szedhető készítmények *jól felszívódnak*, a szérumban, légutakban, vizeletben terápiás szintet érnek el. A parenterális származékok általában iv. kerülnek alkalmazásra, az 1 g után elérhető szérumszintek többszörösen túlhaladják az érzékeny kórokozók gátlásához szükséges koncentrációt, és ez érvényes az epekoncentrációjukra is. A cefalosporinok *többségének kiürülési féleletideje 1 és 2 óra között van*, ennek megfelelően 8-12 óránkénti adagolást igényelnek. Az egyes származékok különböző mértékben kötődnek a szérumfehérjékhez, így a keringő aktív frakció mértéke is változó: míg a cefamandol, cefoxitin, ceftriaxon és cefoperazon szérumkoncentrációjának 4-30%-a aktív, addig a cefotaxim és ceftazidim szintjének 70-80%-a az.

A cefalosporinok többsége *változatlanul, a vesén át*, filtráció és szekréció útján *ürül ki*, súlyos veseelégtelenségben (30 ml/min alatti clearance) adagjuk csökkentendő.

A cefalosporinok nem toxikusak, a mellékhatások *ugyan sokfélék, de ritkák*, előfordulásuk 1-10% között marad. *Allergiás jelenségeket* (urticaria, morbilliform kiütés, eosinophilia, szérum-betegség) a betegek 1-2%-ában észleltek, penicillinallergiások mintegy 10%-a túlérzékeny cefalosporinokra is, ezért, ha a beteg anamnézisében penicillin anaphylaxia szerepel, akkor cefalosporin adása kerülendő. *Gyomorbélpanaszokat, hasmenést* főleg az epén át nagy töménységben kiválasztódó készítmények (cefoperazon, ceftriaxon) okoznak. A hematológiai mellékhatások (hemolitikus anémia, granulocitopénia, thrombopénia) még ritkábbak.

A. ELSŐ GENERÁCIÓS CEFALOSPORINOK

Ide tartozik a parenterálisan adagolt **cefazolin**, valamint a szájon át adott **cefalexin** és **cefadroxil**. Kiváló Gram-pozitív coccusok (*staphylococcus, streptococcus*) ellenes aktivitással rendelkeznek, jók penicillináztermelő *staphylococcusok* és penicillinrezisztens *pneumococcusok* ellen is. Egyes Gram negatív

fertőzésekben (Klebsiella, Coli) szintén adhatók. Klaszikus megfogalmazás szerint hatásspektrumuk egyesíti a penicillin, az ampicillin és az oxacillin hatásspektrumát. Indikációs területeik a steril, steril-kontaminált műtétek antibiotikum profilaxisa és az otthon szerzett légúti, húgyúti és bőr-lágyrész infekciók.

B. MÁSODIK GENERÁCIÓS CEFALOSPORINOK

Ide az injektábilis **cefamandol**, **cefuroxim**, **cefoxitin**, valamint a szájon át adott **cefactor** (Ceclor), **cefuroxim-axetil** (Zinnat) és **cefprozil** tartozik. Az első generációsokhoz képest *kifejezettebb hatékonyságuk a Gram-negatívok ellen (Neisseria, Klebsiella)*, és *jóval jobb a szöveti penetrációjuk* is. A **cefuroxim** a legelterjedtebb, mert a többenél hatékonyabb *H. influenzae* ellen, felezési ideje hosszabb és kevesebb a mellékhatása is. A **cefoxitin** viszont jelentős Gram-negatív anaerobok (pl. *Bacteroides fragilis*) elleni aktivitással is rendelkezik. A **loracarbef** a **cefactor**hoz hasonló, de betalaktamázokkal szemben ellenállóbb szer.

C. HARMADIK GENERÁCIÓS CEFALOSPORINOK

Ebbe a generációba eredetileg csak injektábilis szerek: **cefotaxim** (Claforan), **ceftriaxon** (Rocephin), **cefoperazon** (Cefobid), **ceftazidim** (Fortum) tartoztak. Hatékonyabbak a Gram-negatív baktériumokkal ellen, mint az 1. és 2. generációs szerek, Igazi klinikai jelentőségüket a *kiváló Gram-negatív ellenes aktivitás, az igen jó szöveti penetráció (csontba is) és az elérhető magas liquor koncentráció adja*, a középsúlyos-súlyos infekciók (pl. meningitiszek) kezelésére alkalmazható gyógyszerek. Fontos az ilyen esetekre megőrizni őket, mint *tartalék antibiotikumokat*. A **cefotaxim** (mely a cefalosporinok közül egyedülként részben metabolizálódik) és a **ceftriaxon** (mely felerészben az epén át ürül) megtartották aktivitásukat a Gram-pozitívok ellen is (pl. penicillinrezisztens *Streptococcus pneumoniae* ellen). Az utóbbi szer felezési ideje 8 óra, ami napi egyszeri szúrás is lehetővé tesz, ugyanakkor pseudocholelithiázist és újszülöttekben magicteruszt is okozhat. A **cefoperazon** kétharmada az epén át ürül, így hasmenést válthat ki, és (a cefamandolhoz hasonlóan) jellemző rá diszulfirámszerű hatás (alkohol intolerancia). A **ceftazidim** a legjobb *Pseudomonas aeruginosa* ellenes aktivitással rendelkező antibiotikum, így elsősorban az intenzív osztályokon és a csökkent immunitású betegekkel foglalkozó osztályokon használják. Az *Enterobacter*, a *Citrobacter*, a *Serratia* és az indol-pozitív *Proteus* speciesek változóan érzékenyek cefotaximra, ceftriaxonra, vagy ceftazidimre.

Nemrég megjelentek a *harmadik generációs orális cefalosporinok is*, a **cefixim** (Suprax) és a **ceftibuten** (Cedax). Elsősorban Gram-negatív baktériumok ellen ható származékok, melyek kivételes béta-laktamáz stabilitással rendelkeznek, és viszonylag lassú eliminációjuk miatt naponta egyszer adhatók.

NEGYEDIK GENERÁCIÓS CEFALOSPORINOK

Ide a **cefepime** (Maxipime) és a **cefpirome** (Cefrom) tartozik. A ceftazidimhez szokás hasonlítani őket, de nagyobb béta-laktamáz stabilitásuk folytán hatásosabbka néhány Gram-negatív, mint pl. az *Enterobacter*. ellen is. Fontos tartalék antibiotikumok, csak injektábilis formában léteznek. (5. táblázat) (6. táblázat) (7. táblázat)

Carbapenemek

A carbapenemek is betalaktám antibiotikumok, alapvázuk hasonlít a penicillinekéhez, de a tiazolidin gyűrűben egy kettős kötés található és szén helyettesíti a kén atomot. Eddig három származék került klinikai felhasználásra, időrendben az **imipenem**, **meropenem** és az **ertapenem**.

Az elsőnek bevezetett **imipenem**et a vese dehidropeptáza lebontja, ezért a jelenleg forgalomban lévő készítményt 1:1 arányban kiegészítették a **cilastatin** nevű, specifikus és reverzibilis enzimgátlóval: az

imipenem-cilastatin (Tienam) az emberi szervezetben is stabil. A **meropenemet** és az **ertapenemet** a vese dipeptidáz nem bontja, így önmagukban (enzimgátló nélkül) alkalmazhatók.

A PBP-hez való kötődés révén a baktériumfal felépítését gátolják. A béta-laktamázokkal szemben rendkívül ellenállóak, ugyanakkor indukálják a baktériumok béta-laktamáz-képzését.

A carbapenemek a *legszélesebb antibakteriális spektrumú betalaktámok*, gyors, erélyes baktericid hatással rendelkeznek. Hatékonyak a Gram-pozitív és Gram-negatív aerobok és anaerobok ellen, beleértve a *Pseudomonas aeruginosa*-t (az ertapenem csak kevésbé hat a pseudomonasra), az *Enterococcus faecalis* és az *Acinobacterek* is. Az imipenem valamelyest hatékonyabb a Gram-pozitívok, a meropenem a Gram-negatívok ellen. Első választandó szerek acinetobacter okozta kórházi fertőzésekben, és különösen ajánlhatók *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* okozta szisztémás infekciók kezelésében. Alkalmazásuk indokolt multimikróbás (vegyes) infekciókban, ismeretlen eredetű súlyos infekciókban, septicus állapotokban és más antibiotikumokra rezisztens kórokozók által okozott kórképekben is.

A carbapenemek ellen kialakuló *bakteriális rezisztencia* mechanizmusa is legtöbbször a baktériumfal átjárhatóságának és így a carbapenemek sejtbe jutásának csökkenése (pl. a *Pseudomonas aeruginosa* esetében figyelhető meg). Ez (a különböző rezisztencia mechanizmusok) a magyarázata annak, a klinikai gyakorlat szempontjából fontos ténynek, hogy *a cefalosporinok és a carbapenemek között többnyire nincs keresztrezisztencia*.

Az **imipenem** és a **cilastatin** farmakokinetikája hasonló. A készítmény iv. infúzióban adható (általában 0.5-1 g-os egységnyi adagban, napi maximum 4 g), fehérjekötődése csekély (13-20%), szövetekben, testfolyadékokban jól eloszlik. Az epeszint alacsony, de a bélflórát nem károsítja, nem okoz hasmenést. A kiválasztódás a vesén át, elsősorban glomerularis filtrációval történik. A felezési idő 1 óra, beszűkült veseműködésben meghosszabbodik (főleg a cilastatiné).

A **meropenem** (szemben az imipenemmel) elég jól penetrál a központi idegrendszerbe, így meningitisek kezelésére is alkalmas. Adagja biztonsággal emelhető napi 6 g-ig, amire speciális szituációkban (meningitisz, kevésbé érzékeny kórokozók) kivételesen szükség lehet. Az **ertapenem** felezési ideje 4 óra felett van, emiatt napi egyszer alkalmazható, általában 1 g-os adgban.

A mellékhatások közül megemlítendő a *gyomor-bél rendszert érintők*: hányinger, hányás (4%), hasmenés (3%), pseudo-membranosus colitist (0,16%). Az *allergia* előfordulása 2,7%, az epilepsziás görcsöké viszont 13% (ezért imipenem meningitiszben való adása nem javasolt).

Monobaktámok

Az **aztreonam** az első monobaktám antibiotikum. Egyetlen béta-laktám-gyűrűből áll, amelyhez hatásfokozó oldalláncok csatlakoznak.

A Gram-negatív baktériumok PBP -jához kötődik, Gram-pozitív baktériumokra és anaerobokra nem hat. Érzékeny viszont az **aztreonamra** a *Pseudomonas aeruginosa* és hatékonysága kiterjed sok aminoglikozid-rezisztens Gram negatív törzsre is. *Gram-negatív kórokozó által létrehozott* légúti, húgyúti, bőr-lágyrész-, hasi, kismedencei, posztoperatív fertőzésekben, szepszisben sikerrel alkalmazták, és gyakran adják aminoglikozid ellenjavallata esetén (pl. halláskárosodás) is.

Csak injektábilisan (iv. vagy im.) *adható*. Magas szérumszintű és szöveti (főleg a tüdőben) szinteket ér el. Szérumszintjéhez 45-60%-a kötődik. A vesén át ürül ki, felezési ideje 1,7—2,2 óra. A vizeletben a bevitt adag 60-75%-a aktív formában, kisebb része inaktív metabolitként található meg.

Mellékhatásai hasonlítanak a cefalosporinokéhoz (allergia 1%-ban, gyomor-bél panaszok 12%-ban).

Glikopeptidek

A glikopeptidek közül jelenleg a **vankomicint** (Vancocin) és a **teicoplanint** (Targocid) alkalmazzuk a humán gyógyászatban. A glikopeptidek bonyolult szerkezetű, nagy glikoproteinmolekulák, melyek a glikopeptidszintézis gátlásával a *baktériumsejtfal felépítését akadályozzák*, egy korábbi fázisban, mint a betalaktámok. Az antibakteriális hatásuk elsősorban idő-függő.

A vankomicin 1958-ban került forgalomba, mint staphylococcus-ellenes antibiotikum, de alkalmazását a következő évtizedben háttérbe szorították a staphylococcus ellen jól ható penicillinek és kefalosporinok. Klinikai jelentősége a 70-es évek második felében kezdett nőni, ami a methicillin rezisztens és így béta-laktámmal nem kezelhető staphylococcus (MRSA) infekciók egyre nagyobb számának volt köszönhető.

A glikopeptidek baktericid hatásúak a *Staphylococcus aureus* és *epidermidis* methicillin-érzékeny és -rezisztens törzseire egyaránt, és ezen utóbiak jelentik a fő javallataikat is. A **vankomicin** nélkülözhetetlen antibiotikum, melyre ugyan viszonylag ritkán van szükség, de akkor (súlyos MRSA vagy MRSE fertőzés) alig van alternatívája. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a methicillin érzékeny staphylococcusokkal szemben a glikopeptidek kevésbé hatékonyak, mint a betalaktámok, ezért, ha érzékeny rá a *Staphylococcus*, mindig betalaktámot adunk.

Aktívak a clostridiumok (beleértve a *C. Difficile*), a propionibaktériumok, az anthrax és a listeria ellen.

A rezisztencia ritka, alapja a baktérium sejtfalát alkotó egyik aminosav megváltozása, aminek következtében a vancomycin nem tud kötődni. Az első vankomicinrezisztens *Staphylococcus aureus* 2002-ben találták.

A **teicoplanin** valamelyest gyengébb staphylococcus-ellenes és kifejezettebb *enterococcus-ellenes* aktivitással rendelkezik, így hatékony lehet olyan enterococcusokkal szemben is, amelyek vancomycinre rezisztensek. Fontos javallatai még azon Staphylococcus fertőzések, ahol a vankomicin mellékhatásai miatt nem adható.

A szintén csak iv. alkalmazható **daptomicin** egy *lipopeptid antibiotikum*, melyet a *vankomicinrezisztens staphilo- és enterococcus törzsekre* alkalmaznak. A sejtfalszintézis gátlásával fejt ki koncentrációfüggő baktericid hatást.

A **vankomicin** a béltraktusból nem szívódik fel, im. szövetizgató, *így iv. adagoljuk*. Eloszlási tere nagy, behatol a peritoneális, pleurális, szinoviális folyadékba. Epébe minimális mennyiség kerül, ezért epefertőzések kezelésére nem alkalmas. Az ép agyhártyán nem jut keresztül, meningitisben azonban megjelenik a liquorban. Többsége változatlan formában a vesén át ürül, felezési ideje 6 óra (de veseelégtelenségben felhalmozódhat, és nem dializálható). Hatékony antibiotikum a *Clostridium difficile* okozta hasmenésben is, de ilyenkor szájon át kell adni.

A **teicoplanin** iv. és im. is adható, felezési ideje hosszú (40-70 óra), ami lehetővé teszi napi egyszeri adását. Szintén a vesén át ürül.

A vankomicin mellékhatásai közül a legfontosabb a *red-man (vörös ember) szindróma*, amely a szer direkt hisztamin felszabadító hatásának a következménye (ami a felső testfélre terjedő flush-t, és esetleg tenzióesést okoz), de ami elkerülhető megfelelően lassú perfúzióval.

A *nefrotoxicitás* inkább időseknél lép fel. A teicoplaninnál ezen mellékhatások igen ritkák.

Makrolidek, Streptograminok, Ketolidok

1. Makrolidek

Az első makrolidet (a makrolid elnevezés a csoport alapvegyületére, a makrociklusos laktongyűrűre utal) az *eritromicint* 1952-ben hozták forgalomba a penicillinallergiás betegek alternatív gyógyszereként.

A makrolidok a 70S riboszóma-alegység 50S összetevőjéhez kötődve akadályozzák a baktérium fehérjeszintézisét. A hasonló hatásmechanizmusú szerekkel (linkosamidok, kloramfenikol) nem társítandók. A makrolidok általában bakteriosztatikusak, de baktericidek is lehetnek (pl. a *S. pneumoniae*, a *C. Diphtheriae* vagy a *B. pertussis* ellen). Antibakteriális hatásuk idő-függő.

Hatásspektrum és javallatok:

A makrolidok hatékonyak a staphylococcusok és streptococcusok ellen, bár a rezisztencia (többféle mechanizmus útján történő) kialakulása jelentősen csökkentette klinikai értéküket (pl. *Streptococcus pneumoniae* rezisztenciája 35% körüli, és e baktériumok esetében a makrolidok között teljes keresztrezisztencia van).

A *M. catarrhalis*, a *H. ducreyi*, a *B. pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, campylobacterek, *H. pylori* érzékeny makrolidokra, a *H. influenzae* törzseknek mintegy a fele. Ugyancsak érzékenyek még a szájfőlő anaerobjai, a *P. acnes* törzsek és a *Treponema pallidum* is.

Az atípusos kórokozók közül a chlamydiák (*C.pneumoniae*, *trachomatis*, *psittaci*), a *Mycoplasma pneumoniae*, a *Legionella pneumophila* és az *Ureaplasma urealyticum* érzékenyek, és rezisztencia eddig nem jelent meg. Nem hatnak a bélbaktériumokra (a Gram-negatív bélbaktériumok természetes rezisztenciával rendelkeznek valamennyi makroliddal szemben) és a *Pseudomonas aeruginosa* ellen, mivel nem tudnak áthatolni azok sejtfalán.

Az **eritromicin**, a **roxitromicin** (Rulid) és a **josamicin** aktivitása nagyjából azonos az említett kórokozókkal szemben, míg a **claritromicin** (Klacid) hatékonyabb a *Gram-pozitívok*, a *H. pylori*, és *Mycobacterium avium* és a *Legionella* ellen (a gyakorlatban is főleg ezen fertőzésekben adják). Az **azitromicin** (Sumamaed) különösen a *Gram-negatívok* (főleg a *H. Influenzae*), a *Chlamydia trachomatis* és a *Borrelia burgdorferi* ellen jó, a **spiramicin** (Rovamicin) pedig *toxoplazmosisban* (a terhességi toxoplazmosis ma e szer leggyakoribb klinikai javallata).

Farnakokinetika:

Az **eritromicin** a gyomorsav hatására bomlik, ezért észterek formájában (**propionileritromicin** szájon át vagy **laktobionát** injekció) használjuk de per os biodisponibilitása így is elég gyenge. Az újabb származékok savállóak, felszívódásuk jobb: a **roxitromiciné** és a **josamiciné** szinte teljes, míg a **claritromicin** biológiai hasznosulása 55%, az **azitromiciné** és a **spiramiciné** pedig kb. 37%-os szájon át. A **claritromicin** részben metabolizálódik, az aktív 14-OH-metabolit antimikrobás hatása hozzáadódik az alapvegyületéhez. A **roxitromicin** éri el a legmagasabb szérumszintet. Ami a felezési időket illeti, ez az **eritromicin** és a **josamicin** esetében csak 1.5-2 óra (vagyis naponta 3-4-szer kell őket adni), de a modernebb származékoknál jóval hosszabb: a **claritromicin** és a **spiramicin** 5-7 óra (napi 2-3 adag szükséges), míg a **roxitromicin** és az **azitromicin** esetében 12 óra körül van (napi 1-2-szeri bevétel). Ezen utóbbi szer speciális farmakokinetikájával tűnik ki a makrolidok közül, mert az intracelluláris térbe a többi makrolidnál jobban halmozódik fel, a makrofágokban, a granulocitákban és a fibroblasztokban a szérumszint több százszorosát érheti el. Ez a speciális kinetika teszi lehetővé, hogy 3 napos gyógyszerbevitellel 5-7 napos terápiás periódust biztosítsunk, 72 óra lévén a szer szöveti felezési ideje.

A makrolidok farmakokinetikája időskorban és beszűkült veseműködés esetén lényegileg nem változik, ezért veseelégtelenségnek is adhatók. Májelégtelenségben csökkentett dózis ajánlott.

A makrolidok egységnyi adagja általában 0.5-1 g. (8. táblázat)

Mellékhatások:

A legfontosabbak a *gyomor-bél panaszok* (hányinger, hányás, hasmenés, rossz szájíz) melyek főleg az **eritromicin**nél gyakoriak. Egyidejű étkezéssel e panaszok csökkenthetők, ezért e szert mindig étkezés közben kell bevenni. Az újabb készítményeknél e mellékhatások ritkábbak, roxithromycin adásakor 3-4%-ban, clarithromycin után 7%-ban jelentkeznek.

Az allergiás bőrjelenségek és a központi idegrendszeri tünetek (fejfájás, szédülés) gyakorisága egyik makrolid esetében sem haladja meg az 1-2%-ot.

Az **eritromicin** a citokróm P450 enzimekkel stabil komplexet alkot, ezen keresztül *gátolja néhány más gyógyszer metabolizmusát* (theophyllin, carbamazepin, disopiramid, kumarinok, ciclosporin, bromokriptin).

Az újabb makrolidok kevésbé, vagy egyáltalán nem okoznak klinikailag értékelhető interakciókat (kivéve az ergotamin-alkaloidákkal való együttadás esetén létrejövő ergotizmust).

2. Streptograminok

A streptograminok természetes ciklikus peptidek, melyeknek *hatásmechanizmusa megegyezik a makrolidekével*. A két szer a **quinupristin** (egy B-streptogramin) és a **dalfopristin** (az A-streptograminok képviselője), fix kombinációjuk (30%:70%) néhány éve került forgalomba, mint *más antibiotikumokra már rezisztens Gram-pozitív kórokozókra jól ható baktericid antibiotikum*. Ezen fertőzések (MRSA, MRSE, vankomicin-rezisztens *Enterococcus faecium*) jelentik a gyakorlati alkalmazását, de ritkán adott *tartalék antibiotikumok* (a kombináció nem hat az *Enterococcus faecalisra*).

Csak intravénásan alkalmazható antibiotikum (flebitiszt okozó hatásuk miatt centrális vénás kanülön keresztül célszerű adagolni, 7,5 mg/tskg-ot 8 óránként). Fehérjekötődésük 90%, a beadott gyógyszer a makrofágokban kumulálódik, az intracelluláris koncentráció a szérumszint 30-50-szeresét éri el, de a központi idegrendszerbe nem jut be. A májban metabolizálódnak és 80%-ban az epével ürülnek (ezért veseelégtelenségben is nyugodtan adhatók). Eliminációs felezési idejük különbözik: a quinupristiné 3 óra, a dalfopristiné 1 óra.

Mellékhatásaik (flebitisz, arthralgia, mialgia) *ritkák*, ugyanakkor gátolhatják a citokróm P-450 rendszerben metabolizálódó gyógyszerek lebomlását.

3. Ketolidok

A ketolidok a makrolidok továbbfejlesztéseként szintetizált új, baktericid antibiotikum csoport, melynek jelenleg egy képviselője van, a telitromicin. Ennek hatásmechanizmusa is megegyezik a makrolidekével, a baktériumok riboszómájának 50S alegységéhez kötődve gátolja a protein szintézist. Kötődése 10-20-szor erősebb a makrolidokénál, aminek következményeként hatékony a makrolid rezisztens törzsekre is. Az antibakteriális hatás koncentráció-függő, postantibiotikum effektusa hosszú. Leggyakrabban felső légúti fertőzésekben adják.

A szer a bélből jól szívódik fel, biológiai hasznosulása 57%, étkezés nem befolyásolja felszívódását. Magas szöveti koncentrációt ér el, a makrofágokban és a granulocitákban kumulálódik. A beadott gyógyszer 70%-a metabolizálódik, a székletben változatlan formában 7%-a, vizeletben 13%-a ürül. Vese- és májelégtelenségben is adható. Eliminációs felezési ideje 9-10 óra, adagja 800 mg naponta egyszer.

A leggyakoribb mellékhatása a hasmenés (13%), ritkábban émelygés, hányinger is előfordul.

Linkosamidok

Az első linkozamid, a **linkomicin**, a *Streptomyces lincolnensis* tenyészetéből 1962-ben előállított természetes antibiotikum. A **clindamicin** a linkomicinnek a továbbfejlesztett, félszintetikus származéka, mely hatékonyabb, kevesebb mellékhatást okoz, ezért ma már csak az utóbbi származékot használjuk.

A **clindamicin** a baktériumok *fehérjeszintézistét gátolja az 50S riboszóma alegységben* (nem társítandó a hasonló hatásmechanizmusú makrolidekkel és kloramfenikollal), bakteriosztatikus hatású. Képes bizonyos baktériumtoxinok (staphylococcusok, streptococcusok, clostridiumok) termelésének a gátlására is. A vele szemben kialakuló rezisztencia leggyakrabban a riboszóma kötőhelyének megváltozásán alapszik, és keresztrezisztenciát mutathat a makrolidekkel.

Hatásspektrum, javallatok:

A **clindamicin** (Dalacin) a Gram-pozitív aerobok (*bár a Staphylococcus aureus* 4%-a és a *Staphylococcus epidermidis* 30%-a rezisztens) valamint az (Gram-pozitív és Gram-negatív) anaerobok ellen hat, a klinikumban leginkább ezen utóbbiak ellen alkalmazzuk, vagy vegyes (aerob-anaerob) fertőzésekben. A Gram-pozitív anaerobok közül érzékenyek a *clostridiumok*, az *actinomyces*, a Gram-negatívok közül például a *Bacteroidesek*, a *Fusobacter* és a *Gardnerella vaginalis*. Hatékony a *Chlamydia trachomatis* ellen, viszont nem hat a *Mycoplasma pneumoniaera*. Terápiás aktivitással rendelkezik a *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii* ellen is. Lágyrész infekcióban vagy diabeteszes láb esetén a **penicillin+clindamicin** kombinációt használjuk. Felnőtteknek 50-300 mg per os vagy iv. hatóránként. Újszülötteknek 15-20 mg/ttkg/nap, gyermekeknek 20-40 mg/ttkg/nap a javasolt adag.

Farmakokinetika:

A **clindamicin** szájon át adva étkezéstől függetlenül *szinte teljesen felszívódik*, a szérumban maximumát egy órával a bevétel után éri el. Terápiás szintet mutat a biológiai folyadékokban és szövetekben (kivéve a központi idegrendszert, ahova nem jut be), intracellulárisan feldúsul a makrofágokban és a fehérvérsejtekben. A *csontokban hatékony szint alakul ki*, ami (*osteomyelitiszek*) fontos gyakorlati javallatot jelent. A placentán átjut. Felezési ideje 3 óra. A gyógyszer nagyrészt a májban demetilálódik (májelégtelenségben adagját csökkenteni kell), csak 10%-a ürül aktív formában.

Mellékhatások:

Az *allergia* leggyakrabban bőrkiütések formájában jelentkezik, a neutropénia és az agranulocitózis ritka. A *májfunkciós* értékek emelkedésével is lehet számolni (főleg iv. adagolás után), a neuromuszkuláris transzmissziót pedig gátolhatja, a neuromuszkuláris blokkoló anyagok hatását erősítheti. A szaprofita bélflórára hatva nem ritkán okoz *hasmenést* és *pseudomembranosus colitist*. Nem szabad egy perfúzióban adni ampicillinnel, diphenylhydantoinnal, barbituráttal, aminophyllinnel, kalcium glukonáttal és magnézium szulfáttal.

Aminoglikozidok

Az aminoglikozidok igen hatékony, baktericid, potenciálisan toxikus antibiotikumok, szerkezetileg glikozidkötéssel összekapcsolt aminocukrok.

Az első aminoglikozidot, a streptomocint Waksman 1944-ben izolálta. Az 1949-ben felfedezett neomicincsoportot toxicitása miatt csak lokálisan alkalmazzák. Japán kutatók fejlesztették ki az ötvenes években a kanamicint, a modern aminoglikozidok sorát a pedig gentamicin felfedezése nyitotta meg 1963-ban (Weinstein). 1967-ben került sor a tobramicin felfedezésére. Az amikacin a kanamicincsoportból, a netilmicin a gentamicin csoportból kifejlesztett félszintetikus származék.

Hatásmechanizmus:

Az aminoglikozidok erős és gyors *baktericid szerek*, a riboszóma 30S és 50S alegységéhez kötődnek, és a baktérium fehérjeszintézisének súlyos zavarát idézik elő. *A sejtfal szintézisét gátló antibiotikumokkal (betalaktámok, vankomicin) szinergista hatásúak, és ezen társításokat a gyakorlatban is sokszor használják.* Hatásmechanizmusuk hátránya, hogy a baktérium belső membránján való átjutás aktív transzport, oxigénigényes folyamat, ami két vegyértékű kationokkal (Ca^{2+} , Mg^{2+}), hiperozmolaritással, alacsony pH-val, anaerob körülményekkel gátolható (ezért nem hatnak az aminoglikozidok pl. anaerob tályogban vagy hiperozmoláris vizeletben).

Optimális baktericid hatás akkor érhető el, ha az aminoglikozid koncentrációja 8-10-szer meghaladja a baktérium MIC értékét.

Hatásspektrum és javallatok:

Leghatékonyabbak a Gram-negatív aerob baktériumok ellen. Az *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Citrobacter* spp., *P. mirabilis*, az *indol-pozitív proteusok*, *Serratia*, *Pseudomonas* törzsek több mint 90%-a eredetileg érzékeny volt valamennyi aminoglikozidra. Ma az ún. kórházi törzsek 20-40%-a rezisztens a természetes aminoglikozidokra, de a félszintetikus származékok (netilmicin, amikacin) jórészt megőrizték hatékonyságukat ezen törzsekre is.

Az aminoglikozidok aktívak a *staphylococcusok*, a *H. influenzae*, a *Neisseria* törzsek túlnyomó többsége ellen is, de a streptococcusok között sok a rezisztens törzs, az anaerobok és az intracellularis valamint atípusos kórokozók meghatározó többségével szemben hatástalanok.

A **streptomycin** toxicitása és az ellene kialakult bakteriális rezisztencia miatt csak másodvonalbeli antituberculoitikumként (lásd ott) alkalmazzuk. A **kanamicin** ma már szisztémásan nem adják, a **neomicin** eredetileg is túl toxikus volt szisztémás alkalmazásra. Mindkét szer adható helyileg, főleg tabletta formájában a gasztrointesztinális fertőzést okozó Gram negatívok ellen, és ilyen célból gyakran adják profilaktikusan is vastagbélműtétek előtt. Szemcsepp és kenőcs formájában is gyakran kerülnek felhasználásra, a Negamicin B pl. nálunk elterjedt kenőcs, melyben a Gram negatívokra ható **neomicin** a gram pozitívokra ható **bacitracinnal** van társítva.

Az ún. modern aminoglikozid származékok: **gentamicin**, **tobramicin**, **netilmicin** és **amikacin** alkalmazási területe hasonló (kivéve, hogy az **gentamicin** jóval gyengébben hat a *Pseudomonas*ra, mint a másik három). *Mai szemléletünk szerint ezen aminoglikozidokat önmagukban már csak húgyúti infekciók kezelésére alkalmazzuk, az összes többi indikációban kombináció tagjaként használjuk.* Így ismeretlen kórokozójú septicus állapotokban széles spektrumú betalaktámmal, neutropéniás betegek lázas epizódjai esetében *pseudomonas* ellenes betalaktámmal társítjuk, míg streptococcus, staphylococcus endocarditis esetén penicillin származékkal. Intraabdominális infekciókban metronidazollal vagy clindamicinnel adjuk együtt, míg kismencedei fertőzésekben vagy endophthalmitiszben clindamicinnel vagy betalaktamáz stabil aminopenicillinnel.

Az aminoglikozidok ellen többféle módon fejlődhet ki bakteriális rezisztencia, klinikailag legjelentősebb a *plazmidokkal terjedő rezisztencia*forma. Az egyes aminoglikozid származékok között „*egyirányú*” *keresztrezisztencia áll fenn*, aminek sorrendje: **streptomycin**, **kanamicin**, **gentamicin**, **tobramicin**, **netilmicin**, **amikacin**. Ez azt jelenti, hogy pl. egy **gentamicin** rezisztens kórokozó még lehet érzékeny **amikacin**ra, viszont fordítva nem áll (kivételes ritkaság, ha az **amikacin**-rezisztens kórokozó érzékeny **gentamicin**re).

Farmakokinetika:

Az ide tartozó különböző szerek farmakokinetikája hasonló. Valamennyi aminoglikozid vízdoldékony, *iv. és im. egyaránt hatásos, szájon át adva viszont nem szívódnak fel.* Fehérjekötődésük csekély. Csak az extracelluláris térben oszlanak meg, a központi idegrendszerbe nem jutnak be, de a peritoneális, pleurális vagy szinoviális folyadékban terápiás szint mérhető. Nem metabolizálódnak, a vesén keresztül (glomeruláris filtrációval) változatlan formában ürülnek (*veseelégtelemeknek nem adjuk őket*). A veseszövetben (különösen a kéregben) felhalmozódnak, és ez az alapja a vesetoxicitásuknak. Felezési idejük két óra, de időseknél (a csökkent veseműködés miatt) ez 3-5 órára nőhet.

Mellékhatások:

Az aminoglikozidok károsíthatják a VIII. agyideget és a vesét. Az egyes származékok toxicitásának összehasonlítása arra utal, hogy a **netilmicin** toxicitása a legkisebb, utána jön az **amikacin**, a **tobramycin** valamivel kevésbé toxikus, mint a **gentamicin**. A legveszélyesebb a **neomicin** (ezért tilos szisztémásan adni), ezt követi a **kanamicin** és a **streptomycin**.

Az *ototoxicitás* a vesztubuláris rendszert is érintheti. A kezelés során fellépő kisebb hallászavar, fülzúgás, -csengés, szédülés, nisztagnus esetén az aminoglikozid terápiát ajánlatos félbeszakítani. A kialakult károsodás a cochleában, illetve a Corti-szervben rendszerint irreverzibilis. Az első kiesés a magas hangokra

vonatkozik, és klinikai tünetet nem okoz, a manifeszt tünetek már az előrehaladott elváltozás jelei. A halláskárosodást elősegíti tubularis hatású diuretikumok együttes alkalmazása, hajlamosító tényező a korábban meglévő hallászavar is.

A *nefrotoxicitás* az elején enzimuriában, proteinuriában és cilindruriában nyilvánul meg, ezt követi a kreatinin- és a karbamidnitrogén-érték emelkedése. A támadáspont a proximális tubulus, az elváltozás eleinte rendszerint enyhe és reverzibilis, de ha a toxikus ártalom folytatódik, akkor a vesekárosodás súlyossá, irreverzibilissé válhat, és dialízist igényelhet. Az aminoglikozidok mind hemo-, mind peritoneális dialízissel eltávolíthatók.

Bizonyos gyógyszerek (nagy dózisú furosemid, cisplatin, vankomicin, amphotericin B, foscarnet, radiológiai kontrasztanyagok) fokozhatják az aminoglikozidok vesekárosító hatását.

Mivel gátolják az ideg-harántcsikolt izom ingerületátvitelt, *kurarizálókkal nem adhatók együtt*. Allergia, bőrkiütések, hányás, hasmenés, zavartság ritkán jelentkezik.

Adagolás:

Az első adagot ugyan adhatjuk egyformán minden betegnek: 2-5 mg/ttkg-ot gentamicin, tobramycin és netilmicin esetén, 7,5 mg/ttkg-ot amikacinból, de a továbbiakban az adagot egyénileg kell beállítani, a páciens életkorának, testtömegének és veseműködésének figyelembevételével. A kreatininclearance értékének csökkenése esetén (50 év felettiéknél igen gyakori) az adagolási időközöt kell meghosszabbítani.

Az aminoglikozidok toxicitása, illetve az elégtelen adagolás lehetősége miatt veszélyeztetettnek kell tekinteni mindazokat a betegeket, akiknél a szer kinetikája eltér az átlag fiatal felnőttre vonatkozó szabályoktól:

ötven éven felüliek;

újszülöttek, koraszülöttek: glomerularis szűrésük éretlen, extracelluláris térük pedig nagyobb. Az újszülötteknél és kisgyerekenél a tablettában adott neomicin is felszívódhat, ezért tilos adni.

kövér emberek: a zsírszövetbe az aminoglikozidok nem jutnak be, e betegekben az ideális testtömeg + a testtömegfelesleg 40%-át kell számítani a dózishoz;

ascites vagy kardiális ödéma esetén az extracelluláris tér nagy, az aminoglikozidszint alacsony lesz, nagyobb adag lehet szükséges;

beszűkült és különösen változó veseműködés;

ciszticus fibrosis, kiterjedt égések, magas láz fokozza a glomerularis filtrációt, a beteg a szokványosnál nagyobb adagokra szorulhat.

Az elmúlt tíz év vizsgálatai alapján az aminoglikozidok dozírozása megváltozott, *a teljes napi adagot célszerűbbnek tűnik egy alkalommal* beadni (kivéve az endokarditist). A napi egyszeri dozírozás indokai a következők:

1. Az aminoglikozidok baktériumölő hatása koncentráció-függő, minél magasabb az antibiotikum maximális koncentrációja, annál teljesebb a baktériumok pusztulása.

2. Az aminoglikozidok hosszú posztantibiotikum effektussal rendelkeznek és így a biológiai hatásuk jóval hosszabb, mint ahogy azt a szérumkoncentráció értéke alapján várnánk.

3. Állatkísérletek és klinikai megfigyelések alapján ma már egyértelmű, hogy a toxikus ártalom elsősorban a tartósan a kritikus sáv felett ingadozó aminoglikozid-koncentráció következtében alakul ki és nem az átmenetileg magas csúcskoncentráció miatt. Ennek alapján egyszeri adagolással a mellékhatások is csökkenthetők

Az aminoglikozidok leggyakrabban im. adagoljuk, de a napi egyszeri, nagy dózist célszerű rövid, 30 perces perfúzióban beadni.

A napi egyszeri dozírozás a tapasztalatok szerint megfelelően biztonságos kezelést nyújt. Ennek ellenére változó vagy károsodott vesefunkció, változó hidráltsági állapot, halláskárosodás vagy a szokásosnál nagyobb dózisú vagy időtartamú kezelés esetén szükséges a szérumszin ellenőrzése az első dózis után, valamint a 3. napon. 8-10 napnál hosszabb kezelés esetén – stabil vesefunkciónál – 4-6 naponta újabb kontrollok szükségesek. A napi egyszeri adagolásnál általában elegendő a minimum koncentráció meghatározása, miután a maximum koncentrációt biztosítottnak tekinthetjük.

A **spektinomycin** (Kirin) az aminoglikozidokkal szerkezetileg rokon, csak a gonorrhoea kezelésére penicillinallergiásoknál használt injektábilis antibiotikum.

Tetraciklinek

Streptomycések által termelt széles spektrumú antibiotikum-csoport, melynek első képviselőjét, a klórtetraciklint 1948-ban fedezték fel, de ez ma már nem használatos. Az alapvegyület a (főleg régebben) nálunk is sokat használt **tetraciklin**.

A sejten belül a tetraciklinek a riboszómák 30S alegységéhez kötődnek és a fehérjeszintézist gátolják, hatásuk bakteriosztatikus.

Hatásspektrum és javallatok:

Igen *széles hatásspektrumú* szerek, de a helytelen felhasználás (pl. mezőgazdaságban) miatt *nagyon sok törzs ellenállóvá vált* (a kifejlődött rezisztencia plazmidos jellegű, a sejtmembrán áteresztőképességének csökkenésén alapul), így azt mondhatjuk: *a hatásspektrumuk széles, de lyukas*.

Bevezetésük idején igen hatékonyak voltak a *Gram-pozitívok* közül a *staphylococcusok*, *streptococcusok* ellen, ma ezen törzsek 30-40%-a rezisztens. A Gram-negatívok közül az *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* 30%-a, a *Proteus mirabilis* több mint 90%-a rezisztens. A *H. influenzae* viszonylag érzékeny maradt (6% rezisztens). Ezzel szemben a tetracyclinek változatlanul hatékonyak a *chlamydiák*, *mycoplasmák*, *rickettsiák*, *treponémák*, *Erichia*, *Actinomyces israelii*, *Pasteurella multocida*, *Vibrio* törzsekkel szemben.

A rezisztencia mértéke a mindennapi gyakorlatban legfontosabb baktériumok között olyan magas, hogy a tetraciklinek ismeretlen kórokú lázas állapotok kezelésére már nem alkalmasak. Fontos gyógyszerek lehetnek viszont speciális szituációkban: atipikus pneumóniákban (Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis), Lyme-kór korai szakaszában, visszatérő láz (Borrelia recurrentis) esetén, brucellózisban, tularémiában, actinomikózisban, sőt (mefloquin-rezisztens P. falciparum lehetősége esetén) malaria profilaxisra is alkalmasak.

Farmakokinetika:

A **tetraciklin** a béltraktusból 70%-ban szívódik fel. Elsősorban a vesén keresztül ürül, eliminációs felezési ideje 8-9 óra körül van. Beszűkült vesefunkció esetén a gyógyszer eliminációja elhúzódik, felhalmozódik, ezért adása ilyen betegekben kontraindikált. Átlagos napi adagja 2x1 g. Ritkán alkalmazott injektábilis (im. vagy iv.) formája a **rolitetraciklin**. Gyakran használják lokális formában (kenőcsök, szemcsepp) is.

Mellékhatások:

A tetraciklinek kémiai szerkezetük miatt *kelátképzők*, azaz több vegyértékű fémekkel oldhatatlan komplexet képeznek, amely rosszul szívódik fel, így nem szabad pl. tejjel (Ca) vagy vastablettával egyidőben bevenni. A kelátképzés következménye az is, hogy a **tetraciklin** a fejlődő csont kalciumához kötődik, ami magzatban és 8 év alatti gyermekben *csontfejlődési és növekedési zavarokhoz* vezet, ezért terhesnek, kisgyermeknek a tetraciklinek adása ellenjavallt. Mint gyerekeknél, mint felnőtteknél (ugyanezen ok miatt) elszínezi és károsíthatja a fogzománcot.

A **tetraciklin** gyakran okoz *gyomor-bél panaszokat* és (hasonlóan a többi, orálisan adott széles spektrumú antibiotikumhoz) *diszbiózist*.

A tetraciklinek *fotoszenzibilizációt* hoznak létre populáció felében-harmadában.

A lejárt szavatossági idejű készítmények tubuláris acidozist, Fanconi-szindrómát okozhatnak.

A szemiszintetikus tetraciklin származékok közül nálunk a **doxiciklin** (Vibramicin) van forgalomban, de létezik még **minociklin** és **metaciklin** is. A parenterálisan illetve per os egyaránt adható **doxiciklinnel** szemben kevesebb a rezisztens törzs. A szájon át adott gyógyszer gyakorlatilag tökéletesen felszívódik, a szervezetben igen jól oszlik meg. Fehérjekötődése magas, az epében a szérumszint 5-20-szorosát éri el. Eliminációs felezési ideje 18-19 óra, ami napi egyszeri adagolást tesz lehetővé (kivéve az első napi támadó adagot). A vesefunkció beszűkülése nem befolyásolja eliminációját, beszűkült vesefunkciónál a gyógyszer aktív transzporttal a bélbe választódik ki, így vesebetegeknek is adható. **Doxiciklin** adásakor a *kelátképzés*

jelentősége kisebb (így kevésbé okoz csontosodási és fogászati problémákat), feltehetően a kisebb dózis (leggyakoribb egységnyi adagja 100 mg) miatt. Gyomor-bél panaszokat is igen ritkán okoz, mellékhatása lehet viszont a nyelőcsőben keletkező fájdalmas fekély. E ritkán előforduló szövődmény elkerülhető, ha a beteg elegendő (1-2 dl) folyadékkal veszi be a gyógyszert.

Kloramfenikol

Ezen szert 1947-ben fedezték fel; az ötvenes évek elejéig széles körben alkalmazták, majd felfigyeltek a szaporodó toxikus szövődményekre (aplasticus anaemia, „szürke bébi” szindróma), melyek miatt szerepe az utóbbi két évtizedben folyamatosan csökkent. Ez az egyetlen természetes eredetű antibiotikum, amelyet szintetikusán állítanak elő.

A bakteriosztatikus gyógyszer a riboszóma 50S és 70S alegységéhez kötődve a baktérium (és kisebb mértékben az eukariótasejt) fehérjeszintézisét gátolja (ezért nem társítandó makrolidokkal és linkosamidokkal). Ugyanakkor az emlőssejtek mitokondriális fehérjeképzését is akadályozhatja, elsősorban a vörösvérsejtképzés érzékeny a kloramfenikol ártalomra.

Hatásspektrum és javallatok:

Hatékony a *Gram-pozitív és Gram-negatív aerobokkal és anaerobokkal, rickettsiákkal, erlichiaikkal, chlamídiákkal, spirochétákkal* szemben. Az eredetileg érzékeny Gram-pozitív és negatív baktériumok nagy része azonban már rezisztens (egyfelől a sejtmembrán áteresztőképességének csökkenése, másfelől plazmidos eredetű dezacetilálás révén), így pl. a *staphylococcusok*, a *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella spp*, *H.influenzae*, *Salmonella typhi*, shigella izolátumok, az anaerobok közül a *Bacteroides fragilis*.

Potenciális csontvelő károsító hatása, illetve a bakteriális rezisztencia miatt használata jelentősen visszaszorult. „Szokásos” infekcióban alkalmazása ma már nem javasolt. Néhány speciális javallata maradt: agytályog (ha a metronidazol+cefalosporin nem hat), meningitisz (cefalosporin allergia esetén) és 9 éven aluli gyermekek rickettsiosisa.

Farmakokinetika:

A szájon át adott gyógyszer kitűnően szívódik fel (biodisponibilitása 93%), jól eloszlik a szervezetben, bejut az agyba, liquorba, tályogüregekbe is. A májban glukuronokonjugációval inaktíválódik.. Metabolizálódása miatt a vizeletben a bevitt adagnak mindössze 5-10%-a mutatható ki változatlan formában. Felezési ideje 4 óra.

Igen jól penetrál: terápiás koncentráció mérhető a pleuralis és peritonealis folyadékban, a liquorban, az agyban, és az üvegtestben is (az epében viszont nem). A placentán áthatol, a magzati szövetekbe is bejut. Kora- és újszülöttek glukuronidálási éretlenségük miatt nem képesek kellő inaktíválásra, és az aktív gyógyszer felhalmozódása okozza a „szürke bébi” tünetcsoportot.

Felnőtteknek az adagja 500-1000 mg hat óránként, szájon át vagy iv (kloramfenikol hemiszukcinát).

Mellékhatások:

A legsúlyosabb mellékhatása a *csontvelőtoxicitás*. Ennek egyik formája *dózisfüggő* direkt toxikus hatás, általában *reverzibilis*, legkorábban az eritropoézist érinti, de később leukopéniához és trombocitopéniához is vezet. Másik formája ritka (1/20.000 kezelés), viszont a tapasztalatok alapján *irreverzibilis, többnyire fatális* illetve csak transzplantációval gyógyítható apláziát okoz, ami rendszerint a kezelés után néhány héttel jelentkezik. Ez az a mellékhatás, ami miatt alkalmazása visszaszorult.

Okozhat még diszbiózist és gátolja néhány gyógyszer (warfarin, tolbutamid, fenitoin, ciclosporin) lebomlását a májban.

A **tiamfenikol** a kloramfenikol modernebb analógja, mely kevesebb hematológiai mellékhatással rendelkezik és jobb hastífuszban..

Imidazolok

A **metronidazol** az 1950-es években szintetizált, egyszerű szerkezetű imidazolvegyület, amelynek először *trichomonacid* hatását ismerték fel, majd egyéb protozoonok (*giardia*, *amöba*) elleni aktivitását; végül felfedezték, hogy *baktericid hatású minden anaerob mikroorganizmus ellen*. A másik imidazolszármazék a **tinidazol** (lásd még parazitaellenes szerek).

A mikroorganizmusba passzív diffúzióval kerül be. A sejten belül redukálódik, citotoxikus metabolitok keletkeznek, amelyek a DNS károsításával a baktérium pusztulását okozzák (vagyis baktericidek) de kizárólag az obligát anaerob baktériumokra hatnak

Hatásspektrum, javallatok:

Ma a legmegbízhatóbb hatású antibakteriális szerek a kismedencei, hasi infekciók leggyakoribb kórokozói, a Gram-negatív anaerobok (*Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium*) okozta fertőzések kezelésében. A másodlagos peritonitiszben előforduló anaerobok ellen szinte maradéktalanul hatékony. Eredményes az anaerob Gram-pozitív coccusok és pálcák ellen, bár aktivitásuk kevésbé kifejezett és lehetnek rezisztens törzsek is. Jó még a *Helicobacter pylori*, *Campylobacter foetus*, *Gardnerella vaginalis* ellen (ma már a *Helicobacter pylori* törzsek 30-40%-a rezisztens a metronidazolra, ezért ilyen célra – is - társításokban szokás adni).

A vegyes (aerob+anaerob) fertőzésekben a metronidazol jól kombinálható cefalosporinokkal, aminoglikozidokkal vagy fluorokinolonokkal. Az elsőnek választandó antibiotikum a *Clostridium difficile* okozta pseudomembranosus colitiszben. Kiterjedten alkalmazott gyógyszer egyes intraabdominális műtétek perioperatív profilaxisában és adják Crohn-betegségben is. Parazitaellenes hatásait lásd ott.

Farmakokinetika:

Szájon át gyorsan és teljesen felszívódik, de iv.-an is adható. A forgalomban lévő hüvelykúpjból nincs szisztémás felszívódás. A felezési ideje 7 óra körül van, eloszlási tere nagy, terápiás szintek mérhetők az egész szervezetben, beleértve a liquort, csontot, csarnokvizet, tályogüreget (agytályogban is kellő koncentrációt mutattak ki) is. A **metronidazol** a szervezetben metabolizálódik; de metabolitjai is antimikrobás hatásúak. Az eredeti vegyület és metabolitjai a vizeletben a bevitt adag 60-80%-ában, a székletben 15% körül mutathatók ki. A metronidazol farmakokinetikáját a veseelégtelenség nem befolyásolja, azonban a metabolitok kumulálódnak. Mind az eredeti vegyület, mind a metabolitok dialízissel eltávolíthatók. Májelégtelenségben a metronidazol felezési ideje meghosszabbodik, adagcsökkentés ajánlott. Egységnyi adagja általában 500 mg.

A **tinidazol** lassabban ürül, mint a metronidazol, felezési ideje 13 óra, kumulálódhat, napi egyszeri adagolás kielégítő gyógyszer-koncentrációt biztosít..

Mellékhatások:

A **metronidazol** kevés mellékhatással rendelkezik, leginkább enyhe központi idegrendszeri (szédülékenység) illetve gastrointesztinális panaszok (hányinger) fordulnak elő. A szer — a disulfiramhoz hasonlóan — *alkoholintoleranciát* okoz: egyidejű alkoholfogyasztáskor kipirulás, palpitáció, hányinger, hányás, ájulásérzés jelentkezik. Súlyosabb, de ritkán előforduló nemkívánatos hatásai a perifériás neuropátia, izomgörcsök, encefalopátia, cerebelláris zavar. E gyógyszerrel kapcsolatban felmerült a carcinogenitás lehetősége is. Erre ugyan meggyőző adat nincs, mégis a hosszú időtartamú kezelést (több hónap) célszerű kerülni. Terhes nőnek, főleg az első trimeszterben ne adjunk metronidazolt.

A **metronidazol gátolja a máj gyógyszermetabolizáló enzimeinek a működését**: ezért más gyógyszerek metabolizálását csökkenti és így hatásukat fokozza.

Kinolonok, fluorokinolonok

A csoport első tagját, a **nalidixsavat** (Negram) a 60-as évek elején szintetizálták, melyet hamarosan követett az **oxolinsav**. Ezen szerek csak mint húgyúti fertőtlenítők voltak használhatók, és ma már nem alkalmazzuk őket. Később fluor atom és más kémiai változtatásokkal az alapmolekulánál sokkal hatékonyabb, szélesebb spektrumú és sokkal kedvezőbb farmakokinetikával rendelkező vegyületek keletkeztek. A fluorokinolonokat – a cefalosporinokhoz hasonlóan – generációkra osztjuk.

Hatásmechanizmus:

A fluorokinolonok a baktériumok DNS szintézisét gátolva leállítják a keletkező DNS szálak felcsavarodását. Mai tudásunk szerint négy enzim (ún. giráz vagy topoizomeráz) vesz részt a dupla helix kialakulásában, ezek blokkolásával a fluorokinolonok a baktériumok gyors pusztulását okozzák (*girázgátlók*), *baktericid hatásúak*.

A fluorokinolonok antibakteriális hatása koncentráció- és idő-függő. Magas antibiotikumszint szükséges ahhoz, hogy a baktericid hatás teljes legyen, ugyanakkor a baktériumok MIC értékét tartósan meghaladó koncentrációra van szükség a rezisztens mutánsok kiválogatódásának megelőzéséhez. Antibakteriális hatékonyságukat leginkább a szérum koncentráció-görbe alatti terület és a kórokozó MIC értékének hányadosával lehet jellemezni (AUC/MIC).

A *fluorokinolonok elleni rezisztencia a mutációval keletkező eleve rezisztens* vagy kevésbé érzékeny egyedek *szelektálódásának* következménye, a topoizomeráz enzimek aminosav szekvenciájának egy vagy több helyen történő megváltozásából ered. Plazmid kódolta rezisztencia itt nem létezik. Az egyes fluorokinolon származékok között a Gram-negatívok vonatkozásában keresztrezisztencia van, de a fluorokinolonok és a többi nagy antibiotikum csoport között nincs keresztrezisztencia.

A fluorokinolonok a velük együtt adott egyéb antibiotikumokkal többnyire csak additív hatásúak, szinergizmust ritkán mutatnak, de antagonizmussal sem kell számolni.

Hatásspektrum, képviselők, javallatok:

A kinolonok (nalidixsav és oxolinsav) ma már nem használatosak.

ELSŐ GENERÁCIÓS SZEREK: Ide a **norfloxacin** (Nolicin) tartozik. A kinolonoknál már jelentősen aktívabb, a MIC értékek alacsonyabbak, van már valami hatása a *Pseudomonas aeruginosa* ellen, de a spektrum lényegében azonos (*Gram negatívok*). Javallatai a *húgyúti fertőzések* és használják még utazási hasmenések esetén is.

MÁSODIK GENERÁCIÓS SZEREK: Az ide tartozó **pefloxacin** (Abactal), **ofloxacin** (Zanocin) és **ciprofloxacin** (Ciprobay) spektruma jóval szélesebb, a *Gram-negatívok mellett* (beleértve a *Pseudomonas aeruginosát*) hatékonyak a Gram-pozitívok közül is néhány speciesre, így pl. a *staphylococcusokra* és kisebb mértékben a *Streptococcus pneumoniae* ellen.

A Gram-negatívokkal, különösen a *Pseudomonas aeruginosával* szemben leghatékonyabb a **ciprofloxacin**, majd az **ofloxacin** következik és a legkevésbé hatásos a **pefloxacin**. Klinikailag hatástalannak kell tekinteni ezeket a származékokat a *Streptococcus pyogenes*, az MRSA, az enterococcusok, az anaerob baktériumok, treponémák és rickettsiák ellen is. Jó hatékonyságot mutatnak viszont a *chlamydiák*, *micoplasmák* és a *legionellák* ellen is.

Alkalmazásuk akkor lehet indokolt, ha Gram-negatív kórokozók, így *H. influenzae*, *M. catarrhalis* vagy bélbaktériumok, esetleg atípusos kórokozók jelenléte valószínű. Az elsőnek választandó antibiotikumok közé tartoznak a húgyúti infekciók kezelésben is.

Jó aktivitásuk, penetrációjuk miatt osteomielitisek kezelésére is alkalmasak, de beépített protézis vagy rossz vérellátási viszonyok esetén a terápia közben kialakuló rezisztenciával számolni kell.

Önmagukban ismeretlen eredetű septicus állapotok kezelésére nem javasoltak.

HARMADIK GENERÁCIÓS SZEREK: A **levofloxacin** (Tavanic), a **sparfloxacin**, a **lomefloxacin** és a **fleroxacin** az előzőekhez képest jelentősen jobb Gram-pozitív ellenes aktivitást mutatnak és jobb a hatásuk az intracelluláris kórokozókkal szemben is. Alkalmasak *Streptococcus pneumoniae* infekciók kezelésére is, hatékonyak a penicillinre rezisztens pneumococcusokkal szemben is, és a kórokozó egyéb antibiotikumokkal

szemben mutatott rezisztenciája nem befolyásolja a fluorokinolonok hatását. Indikációs területük a felső légúti infekciók, otthon szerzett és nozokomiális pneumonia, krónikus bronchitis akut exacerbációja, húgyúti és lágyrészfertőzések.

NEGYEDIK GENERÁCIÓS SZEREK: A **moxifloxacin** (Avelox) *pneumococcus* iránti hatékonysága jelentősen jobb, mint a 3. generációsoké, és hat az anaerobokra is. Ezek jelentik a szer fő klinikai javallatait is, vegyes aerob+anaerob infekciók esetén monoterápiában is adható.

Farmakokinetika:

A kinolonok csak szájon átadhatók, a fluorokinolon származékok többsége per os és intravénásan egyaránt bevihető. A **kinolonok** és a **norfloxacin** több mint 90%-ban metabolizálódnak, csak vizeletinfekciók és bizonyos gastrointesztinális fertőzések kezelésére alkalmasak a hatékony szisztémás gyógyszerkoncentráció hiányában.

A többi fluorokinolon igen jól felszívódik a béltraktusból, biodisponibilitásuk per os 80-95%. 5-20%-uk metabolizálódik (az **ofloxacin** a legstabilabb, a **pefloxacin** metabolizálódik a legnagyobb mértékben), A *metabolitok egy része antibakteriálisan aktív* (pl. a pefloxacin fő aktív metabolitja a norfloxacin).

Valamennyi fluorokinolon a vesén át ürül ki, felezési idejük 3 óra (**ciprofloxacin**) és 12 óra (**moxifloxacin**) között változik, ez utóbbit (akárcsak a 3. generációs készítményeket) elég naponta egyszer adni. A vizeletben az **ofloxacin** 90%-a eredeti formában található, míg a **pefloxacin**nak mindössze 11%-a. A vizeletben az aktív gyógyszer töménysége sokszorosán túlhaladja a húgyúti kórokozók elleni gátló koncentrációt és ezen arány még elégtelen veseműködésben is kedvező marad.

Veseműködés beszűkülésekor a nem metabolizálódó, és kizárólag a vesén át ürülő **ofloxacin** kumulálódik legerősebben, ezért ilyen esetben használata kerülendő. A hemodialízis, és a peritoneális dialízis a kinolonok jelentős részét eltávolítja a szervezetből. Természetesen a májműködés zavara az **ofloxacin** kinetikáját nem érinti, a metabolizálódó származékokét befolyásolhatja.

Szöveti penetrációjuk kiváló, a szérumnál magasabb koncentrációt érnek el a legtöbb szövetben (csontban is) és testváladékban valamint az intracelluláris térben. A *liquorban azonban nem biztosítható megfelelő koncentráció, meningitisz kezelésére nem alkalmasak*. A fluorokinolonok kiválóan alkalmasak az ún. szekvenciális terápiára, hisz parenterális és orális formában is hatékonyak és rendelkezésre állnak.

Mellékhatások:

Elég ritkák. A leggyakoribbak a *gastrointesztinális* mellékhatások (2-11%): hányinger, diszkomfort érzés. *Központi idegrendszeri* mellékhatásként (1-7%) fejfájás, hányinger, szédülékenység léphet fel, súlyos mellékhatás, mint görcsroham, eszméletvesztés, pszichotikus reakciók, nyugtalanság igen ritkák (kevesebb, mint 0,5%). Néhány fluorokinolon származéknál felléphet *fotoszenzibilitás*.

A fluorokinolonok kutyán a csontfejlődés során maradandó porckárosító hatással rendelkeznek, emiatt terhesnek és fejlődésben levő gyermeknek csak kivételes esetekben (elsősorban a ciprofloxacin) adható.

A két és három vegyértékű kationokkal a *fluorokinolonok* oldhatatlan, alig felszívódó *kelátot képeznek*, ezért antacidokkal, vastartalmú készítményekkel és bizonyos élelmiszerekkel együtt nem szabad adni.

A kinolonok és a fluorokinolonok közül az erősen metabolizálódóak (pl. pefloxacin) gátolják a májban a xantin származékok lebomlását, így teofillinnel történő együttadásuk esetén a ez utóbbi szer dózisának csökkentésére illetve szérumszintjének monitorozására van szükség. Ezen együttthatás nem jellemző a 3. és 4. generációs származékokra. (9. táblázat) (10. táblázat) (11. táblázat)

Oxazolidinonok

Új szintetikus antibakteriális csoportot jelentenek, eddig egy származék került klinikai forgalomba, ez a **linezolid** (Zyvoxid). Az oxazolidinonok a bakteriális fehérje szintézist gátolják azáltal, hogy megakadályozzák a tRNS kötődését a riboszómához. A fehérjeszintézis korai fázisában hatnak, így hatásmechanizmusuk nem interferál egyetlen más antibakteriális szerrel sem.

Hatásspektrum, javallatok:

A **linezolid** hatásspektrumába a *Gram-pozitív aerob és anaerob* pálcák illetve *coccusok* esnek, a Gram-negatívokra (kivéve az anaerob *Pasteurella multocida*) hatástalan. Jó MRSA, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* (vankomicin rezisztens törzsek is), *Streptococcus pneumoniae* (penicillin rezisztens törzsek is), *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* speciesek ellen is. A szer streptococcusokkal szemben baktericid, az enterococcusokkal és staphylococcusokkal szemben bakteriosztatikus. Antibakteriális hatása időfüggő és független a baktériumok más antibiotikumokkal szemben mutatott esetleges rezisztenciájától.

Szűk spektruma miatt elsősorban a *vankomicinre rezisztens staphylococcusok és enterococcusok* okozta infekciók kezelésében ajánlott. Az eddigi vizsgálatok szerint a **linezolid** ellen rezisztencia alig van.

Farmakokinetika:

Per os és intravénásan egyaránt adható, a béltraktusból jól felszívódik, szokásos egységnyi adagja 600 mg. Eliminációs felezési ideje 5 óra, a sejtekben a széruméval közel azonos koncentráció mérhető, míg a liquorban a szérumszint mintegy 70%-a érhető el.

A bevitt **linezolid** mintegy 30%-a metabolizálódik (aktív metabolitok is képződnek), a gyógyszer 60%-a a széklettel, 40%-a a vizelettel ürül. A vese illetve májfunkció beszűkülése nem befolyásolja a **linezolid** kinetikáját, így vese- és májbetegeknek is a normális dózis adható.

Mellékhatások:

Nem túl gyakoriak, legtöbbször fejfájás, émelygés, hányás, száj, hüvelyi gombásodás jelentkezik. Súlyos mellékhatások igen ritkán fordultak elő.

Magas tiramin tartalmú ételeket (pl. sajtot, vörösbort) a beteg a kezelés alatt nem fogyaszthat, MAO-bénítőkkel és szimpatomimetikumokkal óvatosan társítandó.

Szulfonamidok és cotrimoxazol

A szulfonamidok jelentik a modern antibakteriális kemoterápia kezdetét. (Domagk, 1932). Az általa felfedezett prontosil egy prodrug volt, amelyből a szervezetben hasadt le az antibakteriális hatású p-amino-szulfobenzoesav. A későbbiekben számos szulfonamid származékot szintetizáltak, melyek elsősorban kinetikai tulajdonságaikban különböztek. *Ma már szulfonamidot önmagában alig alkalmazunk* (esetleg enyhe nyári hasmenésekben), *a trimetoprimmel alkotott fix kombináció viszont változatlanul elterjedten alkalmazott antibakteriális szer.* A ma használatos kombinációban a szulfonamid összetevő általában a **szulfamethoxazol** (ritkán **szulfadimidin**), mert ezen szulfonamidnak egyezik legjobban a farmakokinetikája az eredetileg antimaláriás szerként kifejlesztett **trimetoprimmel**.

Hatásmechanizmus:

A szulfonamidok és a trimetoprim a baktérium folsav szintézisének két különböző lépését gátolja: a szulfonamid a p-amino-benzoesav dihidro-folsavvá alakulását, a trimetoprim pedig a dihidro-folsav-reduktáz gátlásával a dihidro-folsav tetrahidrofolsavvá redukálását akadályozza. Így két, önmagában bakteriosztatikus szerből egy baktericid kombináció lesz.

A szelektív hatás alapja, hogy míg az emlősszervezet környezete folátját használja fel, a baktérium csak az önmaga szintetizálta folsavat képes hasznosítani. Az a tény, hogy a trimetoprim affinitása a bakteriális enzimekhez 30 000-szer nagyobb, mint az emlősökéhez, a szelektivitást tovább fokozza.

Hatásspektrum, javallatok:

A kombináció (Cotrimoxazol, Biseptol, Lidaprin, Sumetrolin) számos Gram-pozitív coccus illetve Gram-negatív pálcá ellen aktív, azonban a szerzett rezisztencia miatt hatékonyságából az évek során sokat vesztett.

Jó lehet a *staphylococcusok, béta-hemolizáló streptococcusok* ellen, az *Enterococcus faecalis* többnyire rezisztens. Hatása a *Streptococcus pyogenesre* gyenge. A Gram-negatívok között érzékeny lehet az *E.coli*,

Moraxella catarrhalis, *Klebsiella* és *Enterobacter* speciesek, *Haemophilus influenzae*, a *Proteus* spp. Érzékeny törzseket találunk továbbá a *Brucella*, *Yersinia*, *Aeromonas* törzsek között. Figyelemre méltó a hatékonyság néhány fontos, más antibiotikumra gyakran rezisztens nozokomiális patogén, mint pl. a *Stenotrophomonas maltophilia*, illetve a *Burkholderia cepacia*, a *Pneumocystis carinii*, a *Nocardia asteroides* és még számos kevésé gyakori mikroorganizmus ellen.

Javallatai krónikus bronchitis akut fellánholása, nem-komplikált húgyúti infekciók, utazók hasmenése, *Pneumocystitis carinii* pneumonia, speciális kórokozók célzott kezelése (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Tropheryma whippelii*, *Nocardia asteroides*). Profilaktikusan is alkalmazható.

A szokványos adag felnőtteknek 2 tableta (tablettánként 400 mg **sulfamethoxazol**, 80 mg **trimethoprim**) naponta kétszer.

A **szulfasalazint** *gyulladáscsökkentőként alkalmazzák* a reumatológiában és a krónikus bélgyulladásokban (lásd ott).

Farmakokinetika:

A **sulfamethoxazolt** azért választották a kombináció összetevőjének, mert félideje a **trimethopriméval** azonos (8-12 óra). A komponensek orális alkalmazás után jól szívódnak fel, a fehérjékhez közepesen kötődnek. A szövetekbe különböző mértékben penetrálnak, a szulfonamid szöveti koncentrációja többnyire a szérumszint alatt van, a trimetroprim koncentrációja magasabb. Mindkét anyag metabolizálódik; a szulfonamid nagyobb mértékben. A vizeletben a trimethoprim 50, a sulfamethoxazol 20%-a ürül változatlan formában, beszűkült vesefunkció esetén dóziscsökkentésre van szükség.

Mellékhatások:

A mellékhatások *nagyobb részéért a szulfonamidkomponens a felelős*. Allergiás bőrtünetek jelentkezhetnek 35%-ban, súlyos formát (exfoliatív dermatitisz) ennél sokkal ritkábban észleltek (1 :100 000).

Lehetnek még haematológiai mellékhatások, krisztaluria, és nem szabad felírni cotrimoxazolt ismert glukóz-6-foszfát dehidrogenáz hiányos betegeknél.

Terheseknek — anémiára való hajlamuk miatt — a kombináció nem ajánlott, főleg szülés előtt). Feltehetően a szérumfehérje-kötőhelyekért való kompetíció az oka, hogy a szulfonamidok a kumarinok antikoaguláns hatását, az orális antidiabetikumok hipoglikémizáló hatását és a fenitoin toxicitását fokozzák.

A **cotrimoxazol** számos más gyógyszerrel (ciclopsorinnal, difenilhidantoinnal) is kölcsönhatást mutat.

Antituberkulotikumok

Antituberkulotikumok megjelölés alatt a TBC kezelésére alkalmas, struktúrájukban és hatásmechanizmusukban igencsak különböző gyógyszereket értjük. Struktúrájukban, hatásmechanizmusuk különböző vegyületek, mycobaktériumok elleni aktivitásuk is különböző.

Ezen szerek feloszthatók *antibiotikumokra* és *kemoterápiás szerekre* (az előbbieket más baktériumokra is hatásosak, míg az utóbbiak legtöbbször csak a Koch bacillusra). Fontosságuk szerint pedig vannak mindkét csoportban *elsővonalbeli (major)* és *másodvonalbeli (minor)* szerek. A major antibiotikum a **rifampicin**, a minor csoportba pedig elsősorban a **sztreptomycin** és a **cicloserin** tartozik. A major kemoterápiás szer az **izoniazid** és az **ethambutol**, míg itt minor szerek a **pirazinamid**, az **etionamid** és a **paraaminoszalicilsav**.

Az izoniazid csak a gyorsan osztódó alakokra hat, elpusztítva azok 95%-t, míg a lassan osztódó és perzisztáló baktériumokkal szemben nem vagy csak alig aktiv. Ezeket a rifampicin, a pirazinamid vagy az etambutol képes eradikálni. Ennek alapján a tuberkulózis kezelési stratégiája: 2 hónap intenzív kezelés **izoniazid+rifampicin+etambutol+pirazinamid** kombinációval, amit csak néhány perzisztáló baktérium él túl, majd 4 hónap **rifampicin+izoniazid** kezelés, melynek célja a kevés „feléledő” perzisztáló baktérium illetve a keletkező rifampicin rezisztens mutánsok (ezek folyamatosan keletkeznek, de számuk alacsony, ha a beteg pontosan szedi a gyógyszereket) eradikálása. A többi szer akkor kerülhet használatra, ha a fentiek valami miatt ellenjavalltak vagy nem adhatók.

Nagyrészt a hiányos gyógyszerelés az oka a világszerte megjelenő rezisztens és multirezisztens mycobactériumok elterjedésének. A leggyakoribb humán betegséget okozó mycobacterium a *M. tuberculosis*, de emellett számos ritkább species is előfordul, különösen a csökkent immunitású betegeknél. Ezek általában kevésbé gyógyszerérzékenyek, igazán hatékony kezelésük megoldatlan. Ugyancsak problémát jelent az *atípusos lokalizációjú* (csont, vese, agyhártya stb.) TBC kezelése.

A. Antibiotikumok

A **rifampicint** 1966-ban fedezték fel. Antibakteriális aktivitása jelentős *Gram-pozitív és -negatív coccusok* ellen, hat a *M. tuberculosis*, a *M. kansasii*, a *M. marinum* gyakorlatilag valamennyi törzsére és néhány *M. avium* törzsre is, de gyors rezisztenciaképzése miatt *elsősorban antituberkulotikumként kerül alkalmazásra*.

A gyógyszer a bakteriális RNS-szintézist akadályozza az RNS-polimeráz gátlásával, ami elnyomja az RNS-lánc képzését, vagyis baktericid hatású.

Szájon át adva a **rifampin** jól felszívódik, szöveti penetrációja jó, terápiás koncentrációt ér el tüdőben, hörgőváladékban, pleurális, peritoneális folyadékban, liquorban, májban, epében, vizeletben, a placentán is átjut. 40-45%-a epén, 30-40%-a a vizeleten át ürül, és, mint enziminduktor, a saját metabolizációját is fokozza. Veseelégtelenségben változatlanul adható, de sem peritoneális, sem hemodialízissel nem távolítható el a keringésből.

A **rifampicin** *hepatotoxikus* lehet; a betegek 1%-ában keletkezik *májártalom*, ami súlyossá fokozódhat, ezért a a szérumbilirubin-szint és a májenzimszint (a betegek májműködését rendszeresen ellenőrizni kell) emelkedése esetén az adagolást azonnal abba kell hagyni. a tünetek visszafejlődnek. Ugyanezen ok miatt más hepatotoxikus szerrel (pl. pirazinamid is) óvatosan társítandó. Adása *influenzaszerű* tüneteket és *trombocitopéniát* is okozhat. A testnedveket (vizelet, széklet, nyál, könny, verejték, liquor), és túladagolásakor a bőrt is *narancsszínűre festi*. A kontaktlencsét is elszínezi.

Mint *enziminduktor*, fokozza más gyógyszerek metabolizmusát, azaz csökkenti hatásukat.

Mycobacterium okozta meningitisz kezelésére nem alkalmas. Szokványos adagja 10 mg/ ttkg, maximálisan 600 mg naponta.

Az első aminoglikozid antibiotikum, a **sztreptomycin**, *ma főleg antituberkulotikumként használatos*. Régebben a major szerek közé sorolták, ma már kevésbé népszerű. Önmagában gyorsan képződik ellene rezisztencia, mindig kombinációban alkalmazzák. *Hátránya* oto- és nefrotoxicitása és injekciós alkalmazhatósága. Adagja 15-20 mg/ttkg, maximum 1 g/nap; adható heti kétszeri, 20 mg/ttkg-os dózisban is. Összadagja ne haladja meg a 30 g-ot. Veseelégtelenségben csökkentendő az adagja. A többi antituberkulotikumként használt aminoglikozid (**capreomicin**, a **viomicin** és **kanamicin**) aktivitása mérsékelt, ritkán kerülnek alkalmazásra.

Az **amikacin** a *Mycobacterium tuberculosis* ellen erősen, a *M. intracellulare* és *kansasii* ellen kisebb mértékben baktericid. Adagja 15 mg/ttkg/nap, kétszerre elosztva.

A **cicloserin** hatékony számos Gram-pozitív és Gram-negatív baktériummal szemben, de a klinikai gyakorlatban a mycobactériumok elleni aktivitása fontos. Bevált sok izoniazid- és streptomycin rezisztens *M. tuberculosis* törzsre is.

A szer szájon át adva (adagja 10-20 mg/ttkg naponta) jól felszívódik, a központi idegrendszerbe is bejut. A bevitt gyógyszer 50%-ban metabolizálódik. Vesefunkció csökkenésekor kumulálódik.

Mellékhatásai elsősorban központi idegrendszeri tünetekben (pszichózis, epileptiform görcsök) nyilvánulnak meg. Alkoholal párhuzamosan nem fogyasztható.

B. Kemoterápiás szerek

Az **izoniazid** (izonikotinsav-hidrazin, INH) 1952-ben történt felfedezése óta *a leggyakrabban használt antituberkulotikum*. Hatásmódja nem teljesen tisztázott, elsősorban a bakteriális sejtfal fontos alkotórészének, a mikolsavnak a szintézisét gátolja. *A nyugvó sejtekre bakteriosztatikus hatású, oszló sejtekre azonban*

baktericid. Csak a *Koch bacillusra* és *M. kansasii* törzsekre hat. A családtagok profilaxisára monoterápiában is alkalmazható.

Szájon át adva jól felszívódik (de injektábilisan is adható), szérumszintjének csúcsát 2 óra múlva éri el. Szöveti *eloszlása kitűnő*, a KIR-be és a tuberkulótikusan elsajtosodott gócba is bejut.

A májban acetilálódik. A felezési idő a gyorsan acetilálók (a fehér emberek 45%-a) esetében kevesebb, mint 2 óra, míg lassú acetilálóknál (a fehér emberek 55%-a) 24 óra.

A *mellékhatások* a lassan acetilálóknál gyakrabban fordulnak elő. A legfobtosabb a *hepatitisz*, melynek előfordulása dózisfüggő és a korrrel emelkedik (50 év felett gyakorisága 2—3%). *Hajlamosít erre még a rendszeres alkoholfogyasztás és az együtt szedett rifampicin is*. A többi mellékhatás (neuritiszek, izomgörcsök, allergiás bőrkiütések, láz) ritkábbak.

Nagyszámú gyógyszeregyütthathatást mutat: Antacidok akadályozhatják a szer felszívódását, ugyanakkor az **izonizid** emelheti a fenitoin szérumszintjét és toxicitását; diszulfirammal együtt adva pszichotikus reakciók jöhetnek létre, a B6-vitamin (piridoxin) kiürülését ugyanakkor fokozza (pellagraszerű tüneteket okozva).

Napi adagja 5-8 mg/ttkg, maximálisan 300 mg is adható.

Az **ethambutol** bakteriosztatikus, számos mycobactérium ellen hatékony (*M. tuberculosis*, *kansasii*, *avium complex*, *xenopi*, és *Nocardia spp*) és fokozhatja más antituberkulótikumok hatását.

Jól szívódik fel, de ezt az alkohol jeletősen ronthatja. Meningitiszek esetén a liquorban a szérumszint koncentráció 25-40%-a mutatható ki. A bevitt adag 90%-a változatlanul, 10%-a metabolit formájában ürül a vizelettel, így a veseelégtelenség megnöveli a mellékhatások kockázatát.

Mellékhatásai igen ritkák, kivéve a dózisfüggően létrejövő *opticus neuritist*, mely miatt rendszeres szemészeti vizsgálat javallt a szedés ideje alatt.

Adagja 5 mg/ttkg/nap vagy kétszer hetente 50 mg/ttkg.

A **pirazinamid** egy nikotinamid-analóg, mely baktericid hatású az osztódó baktériumokra, de aktivitása pH függő (savanyú közegben jól hat, neutrálisban inaktív). Csak a *M. tuberculosis* ellen hatékony, de rezisztencia ritkán alakul ki vele szemben.

A liquorba jól behatol, kismértékben metabolizálódik, a szervezetből glomeruláris filtrációval ürül ki. Legfontosabb *mellékhatása* szintén a *hepatotoxicitás*. Kiválasztáskor kompetitíven gátolja a húgysav ürítését, így *köszvényes rohamot* hozhat létre (ezért is jó társítani a húgysavszintet csökkentő rifampicinnel).

Adagja 20-30 mg/ttkg/nap, vagy 50 mg/ttkg hetente 3-szor, vagy 75 mg/ttkg hetente 2-szer.

Az **etionamid** szintén nikotinamid analóg, mely szájon át jól felszívódik, a liquorba is megfelelő koncentrációt érve el. Teljezen metabolizálódik, napi adagja 15-30 mg/ttkg.

Mellékhatásként hepatitisz, túlérzékenységi reakciók, depresszió, gyomor—bél panaszok jelentkezhetnek.

A **paraaminoszalicilsav** (PAS) a szövetekben magas koncentrációt elérő minor szer, a szervezetben 80%-ban acetilálódik. Bakteriosztatikus hatású, ellene a rezisztencia igen ritka.

Mellékhatásként gastrointesztinális panaszokat, allergiás reakciókat vagy központi idegrendszeri zavarokat okozhat. Adagja nagy, 150-300 mg/kg/nap.

Egyéb szerkezetű baktériumellenes szerek

A **polimixin E** vagy **colistin** (létezik még **polimixin B** is) polipeptid szerkezetű baktericid antibiotikum, mely az antibiotikum éra legelején került forgalomba és az újabb, kevésbé toxikus antibiotikumok megjelenésével kiszorult a gyakorlatból. Az elmúlt években azonban a multirezisztens és másra nem érzékeny baktériumok okozta infekciók egyre nagyobb száma miatt ismét megjelentek a klinikumban, a multirezisztens, súlyos fertőzést okozó Gram negatívok (pl. *Pseudomonas aeruginosa*) ellen (Gram pozitívokra nem hat). Szinergista hatású lehet a szulfonamidokkal és a ciprofloxacinnal.

Csak parenterálisan adható, rosszul penetrál a szövetekbe, a központi idegrendszerbe sem jut be. Változatlan formában ürül a vizelettel, beszűkült vesefunkció esetén kumulálódik. Felezési ideje 4-5 óra.

Az egyik legtoxikusabb antibiotikum. Mellékhatásai közül jelentős a *vesekárosító hatás*, mely a gyógyszer leállítása után még 2 hétig progrediálhat, és gyakoribb már előzetesen károsodott vesefunkció esetén. A

neurotoxicitás (gyengeség, szédülékenység, és – szerencsére ritkán, elsősorban myasthenia gravisban szenvedő betegeken – paralízis) szintén jelentős és hosszan tartó.

A rifamicinek közül a legelterjedtebbet, a **rifampicint** TBC kezelésére használjuk (lásd ott) és igyekszünk erre a célra megőrizni. A **rifabutin** viszont egyéb fertőzések terápiájára is használatos. A Gram pozitívak közül jól hatnak a *staphylococcusokra* (az MRSA és MRSE törzsekre is), és az anaerob *Clostridium difficile*, míg a

Gram-negatívok közül aktív a *Neisseria gonorrhoeae*, a *Neisseria meningitidis* és a *Haemophilus influenzae* ellen. A két utóbbi kórokozó ellen monoterápiában, profilaktikus céllal is használják, de legtöbbször kombinációban kerül alkalmazásra (a vele szemben gyorsan kialakuló rezisztencia miatt).

A rifamicinek tökéletesen szívódnak fel a béltraktusból, a szervezet szöveteiben (a liquorba is) jól diffundálnak. Magas koncentrációban választódnak ki az epében, a vizelettel a bevitt dózis 5-20%-a ürül, felerészben változatlan formában. Jelentős májkárosodás esetén adásuk nem javasolt, a vesefunkció beszűkülése nem befolyásolja érdemben az elimináció sebességét.

A rifamicinek *mellékhatásaként narancsszínűvé válik a vizelet*, az izzadtság, a könny és elszíneződik a lágy kontaktlencse. Előfordulhat még a hasi fájdalom, influenzaszerű kórkép és hepatitisz is. A májfunkciós értékek gyakran megemelkednek.

A rifamicinek *erős enziminduktorok*, nagyszámú velük együtt adott gyógyszer metabolizmusát gyorsítják fel, melynek következtében azok hatékonysága csökken. Saját metabolizmusukat is jelentősen serkentik.

A **rifaximin** szintén rifamicin származék, mely a bélből egyáltalán nem szívódik fel. Parenterálisan javallata megegyezik a többi rifamicinével, de gyakran adják hasmenésekben szájon át, mint helyi kezelést, ugyanis ilyen formában a bélbakteriumok ellen is hatékony koncentráció érhető el.

A **fuzidinsav** a fuzidánok közé tartozó, a legtöbb Gram-pozitív baktériummal szemben hatékony antibiotikum, mely a Gram-negatívok ellen hatástalan. A klinikum szempontjából fontos aktivitást a staphylococcus-ellenes hatás jelenti, amely független a staphylococcus más antibiotikummal szemben mutatott rezisztenciájától, így a súlyos staphylococcus fertőzések jelentik a fő javallatát is.

Per os és parenterális formában egyaránt adható, a szájon át bevitt gyógyszer 90%-a felszívódik. A plazmafehérjéhez erősen kötődik, a liquorba nem jut be. Teljes mértékben metabolizálódik, glukuronid formájában választódik ki az epével. Felezési ideje kb.9 óra.

Mellékhatásai ritkák, hányinger, hányás, májfunkció romlás, icterus alakulhat ki.

A nitrofuránok közé két vegyület tartozik, a **nitrofurantoin** és a **furazolidin**. Ezek egyes *E. coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter* törzsek ellen hatnak.. Csak nem komplikált alsó húgyúti infekciók kezelésére alkalmasak, mert sem a veseszövetben, sem a prosztatában, sem a szérumban nem érnek el megfelelő koncentrációt. Előnyük viszont, hogy terhéseknek és gyermekeknek is adhatók.

Antibakteriális hatásmechanizmusuk nem teljesen tisztázott, de feltehetően többféle hatásmódjuk is van (riboszomális fehérjékhez kötődnek, gátolják a translációt, károsítja a bakteriális DNS-t).

Nagyszámú mellékhatásuk korlátozza gyakori felhasználásukat. Legtöbbször (az esetek 20-40%-ában) *gastrointestinális panaszok* (émelygés, hányás) jelentkeznek. Jóval ritkábban jelentkező, de súlyos mellékhatás az *akut hyperszenzitív pulmonális reakció* (hirtelen fellépő magas láz, köhögés, légszomj, diffúz alveoláris gyulladás), és amelynek szubakut vagy krónikus formája irreverzibilis is lehet. Ezen kívül felléphet (esetenként szintén megfordíthatatlan) krónikus májkárosodás és perifériás idegbántalom is.

A **fosfomicin** szintén csak a nem komplikált alsó csak húgyúti infekciók kezelésére monodózisban használt antibiotikum. Hatékony több Gram-pozitív és Gram-negatív baktériummal szemben, mint *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* és *koaguláz-negatív staphylococcusok*.

Jól szívódik fel a béltraktusból, és igen magas koncentrációban választódik ki a vizeletben, ahol az egyszeri dózis beadása után 48 órán keresztül antibakteriális hatású koncentrációt ér el.

Bevétel után enyhe gasztrointestinális panaszok léphetnek fel.

A **mupirocin** (kenőcs vagy tableta formájában) lokálisan alkalmazható antibiotikum, mely a többi antibiotikummal általában nem mutat keresztrezisztenciát. Klinikai jelentőségét a *methicillin-rezisztens staphylococcusok elleni aktivitás* adja (a Gram-negatívokkal szemben hatástalan).

Mellékhatásai (kenőcs esetén) helyi irritáció, viszketés. A nagyobb kiterjedésű sebből felszívódó gyógyszer vesetoxikus lehet.

1. táblázat A fő antibiotikum csoportok antimikrobás spektruma

Antibiotikum/ kórokozó	Gram +	Gram -	Anaerobok	Intracell. patogének	Rickettsiák	Treponémák
penicillinek	++	++	+	-	-	++
cefalosporinok	++	++	+/-	-	-	+
carbapenemek	++	++	++	-	-	+
aminoglikozidok	+	++	-	-	-	-
fluorokinolonok	+	++	-	+	-	-
glikopeptidok ¹	++	-	-	-	-	-
makrolidok	+	+/-	+/-	++	-	+
linkózamidok	+	-	++	+	-	-
tetracyclinek	+	+	+	+	++	++
klóramfenikol	+	+	++	-	++	-
imidazolok	-	-	++	-	-	-
oxazolidinonok ¹	+	-	+	-	-	-
polimixinek	-	+	-	-	-	-
fuzidánok	+	-	-	-	-	-

¹ Gram-pozitív anaerobok ellen hatékony

- =nem vagy csak alig hatékony,

+/-= klinikailag nem releváns hatás, vagy csak egy-egy származék hatékony

+ =hatékony

++=kifejezetten hatékony

2. táblázat Antibiotikumok csoportosítása hatásspektrumuk szélessége szerint

<i>Viszonylag szűk</i>	<i>Széles spektrum</i>	<i>Kifejezetten széles</i>
penicillin G (streptococcus, treponémák)	II. III. generációs kefalosporinok (Gr-, Gr+ aerobok)	imipenem/meropenem/ertapenem (Gr+, Gr-, anaerobok)
oxacillin (staphylococcusok)	2. generációs fluorokinolonok (Gr-, Gr+ aerobok, intracellularis patogének.)	piperacillin/tazobactam (Gr+, Gr-, anaerobok)
vankomicin/teicoplanin (Gr+ aerobok, anaerobok)	aminoglikozidok (Gr- aerobok)	tetraciklinek¹ (G+, G-, anaerobok, intracellularis patogének, rickettsiák, treponémák)
metronidazol (anaerobok)	béta-laktamáz stabil aminopenicillinek (Gr+, Gr-aerobok, anaerobok)	kloramfenikol² (G+, G-, anaerobok, rickettsiák)
linkosamidok (Gr+ aerobok, anaerobok)	makrolidek³ (G+ G-aerobok, anaerobok intracelluláris patogének)	4. generációs fluorokinolonok (G+, G-, aerobok és anaerobok, intracellularis. patogének)
Oxazolidinonok G+ aerobok	polimixinek G-negativ aerobok	
fuzidánok G+ aerobok		

1 a tetraciklinek "szokványos" Gram pozitív és negatív baktériumok elleni hatékonysága a rezisztencia kialakulása miatt igen jelentősen csökkent, ezek ellen többnyire csak antibiogram alapján célszerű alkalmazni e származékokat

2. a kloramfenikol alkalmazása a potenciális csontvelő károsító hatás miatt kizorult a klinikumból

3.. a makrolidek G-negativ spektruma csak néhány speciesre terjed ki

3. táblázat. A penicillinszármazékok antibakteriális spektruma

Antibiotikum/kórokozó	Staphylo-coccus	Meticillin-rezisztens Staphylo-coccusok	Strepto-coccus	Entero-coccus	H. inf., E. coli, P. mir., Salmonellák, Shigellák	K. pneum., Serratia, Enterobacter spp., P. aeruginosa
penicillin G/V penamecillin	-	-	++	+	-	-
oxacillin, nafcillin, methcillin	++	-	+	-	-	-
ampicillin/amoxicillin	-	-	++	++	+	-
ampicillin + sulbactam/ amoxicillin + klavulánsav	+	-	++	++	++	-
piperacillin	-	-	++	++	++	+
piperacillin + tazobactam	++	-	++	++	++	++

4. táblázat. Penicillin származékok néhány kinetikai jellemzője és dozírozása

generikus név (felszívódás %-ban orális bevitelnél)	adott dózis mellett elért csúcs koncentráció	$t_{1/2}$ normal vesefunkció/ anuria (óra)	átlagos dózis (g) → napi max.
	Dózis (g)	szérum csúcs ($\mu\text{g/ml}$)	
penicillin G (15-30)	0,4 mU po 2 mU /26 iv	0,5 U/ml 20	0,4-0,9 /6-20 po: 4x 0,5-1 →4 iv: 4-6x 1-4mU →24mU
penicillin V (60-73)	0,5 iv	4,9-6,3	0,5 /7-10 4x 0,25-0,5
oxacillin (30-35) o p	0,5 po 0,5 iv	2,6-3,9 52-63	0,3-0,8 /0,5-2 po: 4-6x 0,5-1 →4 iv:4-6x 0,5-2 →12
ampicillin (30-55) o p	0,5 po 2,0 iv	3-6 47,6	0,7-1,4 /7,4-21 po:4x 0,25-0,5 →4 iv: 4-6x 0,5-2 →12
amoxicillin (74-92)	0,5 po	5,5-11	0,7-1,4 /7,4-21 po:3x0,25-0,5→1,5 iv:3x0,25-1 →3
ampicillin/szulbaktám o p	1,5 IV	40-71	1/9 iv:4x1,5-3 →12(ampicillin)
amoxicillin/klavulánsav o p	0,5 po	3,7-4,8	1,1-1,3/7,5 po:3x0,25-0,5 →1,5 iv:3-4x1 →6(amoxicillin)
piperacillin	2 iv 4 iv	159-615 389-484	0,6-1,3 /2,1-6 4-6x3-4 →24
piperacillin/tazobaktám	4,5 iv	224	0,7-1,1 /1,9-3,5 3-4x 2,25-4,5 →13,5g

5. táblázat A cefalosporin származékok felosztása

	<i>parenterális</i>	<i>orális</i>
1.generáció	cefalotin cefazolin	cefalexin cefadroxil
2.generáció	cefamandol cefuroxim cefoxitin	cefaclor cefuroxim-axetil cefprozil
3.generáció	cefotaxim ceftriaxon ceftizoxim cefoperazon ceftazidim	cefixim ceftibuten
4. generáció	cefixim	

6. táblázat A cefalosporinok antimikrobás spektruma

Antibiotiku m/kórokozó	staphyl o coccus ok	staphyl o coccus ok meth-R	strepto coccus ok	entero coccus ok	anaerob ok B.frag.	G- (H.infl. E.coli Kleb spp Salmonella Shigella spp)	S.marc Entero bacter spp Acineto bacter spp.	Pseudo monas aerugino sa	Mycoplas ma spp Chlamydi a spp.
cefalexin cefadroxil cefazolin	++	-	++	-	-	+/-	-	-	-
cefaclor	++	-	++	-	-	+	-	-	-
cefamandol cefuroxim	++	-	++	-	-	++	-	-	-
cefoxitin	++	-	++	-	+	++	+/-	-	-
cefotaxim ceftriaxon	+	-	++	-	+/-	++	++	+/-	-
cefoperazo n	+	-	+	-	+/-	++	++	+	-
ceftazidim	+/-	-	+	-	-	++	+	++	-
cefepim	+	-	+	-	-	++	+	++	-
ceftibuten cefixim	-	-	+	-	-	++	++	-	-

- =nem vagy csak alig hatékony,
- +/-= klinikailag nem releváns hatás, vagy csak egy-egy származék hatékony
- + =hatékony
- ++=kifejezetten hatékony

7. táblázat A cefalosporin származékok néhány kinetikai jellemzője és dozírozása

generikus név (felszívódás %-ban orális bevitelnél)	adott dózis mellett elért csúcs koncentráció	$t_{1/2}$ vesefunkció/ (óra)	normal anuria	átlagos dózis (g) → napi max.
	Dózis (g)	szérum csúcs (µg/ml)		
cefalexin (100)	0,5 PO	15-18	0,5-1,2 /5-30	4x0,25-1 →2
cefazolin	1 IV	188	1,2-2,2 /18-36	3-4x0,5-2 →6
cefadroxil (100)	0,5 PO	10-18	1,1-2 /20-25	1-2x0,5-1 →2
cefoxitin	1 IV	110-125	0,7 /13-22	3-4x1-2 →8
cefuroxim (37-52) o p	0,5 PO 0,75 IV	7 51,1	1,2/15	2-3x 0,125-1,5 → 1 po, →4,5 iv
cefamandol	1 IV	139	0,6/11	iv: 6-3x 0,5-2 →8
cefaclor (52)	0,5 PO	13-15	0,5-1 /2,8	po: 3x 0,25-0,5 →1,5
cefprozil (95)	0,5 PO	8,2-10,4	0,9-1,5 /5,9	1-2x 0,25-0,5
cefotaxim	1 IV 2 IV	102,4 241,1	0,9-1,7	iv: 2-3x 0,5-2 →12
ceftazidim	1 IV 2 IV	69 159-185	1,4-2 /11,9-35	iv:3-2x 1-2 →6
ceftriaxon	1 IV 2 IV	123-150 223-276	5,4-10,9 /12,2-18,2	1-2x 0,5-2 →4
cefixim (30-50)	0,4 PO	3,7	2,4-4/11,5	1x0,4g →0,4
cefoperazon	1 IV	153	1,9/2,2	iv: 2-4x 1-2 →12
ceftibuten (80)	0,4 PO	15	1,5-2,9 /18-29	po: 1-2x 0,2-0,4 →0,6
cefepim	1 IV	81,7	2/13,5	iv: 3-2x 0,5-2→6

8. táblázat Makrolid származékok néhány kinetikai jellemzője és dozирования

generikus név (felszívódás %-ban orális bevitelnél)	adott dózis mellett elért csúcs koncentráció		$t_{1/2}$ normal vesefunkció/ anuria (óra)	átlagos dózis (g) → napi max.
	Dózis (g)	szérum csúcs ($\mu\text{g/ml}$)		
Eritromicin (gyenge) o p	0,25 PO	0,1-2	1,5-2 /6	po: 4x 0,25-0,5 →2
roxitromicin (95)	0,15 PO 0,3 PO	6 10	12/~12	po: 1-2x 0,15-0,3 →0,3
claritromicin (50-55)	0,5 PO	2-3	5-7/22	po: 2x 0,25-0,5 →1 iv: 2x0,5 →2
azitromicin (35-40)	0,5 PO 0,5 IV	0,09-0,44 3,63	11-14 szérum 72 szöveti	1x0,5 3napig →0,1
spiramicin (33-40)	1 PO	0,96	5-6	2-4x 0,5-1 →4-5
josamicin (>90)	0,5 PO	0,65	0,9-2	po: 2-3x 0,5-1 →3

9. táblázat A fluorokinolonok antimikróbás spektruma

Antibiotikum/ kórokozó	staphylo coccusok	staphylo coccusok meth-R	strepto coccusok	entero coccusok	Anaerobok B.frag.	G- (H.infl. E.coli Kleb spp Salmonella Shigella spp)	S.marc Entero bacter spp Acineto bacter spp.	Pseudo monas aeruginosa	Mycoplas ma spp Chlamydia spp.
1.gen oxolinsav nalidixsav	-	-	-	-	-	+	-	-	-
2.gen norfloxacin	-	-	-	-	-	++	+	+	-
2.gen pefloxacin	+	-	-	-	-	++	+	+	-
2.gen ofloxacin ciprofloxacin	++	-	+	-	-	+++	+++	+++	++
3.gen levofloxacin	+++	+	++	-	-	+++	+++	++	+++
4.gen moxifloxacin	+++	+	+++	-	++	+++	+++	++	+++

10. táblázat A fluorokinolon származékok néhány kinetikai jellemzője és dozírozása

generikus név (felszívódás %-ban orális bevitelnél)	adott dózis mellett elért csúcs koncentráció	$t_{1/2}$ normal vesefunkció/ anuria (óra)	átlagos dózis (g) → napi max.
	Dózis (g)	szérum csúcs ($\mu\text{g/ml}$)	
nalidixsav (100)	1 po	20-40	1,1-2,5/21 po: 4x1g →4g
oxolinsav (rossz)	0,75 po	0,9-3,6	6-7 2x0,75 →2
norfloxacin (30-50)	0,4 po	1,3-1,9	2,3-4/7,6 po: 2x0,4 →0,8
ofloxacin (85-100) o p	0,4 po 0,4 iv	2,9-5,6 4	4-8/16,9-28,4 2x 0,2-0,4 →0,8
ciprofloxacin (50-85) o p	0,5 po 0,75 po 0,4 iv	1,6-2,9 2,5-4,3 4,6	3-5/5-10 po: 2x 0,25-0,75 →1,5 iv: 2-3x 0,2-0,4 →1,2
pefloxacin (98) o p	0,4 po 0,4iv	3,8-5,6 5,8	8-12/11-15 1-2x0,4
levofloxacin (99)	0,5 po 0,5 iv	5,7 6,2	6-8 1x 0,25-0,5 →0,5
moxifloxacin (91)	0,4	3,1	12 1x0,4 →0,4

11. táblázat A fluorokinolonok tulajdonságai és klinikai alkalmazásuk

Generációk	Antimikrobás aktivitás	Kinetikai tulajdonságok	Klinikai alkalmazás
Nulladik generáció (kinolonok): <i>nalidixsav</i> <i>oxolinsav</i>	Gram-negativ bélbaktériumok→mérsékelt	rossz GI felszívódás, csak orális alkalmazhatóság, sok mellékhatás, gyógyszer interakciók, magas napi dózis (2-4g), többszöri adagolás	alsó húgyúti infekciók
1.generációs fluorokinolonok <i>norfloxacin</i>	Gram-negativ bélbaktériumok→jó	rossz GI felszívódás, csak orális alkalmazhatóság	alsó húgyúti infekciók, enteritisek
2.generációs fluorokinolonok <i>pefloxacin</i> <i>ofloxacin</i> <i>ciprofloxacin</i>	Gram-negativok→kifejezett P.aeruginosa→kifejezett nem-fermentáló G→mérsékelt Gram-pozitiv→mérsékelt intracell. path.→jó	jó GI felszívódás oralis és parenterális alkalmazhatóság, napi 2-szeri adagolás, kevés mellékhatás	elsősorban Gram-negativ okozta szisztémás infekciók (kivéve meningitis)
3.generációs fluorokinolonok <i>levofloxacin</i> <i>sparfloxacin</i>	Gram-pozitiv→kifejezett Gram-negativ→jó-kifejezett P.aeruginosa→jó-kifejezett egyéb nem-fermentáló G→ kifejezett anaerobok→jó intracell. path:→kifejezett	jó GI felszívódás oralis és parenterális alkalmazhatóság lassú elimináció, napi 1- vagy 2-szeri adagolás kevés mellékhatás	Gram-pozitivok, Gram-negativok okozta szisztémás infekciók
4.generációs fluorokinolonok <i>moxifloxacin</i>	Gram-pozitiv→kifejezett Gram-negativ→jó-kifejezett P.aeruginosa→csekély egyéb nem-fermentáló G→ kifejezett anaerobok→jó -kifejezett	jó GI felszívódás oralis és parenterális alkalmazhatóság lassú elimináció, napi 1- szeri adagolás kevés mellékhatás	Gram-pozitivok, Gram-negativok, anaerobok okozta szisztémás infekciók

	intracell. path:→kifejezett		
--	-----------------------------	--	--

Virusedes szerek

I. Herpes simplex virus (HSV) és varicella zoster virus (VZV) ellenes szerek

Acyclovir (ACV)

Keskeny spektrumú, de a területén rendkívül hatékony szintetikus előállított antivirális szer. *Farmakodinámia. Hatásmód:* A vírussal fertőzött emberi sejtben gátolja a vírus DNS-polimeráz enzimjét, megakadályozza a herpeszvírus DNS-láncának létrejöttét, megállítja a vírusreprodukciónkat.

Hatásspektrum: Klinikailag hatékonynak bizonyult herpes, herpes zoster és varicella vírusok ellen. Az Epstein-Barr-vírust (EB) és a citomegalovírust (CMV) is gátolja in vitro, de klinikai hatás alig, vagy egyáltalán nem volt kimutatható.

Farmakokinetika: Per os és iv. is adható; orális adagolással biodisponibilitása 20%-a az iv. adottnak. Vesén keresztül választódik ki glomerularis filtráció és tubularis szekréció útján; a bevitt adag 60-90%-a megjelenik a vizeletben, jórészt változatlan formában. A kiürülési felezési idő ép veseműködés mellett kb. 3 óra, újszülöttnél 4 óra.

Mellékhatások: Enyhék, kifejezett toxicitásról nem beszélhetünk. Egyetlen jelentős mellékhatása az allergiás reakció, ami igen ritka. Hányinger, hányás, fejfájás előfordulhat, hosszabb kezelés során hasmenés is. Nagy adagok adásakor idegrendszeri tüneteket és észleltek, zavartság, hallucináció formájában.

Terheseknek adható, a magzatot nem károsítja, sőt a herpeszvírus transzplacentalis terjedését megakadályozza !!

Javallatok: Akut herpes simplex és a herpes genitalis kezelésében 200 mg-os adagban adják ötször naponta, 7-10 napig. Helyi kezelés társítása ajánlott kenőcs formájában.

Varicella szövődmények (tüdőgyulladás) esetén ACV-kezelés indokolt lehet, különösen csökkent immunitású gyermekek életveszélyes varicellája esetén.

Herpes zosterben ACV hatására (p. o. 5 X 800 mg/ nap, gyermeknek 5 X 200-400 mg/nap) a helyi tünetek gyorsan lezajlanak. A kezelés elsősorban generalizált esetben indokolt. Csökkent immunitásban az adag 10 mg/ tskg/nap iv., ezzel a disseminatio kivédhető, ill. gyógyítható. Szemcsepp formájában is alkalmazzák vírusos chertoconjunctivitisben naponta 5x.

Ganciclovir

Kémiai szerkeze hasonló az ACV-éhez, azonos mértékben hat a HS- és a VZ-vírusokra, míg az EB- és a CM- vírusokra a hatása tízszeres. Hatékony az ACV-rezisztens herpeszvírusokra is.

Farmakokinetika: Glomerularis filtrációval ürül, felezési ideje három óra.

Mellékhatások: Neutropeniát (40%-ban), anaemiát, thrombopeniát ritkábban észleltek. Neurológiai tünetek, bőrkiütések, gyomor-bél panaszok 70%-ban jelentkeznek.

Javallatok: Csökkent immunitású betegek súlyos CMV fertőzésében, mint például AIDS-es egyén retinitise, alkalmazzák. Visszaesés elkerülésére fenntartó kezelést adnak.

Egyéb CMV-fertőzések közül a ganciclovir colitis, oesophagitis, pneumonitis kezelésében volt hatásos.

Famciclovir, penciclovir

A penciclovir az acyclovirhez hasonló szerkezetű és spektrumú szer, amelynek szájon át alig szívódik fel. Jából, a famciclovir egy prodrug, a szervezetben penciclovirrá alakul. A vírussal fertőzött sejtből lassan ürül, így antivirális hatása hosszú.

Mellékhatásai (fejfájás, hányinger, hasmenés) rövid szedés esetén enyhék. Állatkísérletben tumorkeltőnek, in vitro nagy koncentrációban mutagénnek találták. Klinikailag Herpes zoster ellen hatásosnak bizonyult, gátolja a hepatitis-B vírus replikációját is — klinikai hatékonyságát HBV ellen most vizsgálják.

Ribavirin

Az ACV-nél szélesebb a spektrumú antivirális szer, in vitro mind az RNS- (influenza A, B, parainfluenza, respiratory syncytial vírus [RSV]), mind a DNS- (adeno-, herpesz és himlő-) vírusokat gátolja. Hatékony a kanyaró-, arena- és bunyavírusok ellen is. Enterovírusokra hatástalan. A központi idegrendszerbe nem jut, encephalitisekben nem hat.

Farmakokinetika: Szájon át terápiás vérszint érhető el; felezési ideje 9 óra. A vörösvértestekben kumulálódik, a vizelettel ürül metabolit formájában. Légzőszervi fertőzésekben igen hatásos aeroszol formájában.

Mellékhatások. Toxicitás: Állatkísérletekben teratogén, embriotoxikus, mutagén és valószínűleg carcinogén. Emberben normocytás anémiát okoz, a ribavirin-tartalmú vörösvértestek valószínűleg rövidebb életűek; ennek tulajdonítható az emelkedett sérumbilirubin-érték is. Az anémia átmeneti, de nagyobb adag a csontvelőt is károsítja. Aeroszolos adásakor e tünetek nem jelentkeznek, ritkán észleltek conjunctivitist, bőrküütést. Az aeroszolos adás speciális készüléket igényel, a betegeket ellátó személyzet vörösvérsejtjeiben is kimutatták az RV-t.

Javallat: Csecsemők RSV-fertőzésében igen hatékony, 20 mg/ml-es oldatot adnak aeroszol formájában, 35 napig. A Lassa-láznak ma az RV az egyetlen ellenszere.

Terheseknek nem adható.

Vidarabin

Az első hatásos szer volt herpeszvírus ellen. Jelentős toxicitása miatt az ACV megjelenése gyakorlatilag kiszorította alkalmazását.

Foscarnet

HIV, herpeszvírusok, hepatitis-B vírus ellenes hatása évek óta ismert. Nefrotoxikus, központi idegrendszeri mellékhatásokat okoz. Terápiás eredmények érhetőek el CMV-retinitisben, egyéb CMV-fertőzésekben és acyclovir-rezisztens HSV- és VZV-fertőzésekben. AIDS-es betegek CMV-retinitisében a gancyclovirrel egyenértékűnek találták, ugyanakkor a betegek túlélési ideje hosszabbodott, feltehetően a foscarnet HIV-ellenes hatása miatt.

Amantadin, rimantadin

Csak az influenza A vírus ellen hatékonyak és gyorsan alakul ki velük szemben rezisztencia. Az amantadin szájon át adható.

Idoxuridin

In vitro herpesvírus ellen hatásos; néhány államban herpes-keratitis ellen szemcsepp, szemkenőcs formájában használják. Nálunk nincs forgalomban.

Neuraminidáz-gátlók

Az influenza vírus felszínén két glycoprotein molekula van, a haemagutinin és a neuraminidáz. A neuraminidáz hatására a felszíni szialsav lehasításával leszakad az újonnan képződött vírus. Ezt a folyamatot gátolják a neuraminidáz-gátlók, pontosabban a vírusok további terjedését a szervezetben. Az összes ma ismert influenza vírus ellen hatékonyak. Mai ismereteink szerint rezisztencia kialakulása igen ritka. Eddig két származék került forgalomba:

Oseltamivir

Per os szedhető származék, jó biodisponibilitással. A szájon át bevitt származék a májban lévő eszterázok hatására válik aktív gyógyszerre (oseltamivir-karboxilát). Szöveti behatolása igen jó, felezési ideje 6-10 óra. Elsősorban a vesén keresztül ürül, dózisát károsodott vesefunkció esetén csökkenteni kell. Kevés mellékhatással rendelkezik, elsősorban gastrointestinalis panaszokra, hányingerre, hasi fájdalmakra panaszkodnak a betegek.

Zanamivir

Inhalációs por formájában áll rendelkezésre, per os formája nincs. A belégzett gyógyszer a légúti hámban koncentrálnak, mellékhatásként bronchospasmus, köhögés előfordulhat.

Hatékony az influenza profilaxisában és megrövidíti vagy enyhébbé teszi az influenzás megbetegedés lefolyását, ha a kezelést a panaszok kezdetétől számított 12 órán belül legkésőbb megkezdik.

II. Antiretrovirális gyógyszerek

A Humán Immundeficiencia Vírus (HIV) fertőzés következtében kialakuló immunhiányos tünetegyüttes (AIDS) kezelésére használt, a HIV replikációt gátló gyógyszerek tartoznak ide. Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan gyógyszer, mely egyedül képes hatékonyan és tartósan csökkenteni a vírus replikációt, ezért a betegség kezelésére gyógyszer társításokat használunk. A jelenleg használt gyógyszerek kombinált adásával hatékonyan csökkenthető a HIV replikációs rátája, és megállítható a betegség progressziója.

A jelenleg rendelkezésre álló antiretrovirális gyógyszerek négy hatástani csoportba oszthatók nukleozid(tid) reverz transzkriptáz gátlók (NRTG-k), non-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTG-k), proteáz gátlók (PG-k) fúzió gátlók (FG).

Hatásmechanizmus:

A **nukleozid(tid) reverz transzkriptáz gátlókat** az intracelluláris kinázok trifoszfáttá alakítják, és elsősorban a HIV reverz transzkripció láncterminátoraként, valamint a természetes nukleozid trifoszfát alakjának kompetitív antagonistájaként fejtik ki enzim gátló hatásukat.

A **nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók** a HIV-1 vírus reverz transzkriptázához kötődve az enzim katalitikus szintjén gátolja az RNS függő DNS polimerizációt. A HIV-2 vírus illetve az eukaryota sejtek DNS polimeráz enzimek működését nem gátolják.

A **proteáz inhibitorok** a HIV fertőzött sejtekben gátolják a vírus-specifikus proteázt és ezzel megakadályozzák a vírus polyproteinjének feldarabolását. Az így keletkező virion elveszíti fertőzőképességét.

Csoportra jellemző mellékhatások:

Laktacidózis:

A NRTG-k adásával hozható összefüggésbe. A vénás vér laktát szintje > 2 mmol/L és az artériás pH < 7,3. Jellemző tünetei: fáradtságérzés, fogyás, étvágytalanság, hányinger, hányás, hasi fájdalom, fulladás. Társulhat még pancreatitis, akut májelégtelenség, légzéselégtelenség, encephalopathia. A NRTG-k mitochondriumokkal szembeni toxicitásának következménye. Gyakorisága NRTI tartalmú kombináció mellett 0,08 – 0,8/ 100 beteg/év, mely nagyban függ az NRTI-től. Gyakorisági sorrendben d4T > DDI > ZDV > 3TC (= ABC). Ribavirin együttadás növeli a kockázatot. Legfontosabb laboratóriumi értékek: emelkedett laktát szint, anion hiány, magas LDH, CK, valamint csökkent bicarbonát és pH. Súlyos, 10 mmol/L-nél magasabb vér laktát szint értékeknél az elhalálozás eléri a 80 %-ot. A kezelés tüneti, a kiváltó szer azonnali felfüggesztése mellett. A mitochondriumok regenerálódása lassú folyamat, mely legalább 3 hónapot igényel.

Inzulin rezisztencia:

A PG-k adásával hozható összefüggésbe, elsősorban a perifériás sejtek inzulin rezisztenciája és a gátolt gluconeogenesis miatt jön létre, de kialakulási mechanizmusa nem tisztázott. PG-t tartalmazó kombinációban a vércukor negyedévenkénti ellenőrzése javasolt. Diabeteses hajlam esetén PG mentes kombináció ajánlott. Kezelésében a PG elhagyása és a diéta mellett inzulin érzékenyítő antidiabetikumok, pl. metformin adása javasolt.

Hyperlipidaemia (HL):

Elsősorban a PG-k hatására kialakuló megemelkedett plazma koleszterin és triglicerid szint jellemzi, mely növeli a kardiovaszkuláris rizikót. A HL kialakulása stavudin és efavirenz adásával is összefüggésbe hozható. Az atanazavir nem okoz HL-t. Kezelésében életmód és diéta változtatás mellett, a gyógyszer kölcsönhatásokat figyelembe véve, statinok adása, esetleg PG nélküli, vagy atanazavirt tartalmazó kombináció jöhet szóba.

Zsíreloszlási zavar:

A PG-k adása összefüggésbe hozható egy zsír átrendeződéssel, nevezetesen a hasi zsírmennyiség felszaporodásával, háti zsírpúp (bölénypúp) kialakulásával, nőknél a mellek megnagyobbodásával, valamint a perifériás, bőr alatti zsírszövet mennyiségének csökkenésével, elsősorban végtagokon, fenéken, arcon. A kialakult zsíreloszlási zavart az antiretrovirális kombináció megváltoztatása lényegében nem befolyásolja, ezzel csak a további progresszió előzhető meg.

Csontbetegségek:

PG kezelés alatt osteopenia, osteoporozis, valamint osteonecrosis is kialakulhat. Gyakorisága függ a kezelés tartamától, a beteg korától, a hyperlipidaemia mértékétől. Osteonecrosis esetén műtét javallt, súlyos oszteoporózisban pedig diéta mellett bifoszfonát adása indokolt.

Készítmények

Nukleozid/tid reverz transzkriptáz gátlók (NRTG-k)

Zidovudine (ZDV)

Farmakokinetika: A gyomor - bél traktusból jól felszívódik, biodisponibilitása 60%. Plazma felezési ideje 1 óra, míg az intracelluláris 3 óra. A központi idegrendszerbe a gyógyszer 60 %- a jut be. A májban glukoronkonjugációval metabolizálódik, majd a vizelettel választódik ki.

Mellékhatások: Okozhat anaemiát, neutropeniát, leukopeniát, thrombocytopeniát, hányingert, hányást, hasi görcsöket, fejfájást, gyengeséget, izomfájdalmakat, májenzim emelkedést, ritkán pancreatitist valamint laktacidózist. Háromhavonta teljes vérkép ellenőrzés szükséges.

Ellenjavallatok: ismert allergia, súlyos haematológiai elváltozások és anémia esetén adagolása ellenjavallt.

Gyógyszer kölcsönhatások: Csontvelőgátló hatásuk miatt ganciclovirrel nem társítható. Fokozott óvatossággal adható dapsonnal, sulfadiazinnal, amphotericinB-vel.

Adagolás: felnőtt adagja 2 x 250 - 300 mg.

Didanosine (DDI)

Farmakokinetika: Biodisponibilitása 30 - 40 %, plazma felezési ideje 1,5 óra, ezzel szemben az intracelluláris felezési ideje 25 - 40 óra. A KIR-be csak 20 %- a jut be, a vesén keresztül ürül.

Mellékhatások: gyomor-bél panaszok, hasmenés, hányinger, hányás, perifériás neuropathia, pancreatitis, májenzim emelkedés, valamint tejsavas acidózis előfordul. Az amiláz szintet 2 - 3 havonta ellenőrizni kell, illetve fel kell hívni a beteg figyelmét a perifériás neuropathia tüneteire.

Ellenjavallatok: ismert allergia, az anamnézisében szereplő pancreatitis, perifériás neuropathia.

Gyógyszer kölcsönhatások: Pancreatitist kiváltó szerek: ethambutol, alkohol, valamint perifériás neuropathiát kiváltó gyógyszerek adását kerülni kell. (cisplatin, disulfiram, izoniazid, vincristin, hydralazin, glutemid).

Adagolás: felnőtt adagja 60 kg alatti súlynál 250 mg, 60 kg feletti súlynál 400 mg, Éhgyomorral kel bevenni.

Lamivudine (3TC)

Farmakokinetika: Biodisponibilitása 85 %-os, plazma felezési ideje 3 - 6 óra, intracelluláris felezési ideje 12 óra. A gyógyszer 10 %- a jut be KIR-be. 70 %- a változatlan formában választódik ki a vesén keresztül.

Mellékhatások: fejfájás, rossz közérzet, fáradtság, hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, tejsavas acidózis. Zidovudine-nal együtt adva súlyos neutropeniát, anémiát okozhat.

Ellenjavallat: ismert allergia a szerrel szemben.

Gyógyszer kölcsönhatások: nem ismertek

Hatékonyan csökkenti a hepatitis B vírus replikációját, abbahagyása esetén a hepatitis fellobbanhat, krónikus HBV fertőzés esetén évek alatt rezisztens mutáció alakulhat ki.

Adagolás: felnőtt adagja 2 x 150 mg.

Stavudine (D4T)

Farmakokinetika: biodisponibilitása 85 %, plazma felezési ideje 1 óra, intracelluláris felezési ideje 3,5 óra. A KIR-be 30 - 40 %-ban jut be, 50%-ban a vesén keresztül ürül.

Mellékhatások: Perifériás neuropathiát okozhat, ezért a kezelés során a beteget követni kell, illetve fel kell hívni a figyelmét a perifériás neuropathia tüneteire. A máj transzamináz enzimek enyhe emelkedése gyakran megfigyelhető.

Ellenjavallatok: ismert allergia.

Gyógyszer kölcsönhatások: Perifériás neuropathiát kiváltó gyógyszerek együttadását kerülni kell.

Adagolás: felnőtt adagja: 2 x 30-40 mg.

Abacavir (ABC)

Farmakokinetika: Biodisponibilitása 80 %, plazma felezési ideje 1,5 óra, az intracelluláris pedig 3 óra. A KIR-be 30 %-ban jut be, 80 %-ban az alkoholdehidrogenáz illetve glukuronidáz metabolizálja. A metabolitok a vesén keresztül távoznak.

Mellékhatások: Az esetek 2 - 3%-ban súlyos, potenciálisan halálos túlérzékenységi reakciót okozhat, mely klinikailag magas láz, bőrkivetés, gyengeség, hányinger, hányás formájában jelentkezik. **Ebben az esetben a gyógyszer azonnali felfüggesztése kötelező, újra adása tilos!** Egyéb mellékhatásai hányinger, hányás, hasmenés, fejfájás általában enyhék.

Ellenjavallat: Túlérzékenységi reakció az előzményekben.

Gyógyszer kölcsönhatások: nem ismertek

Adagolás: felnőtt adagja: 2 x 300 mg.

NRTG kombinációk:

Olyan vegyületeket társítanak, melyek szinergikus hatásúak és eltérő toxicitásúak, a társítás eredményeként az adagokat jelentősen csökkenteni lehet.

Néhány ajánlott társítás : 150 mg 3TC + 300 mg ZDV

150 mg 3TC + 300 mg ZDV + 300 mg ABC

300 mg 3TC + 600 mg ABC

Non-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTG-k)

Efavirenz (EFV)

Farmakokinetika: Biodisponibilitása 40 - 50 %-os, a plazma felezési ideje 40 - 50 óra. A KIR-be csak 1%-ban jut be. Kiválasztódása a májban történik.

Mellékhatások: Főleg központi idegrendszeri zavarokat okoz: alvászavarok, koncentrációképesség csökkenés, melyek általában reverzibilisek Ezen kívül okozhat lipodistrophiát, típusos bőrkivetéseket.

Ellenjavallatok: A gyógyszer ellen ismert allergia esetén valamint terhéseknek nem adható.

Adagolás: felnőtt adagja 1 x 600 mg.

Gyógyszer kölcsönhatások: Tilos az alkalmazása, ha a beteg astemizol, cisapride, ergot alkaloid, midazolam, terfenadine, triazolam terápiában részesül.

Nevirapine (NVP)

Farmakokinetika: Biodisponibilitása 90 %, plazma felezési ideje 25 óra. Közepesen kötődik a plazmafehérjékhez. 45%-ban jut be a KIR-be.

Mellékhatások: Kevés mellékhatással rendelkezik. A betegek mintegy harmadánál átmeneti, viszkető bőrkiütések jelentkeznek ami az esetek egy részében a kezelés abbahagyásához vezet. Súlyos májkárosodás, láz a betegek 1 - 2 %-ban fordul elő. Ilyen esetekben az újradaadás nem ajánlott. A kezelés első három hónapjában rendszeres májfunkció ellenőrzésre van szükség.

Ellenjavallat: ismert allergia.

Adagolás: 1 x 200 mg két hétig, majd 2 x 200 mg naponta felnőtteknek.

Gyógyszer kölcsönhatások: Saquinavirral nem javasolt együttadni.

Delavirdine (DLV)

Farmakokinetika: Biodisponibilitása 85 %, plazma felezési ideje 6 óra. Közepesen kötődik a plazmafehérjékhez. A KIR-be kevésbé hatol be.

Mellékhatások: A leggyakoribb mellékhatás a bőrkiütés. Általában reverzibilis, de súlyos esetben, Steven Johnson szindróma, láz, ízületi duzzanat esetén azonnal meg kell szakítani a kezelést. Ritkán fejfájást is okozhat.

Ellemjavallat: ismert allergia.

Adagolás: felnőtt adagja 3 x 400 mg.

Az Európai Unióban nem regisztrált szer.

Proteáz gátlók (PG-k)

Saquinavir (SQV)

Farmakokinetika: Biodisponibilitása kicsi (8 %), de zsíros étkezés, grapefruit lé, ketoconazol, ritonavir, verapamil javítják a felszívódását. Plazma felezési ideje 1 - 2 óra. A plazmafehérjékhez erősen kötődik. Az epén keresztül választódnak ki.

Mellékhatások: Hányinger, hányás, enyhe máj transzamináz emelkedés jelentkezhetnek. Kezelés alatt 3 havonta ellenőrizni kell a lipid profilt (koleszterin, LDL, HDL, triglicerid) és a vércukor szintet.

Ellenjavallatok: ismert allergia, súlyos májbetegség.

ADAGOLÁS: Önállóan nem javasolt az alkalmazása. Szokásos társítások: ("boosted saquinavir") 2 x 1000 mg SQV + 2 x 100 mg ritonavir, vagy 1 x 1600 mg SQV + 100 mg RTV.

Ritonavir (RTV)

Farmakokinetika: Biodisponibilitása 60-80 %. Plazma felezési ideje 3 - 5 óra. A KIR-be alig hatol be. Az epén keresztül választódik ki.

Mellékhatások: Leggyakrabban hányás, ízérvészavar, májenzim emelkedés, jelentkeznek. A kezelés alatt ellenőrizni kell 3 havonta a lipid profilt (koleszterin, LDL, HDL, triglicerid) és a vércukor szintet.

Ellenjavallatok: ismert allergia illetve súlyos májbetegség.

Adagolás: felnőtt adagja 2 x 600 mg.

Indinavir (IDV)

Farmakokinetika: Biodisponibilitása 65 %-os. Az étkezés csökkenti a felszívódását. Plazma felezési ideje 2 óra. Alig kötődik a plazmafehérjékhez, a KIR-be alig hatol be. A májban metabolizálódik elsősorban glukuronizálás útján. A metabolit vesén keresztül választódik ki.

Mellékhatások: Vesekőképződést, hematuriát, nephropathiát, hányingert, hányást, bőrkütiést, átmeneti transzamináz emelkedést okozhat. Az alkalmazás alatt 3 havonta ellenőrizni kell a szérum kreatinin szintet, a vizeletet, a lipid profilt (koleszterin, LDL, HDL, triglicerid) és a vércukor szintet.

Ellenjavallatok: ismert allergia, súlyos májbetegség.

Adagolás: 3 x 800 mg.

Gyógyszer kölcsönhatások: Tilos együtt alkalmazni astemizollal, cisapriddal, ergot alkaloidákkal, midazolammal, terfenadinnel, triazolammal.

Nelfinavir (NFV)

Farmakokinetika: Biodisponibilitása 20 - 80 %, az étkezés 2 -x 3-szorosára emeli a felszívódását. Plazma felezési ideje 3,5 - 5 óra. A KIR-be alig hatol be.

Mellékhatások: Leggyakoribb a hasmenés. Haemophiliásoknál fokozódhat a vérzékenység veszélye. A kezelés alatt ellenőrizni kell 3 havonta az éhgyomri lipid profilt (koleszterin, LDL, HDL, triglicerid) és a vércukor szintet.

Ellenjavallatok: ismert allergia.

Adagolás: 2 x 1250 mg.

Gyógyszer kölcsönhatások: Tilos együtt alkalmazni a következő hatóanyagokkal: astemizol, cisaprid, ergot alkaloidok, midazolam, terfenadine és triazolam. A rifampin és a rifabutin csökkentik a nelfinavir szintjét.

Fúzió gátlók (FG)

Enfuvirtude, Fuzeon™, (T-20), Roche

Hatásmechanizmus: A T-20 egy peptid, mely a vírus egy transzmembrán fehérjéhez kötődve gátolja a virion (sejt fúzióhoz szükséges fehérje) konformációs változását.

Farmakokinetika: Biodisponibilitása 85%-os. A plazma felezési ideje 4 óra. 92 %-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Mellékhatások: A helyi reakciók, a csomóképződés az injekció helyén, átmenetiek. A túlérzékenységi reakció, hányinger, hidegrázás, láz, eosinophilia ritka szövődmények.

Ellenjavallat: ismert allergia.

Adagolás: 2 x 90 mg subcutan injekció formájában.

Új vegyületek:

Jellemzően az évek során számos ígéretesnek tűnő vegyület nem váltotta be hozzáfűzött reményeket a klinikai vizsgálatok során, elsősorban nem várt toxicitás, vagy mérsékelt hatékonyság miatt.

„Második generációs”NNRTG-k

A jelenleg használt non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok általános tulajdonsága, hogy egyetlen mutáció teljes keresztrezisztenciát eredményez. Az új vegyületeknél alapvető kívánalom, hogy a rezisztens mutánsokkal szemben is hatékonyak legyenek. **Emtravirine, (TMC-125)**, Tibotec megfelel ennek a feltételnek, a fázis 3 vizsgálata még nem fejeződött be. Követő vegyülete a **DAPY, (TMC-278)**.

PG-k

Európai törzskönyvezésre került az első nem-peptid alapú PG, **tipranavir, (TPV), Aptiva™** Boehringer- Ingelheim, egyenlőre PG-t szedett betegeknél, rezisztencia esetén alkalmazzák, nálunk még nincs forgalomban.

Új hatásmechanizmusú vegyületek:

Entry gátlók (EG)

A HIV-1 virion sejtfelszíni megtapadását a CD4+ receptor és a chemokine CCR5 (R5) illetve CXCR4 (X4) koreceptorok teszik lehetővé. A koreceptor kötődést gátló vegyületeket nevezik entry gátlóknak (EG). A CCR5 EG-k kis molekulású vegyületek és a R5-höz kötődve gátolják a vírus kötődését. Többszörösen kezelt betegcsoporton hatékonyan csökkentik a vírus replikációt. A kezelés elhagyása után még 3 – 6 napig hatékonyak. Fázis 2 és 3 vizsgálatban vannak a **viciviroc** (Schering), a **maraviroc** (Pfizer) és az **alpaviroc** (Glaxo Smithkline). Valószínűleg csoportspecifikus hepatotoxicitás miatt mindhárom vegyület klinikai vizsgálatát átmenetileg felfüggesztették, illetve lelassították.

A HIV eredetű integráz enzim a vírusspecifikus kettős DNS láncot a sejtmag DNS láncba integrálja. Az enzim működését gátló vegyületek az integráz gátlók (IG), melyek képesek a vírus replikációját tizedére csökkenteni. Jelenleg egy vegyület a **L-870812** (MSD) áll klinikai vizsgálatban.

Gomba ellenes szerek

A gombás fertőzések az elmúlt évtizedben egyre gyakoribbá váltak. A több mint 100000 ismert gombafaj közül az emberre csak néhány száz patogén vagy fakultatív patogén. A gombás fertőzések kezelése során fontos figyelembe venni a kórokozó tulajdonságait, a fertőzött szövet jellemzőit valamint a páciens immunológiai állapotát.

A gombák virulenciáját illetően aránylag kevés adat áll rendelkezésünkre. Tulajdonságaikat tekintve gyógyszeres szempontból fontos tudni, hogy legtöbbször obligát aerobok, soha nem obligát anaerobok. Szerves anyagokból, fehérje bomlástermékekből táplálkoznak. Sejtfaluk poliszacharidokból épül fel, sejtmembránjuk fő komponense az ergoszterin.

Az egészséges, immunkompetens személyek általában védettek a gombás fertőzésekkel szemben, ehhez az ép kültakaró is hozzájárul. Az immunitás csökkenése, a védőbarrierék károsodása feltétele a mikózisok kialakulásának, sőt lehetőséget teremt az ún. opportunistá fertőzéseknek is.

A gombás fertőzések lehetnek felületi, bőr alatti vagy szisztémás jellegűek. A felületi fertőzésekre jellemző, hogy amennyiben a kórokozó nem hatol be a az epidermisbe illetve a nyálkahártyába, nem kíséri gyulladáshoz vezető reakció, ha viszont bejut ezekbe a szövetekbe, inflammációt indukál. A subcután mikózisokban a dermis, a subcutan szövetek, akár az izom vagy a fascia is érintett lehet. Általában alacsony virulenciájú, talajban vagy bomló vegetáción élő törzsek okozzák. Rendszerint traumás sérülés eredményeként jön létre az infekció. A szisztémás mikózisok leggyakrabban a tüdőt érintik, de más szervekben is előfordulnak. Sarjadzó és penészgombák, gyakran geophil gombák okozzák. Kezelésük nagy jelentőségű, mivel szóródás esetén gombás sepszis is kialakulhat.

Az immunrendszer gyengülésének gyakran első jele a súlyos felületi gombás fertőzések megjelenése. A súlyos kórképek eredményes kezelésével párhuzamosan egyre több az életet veszélyeztető gombás megbetegedés. Elsősorban a legyengült, illetve immunszupprimált betegekben (kemoterápiában részesülő, HIV-fertőzött v. már AIDS-betegek, szerv-transzplantált személyek, agresszív antibiotikus kezelésben részesülők, veleszületett vagy szerzett immunhiányban szenvedők, stb) várható kiterjedt szuperficiális vagy szisztémás gombás fertőzés. A beteg általános állapotának rendezése az antimikotikus terápia eredményességét jelentősen elősegíti.

Az antimikotikus terápia problematikája

Hatásmechanizmus	A gombákra ható szerek közül a régebbiek a sejtmembránra, a modernebb szerek a sejtfealra hatnak.
Farmakokinetika	A gombás fertőzések lokalizációja miatt fontos a gyógyszerek eloszlási jellemzője, a szövetekbe való bejutásuk.
Enzim-gátlás	Az antimikotikumok nagyrészt gátolják a P450 izoenzimet, ezáltal befolyásolják más gyógyszerek kinetikáját.

Toxicitás	Ellentétben a baktériumokkal a gombák eukarióta sejtek. A legtöbb szer ezáltal a kórokozóra, de a gazdasejtre is hat.
Limitált terápiais lehetőségek	Jelenleg aránylag kevés, megfelelően tanulmányozott hatóanyag áll rendelkezésünkre
Rezisztencia	Ismert genetikai és szerzett rezisztencia is.
Terhesség, szoptatás	Szigorúan mérlegelni kell a kezelés indokoltságát

Szisztémás antimikotikumok

Poliének (makrolid antibiotikumok)

Streptomyces fajok termelik, számos poliént izoláltak és osztályozták gyűrűs telítetlen kötéseik száma alapján. Hatásmechanizmusuk alapja, hogy a plazmamembránok szteroljaihoz kötődnek. Mivel minden élő sejt membránjának felépítésében megtalálhatók a szterolok, ezért a poliének különböző mértékben, de hatnak ezekre a sejtekre, ebből adódik a toxicitásuk is.

Amphotericin B, Lipidekkel kombinált amphotericin B

A Streptomyces nodosus által termelt antibiotikum, hatékonyabb a gombákra, mint az emberi sejtre, ezért alkalmazható szisztémásan. Az amphotericin B molekula beépül a membránba, és mintegy pórusokat képez azon, miáltal a citoplazma esszenciális ionjai kiáramlanak. Hatása adagfüggő: a sejtek pusztulásához nagyszámú molekulára van szükség, ezért koncentráció függvényében fungicid vagy fungostatikus hatású. Rezisztencia előfordul, elsősorban a candida fajoknál.

Farmakokinetikájára jellemző, hogy lipofil, a gyomor béltraktusból nem szívódik fel, vízben oldhatatlan. A lipidekkel kombinált amphotericin B készítmények antifungális hatása nagyobb, toxikus hatása kisebb. Felezési ideje 24 óra, azonban farmakokinetikai adatai, szöveti hasznosulása lényegesen módosul lipidekkel történő kombináció során.

Számos mellékhatása van, leggyakoribbak a hidegrázás, láz, fejfájás, ezek kivédésére ibuprofent adhatunk. Hányinger, hányás is gyakori. Nefrotoxikus, a vesekárosodás irreverzibilis, azotaemiához vezethet. Elsősorban elhúzódó adagolást követően, 4g kumulatív dózis felett jelentkezik. A májenzimek emelkedése, májkárosodás, vérképző rendszeri toxicitás mellett egyéb szervek károsodása is felléphet.

Kizárólag igen súlyos, szisztémás fertőzésekben javallt, a kórokozó azonosítása után, gyakran kombinációban. HIV, leukémia, immundeficienciák miatt tartósan antibiotikummal kezelt betegekben gyakran alkalmazzák. Súlyos betegekben katasztrófakeverékként kombinációban is adható.

Hatásspektrum:

Candida speciesek, Candida glabrata,
Cryptococcus neoformans,
Histoplasma capsulatum
Blastomyces dermatitidis
Coccidioides immitis

Paracoccidioides brasiliensis
Sporotrix schenckii
Leishmaniasis

A gyógyszer adagját fokozatosan kell emelni, max. napi 1mg/kg-ra, 4-6 óránként adva.

Számos vegyülettel lép interakcióba, ilyenek például a szalicilsav, antihisztaminok, antiemetikumok. Más nefrotoxikus vegyületek (aminoglukozidok, cyclosporin) egyidejű adása kerülendő. A placentán átjut-, terhességben kontraindikált.

Nukleotid analógok

5-fluorocytosin

Szintetikus pirimidin analóg, melyet amphotericin B-vel való kombinációban alkalmazunk, így csökkenti a szer terápiás dózisát és késlelteti a rezisztencia kialakulását. Könnyen felszívódik, minden szövetbe jól bejut, a központi idegrendszerben is, tablettá és infúzió formájában is létezik. Hatásmechanizmusa kettős: egyrészt az RNS-be beépülve gátolja a fehérjeszintézist, másrészt a DNS szintézisét is blokkolja.

Mellékhatásai közül kiemelkedő jelentőségű, a csontvelő és a májtoxicitás, hányás, szédülés, gyomor-béltünetek (gastritis, colitis), fényérzékenység, hajhullás. A magzatra nézve teratogén.

Hatásspektrum

Candida albicans
Candida (Torulopsis) glabrata
Cryptococcus neoformans
Aspergillus spp.
Chromomycosis
Histoplasma capsulatum
Coccidioides immitis

Azol származékok

Az elmúlt 20 év alatt az azol származékok kutatása és kifejlesztése nagy ütemben felgyorsult a benzimidazol és az antiparazita hatású thiabendazol megjelenésével és forradalmasította a gomba elleni kezeléseket. E csoportba sorolható a legtöbb kereskedelmi forgalomban is elérhető gomba elleni szer. Fungosztatikus, széles hatásspektrumú szerek, nemcsak különböző gombák de bizonyos Gram pozitív baktériumok ellen is hatásosak.

Osztályozás:

Két nitrogént tartalmazó imidazolok: clotrimazole, miconazole, ketoconazole

Három nitrogént tartalmazó triazolok: első generációs szerek a fluconazole, itraconazole, terconazole és második generációs szerek a voriconazole, posaconazole, ravuconazole.

Hatásmechanizmusuk komplex egyrészt gátolják az ergoszterin- és ezzel a membrán szintézist, a sejt permeabilitása károsodik, az újonnan képződő hyfák nem életképesek. Ezt a fungosztatikus effektust erősítheti direkt membránkárosító fungicid hatásuk is.

Készítmények:

Ketoconazole

Az első perorális imidazol készítmény, széles spektrumú antimikotikum: a dermatophyton és candida infekciók kezelésében, dimorf gombák ellen egyaránt alkalmazható. Egyes penészekre is hat. A gyomor-bél traktusból jól felszívódik, 1-2 óra alatt a plazmában csúcskoncentrációt ér el, eliminációja bifázisos, 2, majd 8 órás felezési idővel, az epén, vesén keresztül választódik ki. Számos mellékhatással rendelkezik, ezek igen változatosak: diszpepszia, hányinger, hányás, fejfájás, májenzimek emelkedése, hepatitis, menstruációs zavarok, fotofóbia, gynecomastia, oligospermia, impotencia, érzészavarok.

Számos javallata van, ilyenek a kiterjedt dermatophyton fertőzések, nem életveszélyes szisztémás mykosisok, histoplasmosis, coccidiomycosis központi idegrendszeri érintettség nélkül, paracoccidiomycosis, észak-amerikai blastomycosis. Adagja 200-400 mg/nap 6 héten át, gyermekeknek 3 mg/kg/nap, hónapokon át. Interakció során az antihisztaminok, antiepileptikumok felszívódása csökken. A terfenadin vérszintjét növeli, a kumarin származékok hatása fokozódik, CYP3A4 gátló.

Itraconazole

Széles hatásspektrumú triazol vegyület. Fungistatikus, esetenként fungicid hatású. Per os jól felszívódik, 3-4 óra alatt eléri a plazmaszint maximumát, 99,8 %-ban kötődik a plazmafehérjékhez. A bélen keresztül eliminálódik, de a faggyúban, verejtékben is kiválasztódik. A felezési ideje 24 óra. Lipofil sajátosságai révén felhalmozódik a körömben, hajban és bőrben. A keratinokhoz való erős affinitása miatt a szer elhagyását követően egy hónap múlva is kimutatható a bőrben, miközben a vérszintje gyorsan csökken. Tartós adagolásakor egy-két hét alatt állandó plazmakoncentráció érhető el. Mellékhatásai közül jelentősebbek a gasztrointesztinális intolerancia, hipokalémia, neuropátia, májenzim emelkedés, allergiás bőrtünetek. Kevesebb a szteroid metabolizmusra és a májra kifejtett mellékhatása, nincs anti-androgén hatása. Minden dermatophyton és candida- infekció, mucormycosis, aspegillozis, sporotrichosis, chromoblastomycosis okozta fertőzésben javallt. Ellenjavallt terhességben és szoptató anyáknál, vese és májkárosodott betegek csak szoros kontroll mellett szedhetik. Napi adagja 1-2x200-600mg. Immundeficiencia esetében a dózis megkétszerezhető. Számos gyógyszerrel lép interakcióba, kerülendő terfenadin, astemizol, cizapid, szisztémás midazolam, alkalmazásakor. Antacidok, H₂ blokkolók, phenytoin, rifampicin, ciclosporin A, H₂ blokkolók, kinidin, kumarin, Ca csatorna blokkolók dózisa módosulhat, CYP3A4 gátló.

Fluconazole

Széles spektrumú, vízdékony triazol származék, per os jól felszívódik, és iv. is jól adagolható. Plazmafehérjékhez 11-12%-ban kötődik, nagyon magas plazma és megfelelő liquor koncentrációt ér el. Tubuláris reabsorpciója kifejezett, 30 óra felezési idővel rendelkezik, ezért elegendő naponta egyszer adagolni. A hatóanyag változatlan formában, kb. 80%-ban a vesén át távozik. A bőrbe és függelékeibe is bejut, ezért bőrgyógyászati indikációban is alkalmazható. Egészséges körömben éri el a legmagasabb koncentrációt. Kevés mellékhatása van, egyes esetekben gastrointesztinális intolerancia reakció, toxicoderma alakulhat ki. Leírtak perifériás

idegkárosodást, valamint májenzimek érték emelkedést, ez utóbbit a kezelték 5%-ban. Hepatitis, májnecrosis, agranulocytosist, thrombocytopeniát is megfigyeltek. Immundeficiens betegekben Stevens-Johnson ill. Lyell szindrómát is előfordulhat.

Nyálkahártya candidózisoknál, krónikus mucocutan candidosisnál elsőként választandó szer. További indikációt képeznek a hepato-lienáris szervi candidózisok, candida szepszis, a dermato és onychomykosis. Oralis adagolása profilaxis céljából veszélyeztetett betegeknél jól bevált. Aspergillosisban csak magas koncentrációban hatékony. Súlyos betegekben katasztrófakeverék részeként kombinációban is alkalmazható. Egyre több rezisztens Candida törzset írnak le. Terheseknél és szoptató anyáknál nem alkalmazható. Adagolási módja és adagja változó a fertőzés etiológiájának függvényében.

A második generációs triazolok között a voriconazole elérhető a klinikai gyakorlatban, posaconazole és ravuconazole említhető, széles hatásspektrummal elsősorban a sarjadzógombák és penészek ellen, per os és iv is alkalmazhatóak. Hasonlóan a tradicionális azol készítményekhez, a gombasejtek ergosterol szintézisét gátolják.

Voriconazole

Szerkezetében a fluconazolra hasonlít, per os gyorsan felszívódik, 1-2 óra múlva maximális a plazmakoncentráció. Nagyon gyakoriak a mellékhatások láz, fejfájás, hasi fájdalom, hányinger, hányás, diarrhoe, perifériás ödéma, exanthéma a bőrön, látászavarok, hidegrázás, arcödéma, influenza szerű tünetek, lokális reakció a bőrön, viszketés, szédülés, zavartság, respiratory distress szindróma, tüdő ödéma jelentkezik. Elsősorban a sarjadzógombák okozta fertőzésekben hatékony.

Szisztémás antimikotikumok: a sejtfalra ható szerek

A közeljövő gyógyszerei, amelyek majd szelektív terápiás lehetőségeket nyújtanak a súlyos megebetegedések kezelésében, mert a sejtfal főbb alkotói: glükán, mannoproteinek, a kitin és a béta-glükánok hiányoznak a gazdaszervezetből, és gombára specifikusak. Fejlesztés alatt levő ilyen szerek a polyoxinok, amelyek a kitin szintézis specifikus inhibitorai és az echinocandinok, amelyek a béta-glükán szintetázt gátolják.

Szisztémás antimikotikumok: muco-cután infekciók kezelésére

Allilaminok

Terbinafin

Széles hatásspektrumú, szisztémásan alkalmazható vegyület fungicid hatásában eltér a többi új antimikotikus készítménytől. Bár szisztémásan adjuk, elsősorban a körömben, hajban, szaruban halmozódik fel.

Hatásmechanizmusa a szkvalént metabolizáló epoxidáz enzim gátlása révén jön létre. 99%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, gyorsan penetrál a stratum corneumba és a köröm ún. kemény keratinjaiba, ahol rövid idő alatt fungicid koncentrációt ér el. Ezért igen jól hat mind

palmoplantaris mykosisban mind onychomycosisban. Májban képződő inaktív metabolitjai a vizelettel ürülnek. Mellékhatásai viszonylag ritkák: gyomor-bélpanaszok, toxicoderma különböző súlyosságú formái, igen ritkán Stevens-Johnson, Lyell szindróma jelentkezik. Arthralgia, myalgia, íz érzés zavara is felléphet. Májenzim, bilirubin emelkedése dóziszfüggő. Ugyanakkor akut hepatitist is megfigyeltek alkalmazásakor.

A terbinafin mind lokálisan, mind belsőleg adva hatásos dermatophytonok, valamint a sarjadzógombák, penészek ill. a dimorf gombák egy csoportja ellen. Sarjadzógombák, pityrosporon fajok kevésbé érzékenyek, bár esetenként egy-egy candida species érzékeny. Elsősorban onycho- dermato- és trichomykosisok peroralis és lokalis kezelésében alkalmazzuk. Fungicid hatása a citokróm P450-től független, mégis ad gyógyszeres interakciókat. Adagja 250 mg/nap, per os, gyógyulásig, elhúzódóan.

Grisan (benzofurán) származékok

Griseofulvin

A legrégebbi orálisan adható antifungális szer. Elsősorban a körömben, hajban halmozódik fel. Benzofurán származék, vízben oldhatatlan, mikrogranulált formái hatékonyabbak. A *Penicillium griseofulvum* termeli.

A mikrotubuláris struktúrákkal, a tubulinnal lép interakcióba és mitózis gátlóként fejt ki hatását. Fungistatikus, elsősorban *a* dermatophytonokra hat, inaktív a *candida albicans* és a szisztémás fertőzéseket okozó gombák esetében, baktériumokra hatástalan. Mellékhatásai közül a toxikus jelenségek a gyakoribbak, fejfájást, émelygést, hányást, hasmenést, májkárosodást, fényérzékenységet, letargiát, konfúziót okozhat.

Ma legfőbb indikációja a *microsporia capitis* hajás fejbőrre lokalizált infekciója, mely megbetegedés elsősorban gyermekeken látható és igen nehezen befolyásolható. Májenziminduktor, a kumarin, az orális fogamzásgátlók hatását csökkenti.

A legfontosabb szisztémás hatású szerek

Hatóanyag/csoport	Hatásspektrum			Hatásmechanizmus Megjegyzés
	Dermato-phytonok	Sarjadzó-gombák	Penész-gombák	
Bezofurán származék - griseofulvin	+	-	-	Mikrotubulusok funkciót gátolja, a mitózist blokkolja Ma fő indikációja: microsporia capitis
Polyen makrolid antibiotikumok - amphotericin B - lipidekhez kötött amphotericin B	-	+	+/-	Plazma membrán ergoszterinhez kötődik Szisztémás gombás megbetegedésben iv.
Nucleotid analógok 5-fluorocytosin	-	+	+	DNS és RNS szintézis gátlása Szisztémás gombás megbetegedésben
Allilaminok terbinafin	+	-	+	Plazma membrán ergoszterin szintézis gátló Lokálisan és szisztémásan is alkalmazható
Azol derivátumok - imidazolok - 1. és 2. generációs triazolok	+	+	+	Plazma membrán ergoszterin bioszintézisben cytochróm P450 dependens enzimeket blokkolnak Széles hatásspektrumú, elhúzódo hatású, lipophil vegyületek, plazma membránra hatnak
Echinocandinok, - caspofungin - micafungin - anidulafungin	-	+	+	Sejtfalra hatnak: a béta 1-3 D glikán szintézisét gátolják Lipophil vegyületek, sejtfalra hatnak
Kálum jodid	+	+	+	Ismeretlen hatás

Egyéb, főként helyi hatású szerek

Polién makrolid antibiotikumok

Nystatin

Fungicid és fungistatikus, számottevő rezisztencia igen ritkán alakul ki ellene. Per os adagolva, a tápcsatornában marad és ezért kizárólag a gastrointestinális nyálkahártya lokális kezelésére alkalmas. Az amphotericin B strukturális analógja, a Streptomyces noursei termeli.

Vízben bomlékony, rosszul oldódó, szárazon stabil vegyület. Ez magyarázza, hogy a bélből, nyálkahártyákról alig szívódik fel, ezért per os adagolva a gastrointestinális traktus gombás fertőzéseiben alkalmazzák. Mellékhatásként hányinger, étvágytalanság, hányás, hasmenés, exanthema jelentkezhet.

Elsősorban a kiterjedt szájnyálkahártya és nyelvcső candidosisban alkalmazzuk, de sarjadzógombák, dermatophytonok, cryptococcus, histoplasma, blastomyces gastrointestinális infekcióiban, valamint szuperficiális fertőzések lokális kezelésében hatásos. Tartós antibiotikus terápia mellett, valamint immundeficiens betegek preventív kezelésében javasolható, a tápcsatorna gombás fertőzéseinek megakadályozására.

Lokális allilaminok

Elsősorban a dermatophytonokra hatnak. Ilyen szerek a terbinafin, a naftifin, a morpholin. Ez utóbbi széles fungicid hatással rendelkezik, körömlakk, krém formájában lokálisan ható antimikotikum. Az ún. TUDDS (transungual drug delivery systems), a körmön át penetráló kezelés egyik hatásos formája: 5%- körömlakk használata mellett 20%-ra nő a körömben az amorolfin koncentrációja.

Pyridon csoport

Cyclopyroxolamin (ciclopirox)

Krém, körömlakk, hüvelykrém, oldat, hintőpor formájában, lokális kezelésre alkalmazott széles spektrumú antimykoticum, fungicid, részben fungistatikus szer, antibakteriális és gyulladást gátló hatással. Onychomycosis, dermatomycosisok, másodlagos bakteriális szuperinfekció a bőrön képezik a leggyakoribb javallatokat. Hatékony trichophyton törzsek, Candida albicans, Epidermophyton floccosum, Microsporon canis ellen.

Lokálisan ható azol származékok

Széles spektrumú antimikotikumok, dermatophytonok, sarjadzók, penészek lokális kezelésére alkalmasak. Bőr, nyálkahártyák fertőzéseiben jól alkalmazhatók, több nőgyógyászati kiszerezésben (hüvelykúp, hüvelytabletta) is hozzáférhető. *Trichomonas vaginalis*, bizonyos Gram pozitív baktériumok is kedvezően reagálhatnak, hatóanyagtól függően. Hajas fejbőr lipophil sarjadzók okozta túlzott korpásodása esetében sampon formájában is javasolható. Egyedileg változó lokális irritatív hatásuk rendszerint elhanyagolható.

Lokális kezelésben alkalmazható fontosabb azol származékok:

Bifonazole: krém, kenőcs, oldat, TUDD körömápoló készlet
Clotrimazole: krém, oldat, spray, hüvelykúp, hüvelytabletta
Econazole: krém, hüvelykúp
Flutrimazole: gél, oldat, krém
Ketokonazole: sampon, krém
Omokonazole: oldat, krém, hüvelykúp

Thiocarbamátok

Ebbe a csoportba a kisebb jelentőséggel bíró szerek tartóznak, mint például a tolnaftát, a tolciclát, a haloprogin valamint az undecilénsav.

Az onychomycosis kezelése

Hatóanyag	Adagolás	Kezelés minimális időtartama	Spektrum
Terbinafin	1x 250 mg/nap	Kézköröm: 6 hét Lábköröm: 12 hét	Dermatophyton Fajfüggően hat: sarjadzó, penész
Itrakonazol	Lökés kezelésként: 2x 200 mg/nap 1 héten át, majd 3 hét szünet	Kézköröm: 2 lökés Lábköröm: 3 lökés	Dermatophyton Sarjadzó Penész
Fluconazol	Heti 1x 300-450 mg	Kézköröm: 3 hó Lábköröm: 6-9 hó	Dermatophyton Sarjadzó, egyes penészek

Protozoon ellenes szerek

A protozoonok egysejtű kórokozók, melyek az emberi szervezetben számos, jelentős megbetegedést okozhatnak. A legfontosabbak a malaria, a tripanosomiasis (álomkór, Chagas-kor) és a leishmaniasis (kala-azar, trópusi fekély). Számos protozoon a tápcsatornában

telepszik meg és okoz megbetegedést, így például az Entamoeba histolytica, a Giardia lamblia. A Trichomonas vaginalis elsősorban a hüvelynyálkahártya gyulladását idézi elő.

A protozoonok élete általában több ciklusban zajlik le. Rendszerint az aszexuális szakasz zajlik az emberi szervezetben, a szexuális szakasz pedig rovarokban vagy emlősállatban. zajlik le.

A protozoon okozta megbetegedések ellen főleg a parazita természetes életciklusának gátlásával célszerű küzdeni, vagyis a kórokozó bejutását kell gátolni az emberi szervezetbe. A protozoon elleni szerek olyan vegyületek, amelyek az emberben

élő protozoonra vagy annak valamely fejlődési formájára hatnak pusztítólag.

Kutatásuk nagy szerepet játszott a kemoterápia megalapításának történetében. Ehrlich, először tripanosomákkal fertőzött egereken végezte kísérleteit, amelyek alapján megalkotta később a kemoterápia alapelveit. A legfontosabb

protozoon elleni szereket a következők szerint csoportosíthatjuk:

- Malária ellenes szerek.
- Antiamoebás hatóanyagok.
- Leishmaniasisban és tripanosomiasisban alkalmazott szerek.
- Trichomonas és giardia ellenes hatóanyagok.

Malária ellenes szerek

A malária (váltóláz, mocsárláz) elsősorban meleg és nedves éghajlaton, mocsaras vidéken, főleg trópusi, illetve szubtrópusi területeken gyakori betegség. A világ lakosságának kb. fele él endémiás területen. A WHO felmérései szerint az éves morbiditási arány 270 millió, és csupán Afrikában 25% az éves mortalitás a gyermekpopulációban.

A nagy halálozási ráta főbb oka a paraziták terjedő gyógyszer-rezisztenciája, valamint a szúnyogok növekvő inszekticidrezisztenciája.

Emberben a Plasmodium vivax, P. falciparum, P. malariae és P. ovale okoz maláriát. A leggyakoribb közülük a P. vivax, amely másodnaponként okoz lázrohamot, ritkább kórokozó a P. malariae, mely a negyednapos lázat (malaria quartana) okozza. A P. falciparum malignus maláriát okoz (harmadnapos lázzal). A P. ovale is harmadnapos lázat okoz, ez a legritkább megbetegedés.

A Plasmodium fajok életciklusa a x.1. ábrán látható. A nőtény szúnyog (Anopheles) a fertőzött ember véréből szívja, amelyben a malária-Plasmodium aszexuális alakjai mellett gametocyták is vannak. Az aszexuális alakok a gyomorban elpusztulnak, megemésztődnek. Azonban a szexuális alakok (gametocyták) gyors fejlődésen, átalakuláson mennek át a szúnyog gyomrában. Ezt követően a kifejlett hím, illetve nőtény gametocyták konjugációja következik be, így kialakul a zigóta, és ebből egy mozgékony, helyváltoztatásra képes sejt, az ookineta. Az ookineta átfúrja a gyomorfalat, és bejutva a szúnyogok testüregébe, megnagyobbodik, oocystává alakul, amelyben mozgékony sporozoitok ezrei képződnek.

Az oocysta felszakadásával a sporozoitok szabaddá válnak, tovább vándorolnak, és nagy számban bekerülnek a szúnyog nyálába. A maláriával fertőzött szúnyog csípésével sporozoitok kerülnek az ember vérébe, innen a májba jutnak, a májsejteken belül schizontává alakulnak, amelyekből azután számos merozoita képződik. A májon belüli fejlődési szakasz fajra jellemző, általában 5—16 nap. A merozoitákkal telt májsejt felreped, és a kiszabaduló merozoiták egyrészt újabb májsejteket támadnak meg, másrészt a véráramba jutnak, és behatolnak a vörösvértestekbe, ahol újabb jellegzetes fejlődési szakaszon mennek át: előbb trophozoittá, majd schizontává alakulnak, mely ismét merozoitává esik szét. A vörösvértest elpusztul, és a szabaddá váló merozoiták újabb vörösvértesteket támadnak meg.

A vörösvértestekben szexuális alakok (gametocyták) is keletkeznek, amelyek a szúnyog vérszívásával újra elindítják a ciklust.

A vörösvértesten belüli fejlődési szakasz ideje az egyes malária-Plasmodiumoknál különbözik. Ebből adódik, hogy a lázroham például *P. vivax*-al történt fertőzés esetén 48 óránként, míg *P. malariae*-vel fertőzött emberen 72 óránként következik be. Ha a fertőzés kevert, naponta jöhet lázroham.

Az antimaláriás szerek a paraziták életciklusának különböző pontjain fejtik ki hatásukat.

1. Primer szöveti schizontocidák: rögtön a fertőzés után elpusztítják a primer (praeerythrocyter) szöveti schizontákat a májban (például primaquin).
2. Vér-schizontocidák: („klinikai tüneti” szerek), amelyek megakadályozzák a klinikai tünetek kifejlődését a vörösvértestben lévő schizonták és merozoiták elpusztításával (chloroquin, mefloquin, amodiaquin, kinin)
3. Gametocidák: gátolják a szúnyogok fertőződését és ezáltal a fertőzés továbbterjedését a vérben lévő gametocyták elpusztításával (primaquin)
4. Sporontocidák: a fertőzött ember vérének szívásával kerülnek a szúnyogba, és ott a szaporodás gátlásával akadályozzák a fertőzés továbbterjedését (chlorguanid és pyrimethamin).
5. Másodlagos szöveti schizontocidák: („radikális terápiás” szerek), a májban lévő másodlagos (exoerythrocyter) szöveti schizonták elpusztításával gyógyítják a krónikus, visszatérő maláriát (például primaquin).

Azok a szerek, amelyek csak az erythrocytaer szakaszra hatnak (1,2) és csak az aszexuális formák kialakulását gátolják, megakadályozzák a lázroham kialakulását, de mivel a gametocyták megmaradnak, a beteg továbbra is fertőzni fogja a szúnyogot, tehát fennmarad a betegség. Az ilyen szerek tehát csak a klinikai képet módosítják, elnyomják a betegség fő megnyilvánulását, a lázrohamot, ezért nevezik ezt szuppresszív terápiának.

A malaria profilaxisára azok a vegyületek alkalmasak, amelyek megszakítják a körforgást az ember és a szúnyogok között (3,4).

Radikális maláriakezelés azokkal a vegyületekkel érhető el, amelyek megölik az exoerythrocytaer alakokat, tehát a májfázisra hatnak. Ezzel meggátolják a fertőzött ember szervezetén belül az állandó reinfekciót, ugyanakkor az erythrocytaer szakra is hatnak, és a lázrohamok létrejöttét is gátolják.

Felosztás:

4- aminokinolin származékok: Chloroquin, Mefloquin

8- aminokinolin származékok: Primaquin
cinchona alkaloidák: Kinin
aminoakridinek: Mepacrin
biguanidok, diaminopirimidinek: Pyrimethamin, Trimethoprim
egyéb szerek: Artemisinin, Dapson

Chloroquin

Hatásmechanizmus: Egy gyenge bázis, és mivel a sejtek nagy mennyiségben veszik fel, megváltoztatja az intracelluláris lizoszómák pH-ját. Mivel pont erre a pH csökkenésre van szükség ahhoz, hogy egyes mikroorganizmusok bejussanak a sejtekbe, a chloroquin nagy alkalizáló kapacitása révén meggátolja a paraziták behatolását a sejtbe.

A chloroquin és rokon vegyületei mind a gazda-, mind a protozoonsejt DNS- és RNS-szintézisét gátolják.

Kiváló a vér-schizontocid hatással rendelkezik mind a négy malária faj esetében. Hatására a láz és parazitaemia általában 24–48 órán belül megszűnik, a *P. falciparum* és *P. malariae* fertőzésben teljes gyógyulás érhető el vele. Mivel hatástalan a szöveti schizontákra, a *P. vivax* és *P. ovale* fertőzésekben gyógyulás nem várható a szertől. A chloroquin

— ugyanúgy mint a kinin — nem öli meg a *P. falciparum* gametocytáit és sporozoitáit, ezért a fertőzött emberek vére hónapokig fertőzheti a vért szívó szúnyogot. Ez elősegíti a gyógyszerrezisztens *P. falciparum* törzsek számának növekedését az endémiás területeken.

Egyéb hatások:

Szív-érrendszeri hatás: enyhe chinidinszerű hatást fejt ki: EKG-n T-hullám-eltéréseket észlelünk. A szivizom ingerlékenységet gátolja, de az ingervezetésre nincs hatással.

Gyulladásgátló hatás: rheumatoid poliarthritisben és lupus erythematosusban irták le, a hatásmechanizmus ismeretlen.

Toxikus adagban collapsust, shockot, légzésbenulást és halált okoz.

Farmakokinetika: Gyorsan és teljesen felszívódik a gastrointestinalis traktusból, és 12 óra alatt éri el maximális plazmakoncentrációját. felezési ideje emberben kb. 5 nap. A plazmából gyorsan eltűnik, és azokban a szövetekben halmozódik fel, ahol a fehérjeszintézis és a sejtosztódás a legintenzívebb. Mivel az eloszlási térfogat igen nagy, sürgősségi esetben a telítő adagot kell adni.

A kiválasztást a vizelet savanyításával növelni, lúgosításával pedig csökkenteni lehet.

Mellékhatások: Kis adagban alkalmazva a chloroquinnek nincs toxikus hatása. Az akut malária kezelése során szédülés, rossz közérzet, étvágytalanság, hasmenés, fejfájás, homályos látás, pruritus és urticaria előfordulhat. Nagy dózisok után kiütések, hámlás vagy exfoliatív bőrelváltozások és kopaszodás vagy őszülés léphet fel. Előfordulhat még pszichózis hallucinációkkal, agitációval és perifériás neuropathia reflexkieséssel. EKG-n a T-hullám inverziója gyakori tünet.

Terhesség alatt szedett nagy adag chloroquin magzati süketséget és mentális retardációt okozhat.

Szintén nagy dózisú chloroquin tartós szedését súlyos és gyakran tartós retinaelváltozás követheti, amelyhez cornealis lerakódás is társulhat, de a gyógyszer abbahagyása után ezek a tünetek visszafejlődnek.

Táladagolás tünetei: látászavar, ingerlékenység, görcsök, atrioventricularis blokk és halál következhet be 2 órán belül. Ellenszere nincs.

Adagolás:

Akut maláriás roham: P vivax és P malariae fertőzésben összesen 1,5 g chloroquint kell adni 2 nap alatt.

Maláriaprofilaxis. A chloroquin a rezisztens P falciparum törzsek kivételével valamennyi malária faj növekedését hatásosan gátolja, ugyanakkor hatásosabb, kevésbé toxikus szer mint a kinin vagy a quinacrin.

Ellenjavallatok: terhességben, porphyriában, psoriasisban.

Mefloquin

A kinin szerkezetéhez hasonlított egy 4-kinolin-metanol-származék, amely elsősorban a chloroquinrezisztens P. falciparum és P. vivax okozta megbetegedés megelőzésére, illetve kezelésére használatos, de hatásosan alkalmazható P ovale és P malariae profilaxisában is.

Hatásmechanizmus: pontosan nem ismert. A mefloquin a P falciparum és a P vivax esetén erős vér-schizontocid hatással rendelkezik, azonban gyengén hat a P falciparum gametocytáira (csak az éretlen formákat pusztítja el), illetve a P vivax szöveti formáira. Ugyanakkor gametocid hatása van P. vivax, P malariae és P ovale esetében.

Rezisztencia gyorsan alakul ki vele szemben, és olyan területeken is találtak rezisztens törzseket, ahol a szert sohasem alkalmazták.

Farmakokinetika: Helyi izgató hatása miatt csak per os lehet adni. A gyomor-bél traktusból jól felszívódik. Erősen kötődik a plazmafehérjékhez, és koncentrálnak a vörösvértestekben. Jó a szöveti megoszlása, a KIR-be is bejut. A májban keletkezett metabolitok főleg a széklettel ürülnek. Eliminációs felezési ideje 13-33 nap.

Mellékhatások: Gyakoriságuk és intenzitásuk dóziszfüggő.

Profilaktikus dózisban gastrointestinalis mellékhatások (hányinger, hányás, epigastriális fájdalom, hasmenés), fejfájás, izzadás, syncope és extrasystolék jelennek meg.

Terápiás dózisban (1000 mg felett) a gastrointestinalis mellett központi idegrendszeri mellékhatások is megjelennek (fejfájás, izzadás, látás- és egyensúlyzavarok, almatlanság, nyugtalanság, depresszió, akut pszichózis, görcskészség-fokozódás).

Kontrollált vizsgálatokat terhes nőknél nem végeztek.

Javallatok: Gyenge és közepesen súlyos P falciparum fertőzések kezelésében 1-1,5 g egyszeri dózisban gyógyító hatású, súlyos fertőzésben azonban kinint (lásd később) kell először adni, ugyanis a mefloquin hatása lassan áll be.

Hatásos profilaktikum a legtöbb chloroquin- és pyrimethamin-sulfadoxin-rezisztens P falciparum, P vivax ellen, de elfogadható P ovale és P malariae ellen is. Csak abban az esetben alkalmazzák profilaktikumként, ha chloroquinrezisztencia áll fenn, egyébként a chloroquint kell használni és a mefloquint tartalmát elkerülni.

Ellenjavallatok: Epilepsziás és pszichiatriai kórképek esetében, kinin, chinidin, β -blokkolók, Ca-csatorna blokkolók alkalmazásakor, 2 even aluli gyermekeknél.

Óvatosság terheseknél, különösen az első trimeszterben, valamint fogamzásra alkalmas korú nőknél.

Primaquin

8-aminokinolin származék, csak az exoerythrocyter alakokra van hatása.

Hatásmechanizmus: Ez valószínűleg kapcsolatban áll azzal a kepessegével, hogy glukoz-6-foszfát dehidrogenáz (G6PD) hiányos egyénekben hemolízist okoz. Kimutatták, hogy mind a szöveti schizonták, mind a G6PD-hiányos vörösvértestek stromájából hiányzik egy enzim vagy kofaktor, mely a pentózfoszfátkörben szerepel. Ez az enzimhiány oxidatív ártalmakkal szemben speciálisan érzékennyé teszi ezeket a sejteket.

Antimaláriás hatás: A primaquin hat a gametocytákra is, egy részüket már a vérben elpusztítja, más részük a szer hatására nem képes továbbfejlődni a szúnyog gyomrában. Így a primaquin ún. „szöveti schizontocid” szer, mellyel az antimaláriás szerek közül egyedül érhető el radikális gyógyulás visszatérő maláriában.

Terápiás dózisban alkalmazva csak antimaláriás és a vörösvértestek anyagcseréjét befolyásoló hatása van. Parenteralisan sohasem alkalmazzák, mivel EKG-eltéréseket és nagyfokú vérnyomásesést okoz.

Farmakokinetika: A bélből teljesen felszívódik, és 6 órán belül eléri a plazmakoncentráció csúcsát. Az aktív metabolit a szervezetben alakul ki demetiláció és oxidáció által és a széklettel ürül.

Mellékhatások: Nagy dózis alkalmazása után: hanyinger, fejfájás, akkomodációs zavarok, viszketés és hasi görcsök, de előfordulhat leukopenia és a methemoglobinémia is.

A G6PD-hiányos betegek vörösvértestjei érzékenyek a 8~aminokinolinokra (és számos más szerre is mint pl. szulfonamidok, aminoszalicilsav, bizonyos K-vitamin-származékok, nitrofuránok), aminek következtében masszív hemolízis keletkezik.

Javallatok: A primaquin rendkívül hatékony a *P. falciparum* és a *P. vivax* primer, valamint a *P. vivax* és *P. ovale* szekunder exoerythrocyter alakjaira. Szintén hatásos mind a négy maláriafaj gametocytáira, így a malaria terjedését is megakadályozza. A vér-schizontákra csak nagyon csekély a hatása, ezért akut maláriás roham megszüntetésére nem használható.

Jelen pillanatban a primaquin az egyetlen ~mellyel a *P. vivax* és *P. ovale* késői szöveti alakjait befolyásolni lehet, vagyis radikális gyógyulás érhető el.

Adagolás: Felnőtteknek 15 mg naponta 14 napig, vagy 45 mg hetente 8 hétig. A gyermekadag ennek mindössze 1/50-ed része. A kúrát chloroquinnal kell folytatni.

Ellenjavallatok: G6PD-hiányos betegek, valamint aktív rheumatoid arthritisben és lupus erythematosusban szenvedő betegek nem kaphatnak primaquint. A primaquin nem társítható olyan gyógyszerekkel, melyek csontvelő-depressziót okoznak.

Cinchona-alkaloidok

A Dél-Amerikában és Jáván honos kínafa (*Cinchona succirubra*) kérge keserű ízű alkaloidjai, a kinin, a chinidin, a cinchonin és a cinchonidin antimaláriás hatásúak. Közülük a kinin a leghatékonyabb.

Kinin

A középkor egyik legrágább és legkeresettebb gyógyszere volt, amelyet 1640-től használtak Európában lázcsillapító és antimaláriás szerként. A XIX. században is sokat használt szer maradt, és 1926-ig, a szintetikus antimaláriás vegyületek felfedezéséig a malaria egyedüli gyógyszere volt.

Antimaláriás hatás: A kinint a mefloquinnal, chloroquinnal együtt a „vér-schizontocidák” közé sorolják. Nincs hatása az elsődleges és másodlagos exoerythrocyter fázisra, így *P. vivax* és *P. ovale* okozta fertőzésekben radikális gyógyulás nem érhető el vele. Szintén hatástalan *P. falciparum* gametocyta és sporozoitá alakjaira. Bár a kinin nem tudja megakadályozni a fertőzést, a malária tüneteinek kialakulását meggátolja, illetve gyorsan megszünteti a már meglévő tüneteket.

Egyéb hatások: Keserű íze miatt reflexesen fokozza a gyomornedv-elválasztást. A központi idegrendszer szintjén csökkenti a hőszabályozó központ ingerlékenységét, de csak a maláriás lázban hatékony. Az egyéb központi idegrendszeri hatásai általában mellékhatásként jelennek meg (szédülés, fülzúgás, szemkáprázás, sőt átmeneti sükettség, illetve vakság léphet fel). Súlyos mérgezésben delíriumot, görcsöket, collapsust és légzésbénulásos halált okoz. Halálos adagja 10–15 g.

A szívben gátolja az ingerképzést, ezért a pulzus gyérül, és megnyújtja az ingerületvezetést, valamint a refrakter periódust. Ilyen módon bizonyos aritmiákat képes megszüntetni. A szív működés erejét, valamint a harántcsíkolt izomzatét is gyengíti. Csökkenti az izomtónust, és megnyújtja a refrakter szakát is. Tágítja a bőreket, izzadást okoz.

A simaizomzat (méh-, lép-, hörgő-) összehúzódását fokozza. Nő a méhizomzat ingerlékenysége, ezért terhességben a kinin kerülendő.

Farmakokinetika: Gyorsan felszívódik a vékonybélből, a plazmakoncentráció 13 óra alatt éri el a csúcspontját. 70%-ban kötődik plazmafehérjékhez, a liquorban a plazmaszint 7%-t éri el. A szervezetből 24 óra múlva majdnem teljesen kiürül. 10%-a változatlan formában ürül a vizelettel, a többi metabolizálódik. Im. vagy sc. adva kevés szívódik fel, és az injekció helyén gyulladás, hámlás léphet fel, ezért amennyiben parenteralisan kell adni, a kinint és a chinidint vénásan alkalmazzák.

Mellékhatások:

Kininizmus alatt azt az enyhe toxikus állapotot értjük, amely akkor jelentkezik, amikor a kinin plazmakoncentrációja a 10-12 mg/l értéket meghaladja. Tünetei: kipirult, verejtékező bőr, homályos látás, halláscsökkenés, szédülés, hányinger, hányás, hasmenés. Súlyosabb mérgezésben urticariaszerű kiütések, sükettség, aluszékonyság, látáscsökkenés vagy vakság alakulhat ki (toxikus amblyopia), mely a retina vérellátásának elégtelenségéből fakad. Hasi fájdalom jelentkezhet, szívritmus- és ingervezetési zavarok léphetnek fel. Általában vérnyomásesést tapasztalunk, főleg iv. alkalmazás esetén; az EKG-n a PR- és a QT-intervallum megnyúlását látjuk.

A gyomornyálkahártyát izgatja, hányingert és fájdalmat okozva. Im. adása után gyakran fájdalmas, steril abscessus alakul ki. Iv. –an adva thrombophlebitist okozhat. Ritkán hemolízist, leukopeniát, agranulocytosist, thrombocytopeniát okoz. Felnőtteknél a halálos dózis kb. 8 g, de sokkal nagyobb dózis bevétele után is irtak le túlélést. Túladagolás esetén azonnal gyomrot kell mosni, mert a kinin gyorsan szívódik fel, és a halál néhány óra múlva beáll. A napi 4 g-ot meghaladó dózis általában amblyopiát okoz, mely a szer szedésének abbahagyása után többnyire elmúlik.

Javallatok: Akut maláriás rohamban 300 évig a kinint használták egyedül, de a szintetikus antimaláriás szerek 1959-re teljesen kiszorították a gyakorlatból. Viszont a chloroquinrezisztens *P. falciparum* törzs megjelenése óta újból használják.

A kinint használták meg az éjszakai fekvés alatt jelentkező lábszárgörcsök szüntetésére. A világ számos régiójában ma is használják lázcsillapítóként, ezen kívül sokféle innivaló (tonik) tartalmazza kis mennyiségben.

Adagolás: 3x650 mg.-t adnak naponta, 37 napig, társítva pyrimethaminnal és egy sulfonamiddal (sulfadoxin, sulfadiazin, sulfamethoxazol).

Mepacrin

A mepacrin volt az első kevésbé toxikus szintetikus antimaláriás szer, amely a kininhez és a 4-aminokinolinokhoz hasonlóan vér-schizontocid hatású. Folyamatos adagolás esetén mind a négy maláriafaj által okozott fertőzésben gátolhatók a klinikai tünetek. *P. malariae* és a nem rezisztens *P. falciparum* fertőzésekben radikális gyógyulás érhető el vele.

A chloroquin bevezetéséig ez volt az elsődleges profilaktikus szer.

A szuppresszív dózis 100 mg, per os adagolva.

A bélből könnyen felszívódik, csúcskoncentrációját 8 óra alatt éri el a plazmában.

Kezelésre és szuppresszióra való alkalmazása maláriában 1945 óta, a 4-aminokinolinok bevezetésével háttérbe szorult.

Egyéb betegségekben is használják, lásd a következő fejezetben.

Biguanidok és diaminopirimidinek (folsav-antagonisták)

Az antimaláriás terápiában új utat nyitott az a felfedezés, hogy a folsav-antagonistákat egyes sulfonamidokkal kombinálva szinergikus hatás érhető el. Sajnos rezisztencia gyorsan kialakul, és keresztrezisztencia is fellép más folsav-antagonista – sulfonamid kombinációval szemben, ezért ma már csak chloroquinrezisztens törzsek okozta fertőzésekben ajánlják.

Proguanil Profilaktikumként alkalmazva dózisa felnőtteknek 100 mg/nap, gyermekeknek 1,5 mg/nap, 6 hétig.

Pyrimethamin

Trimethoprim sulfamethoxazollal kombinálva Biseptol néven van forgalomban.

Hatásmechanizmus: Mindhárom folsav-antagonista hatása azon alapszik, hogy a plasmodiumok, ellentétben a humán sejtekkel, para-amino-benzoészavból (PABA) és glutaminsavból folsavat képesek szintetizálni, de nem képesek hasznosítani a kész folsavat. A tetrahidrofolsav hiányában a sejtosztódás gátolt. Amennyiben a folsav-antagonistákat szulfonamidokkal kombinálva adják, a két szer a folsavszintézist két különböző ponton gátolja (lásd még szulfonamidok fejezet)

Antimaláriás hatás: Mindhárom szer schizontocid hatású. A pyrimethamin, mely a leghatásosabb, számítások szerint 2000-szer toxikusabb a maláriaparazitára, mint a gazdaszervezetre. Mindhárom szer alkalmas kemoprofilaxisra, de az utolsó szűnyogcsípés után hat hétig még szedni kell. Akut maláriás roham kezelésére a hatás lassú kifejlődése miatt nem alkalmazhatók. A pyrimethaminrezisztens törzsek általában proguanilra is rezisztensek.

Farmakokinetika: A proguanil, a pyrimethamin

vagy a trimethoprim lassan, de megfelelő mértékben szívódik fel a gastrointestinalis traktusból. A maximális plazmakoncentrációt per os adagolás esetén 37 óra alatt éri el. Mivel a proguanil gyorsan kiürül a szervezetből, naponta kell adni. A pyrimethamin sokkal lassabban választódik ki.

Mellékhatások: A folsav-antagonistákat terápiás adagban alkalmazva csak a kívánt protozoon ellenes és antibakteriális hatás jelenik meg. Túladagolás esetén hasi fájdalom, hasmenés, hematuria és a folsavhiányra jellemző macrocyter anémia léphet fel. A proguanil a legkevésbé toxikus antimaláriás szer. A pyrimethamint szintén jól tolerálják a betegek. Hosszú ideig nagy dózisban adva folsavhiányt okozhat, de 10 mg/nap folsav adagolásával a vérszegénység kezelhető anélkül, hogy az antimaláriás hatás csökkenne.

Klinikai alkalmazás:

Malária-megelőzés: A proguanilt napi 100 mg-os dózisban kell alkalmazni. A pyrimethamin a leghatásosabb kemoprofilaktikum, hetente 25 mg-ot kell bevenni, de ezt is, akárcsak a proguanilt az endémiás terület elhagyása után még hat hétig kell szedni.

Toxoplasmosis: A legelterjedtebb a pyrimethamin + sulfamethoxydiazin (Bayrena) kombináció. 5 napig 3 x 25 mg pyrimethamint, majd 1 hónapig napi 5 mg-ot adunk, folsavval kiegészítve.

Artemisinin

Különleges szerkezetű heterociklikus vegyület, amelyet az Artemisia annua kínai növényből állítanak elő. Származékai közül az artemether és arteether kerültek bevezetésre.

Gyors schizontocid hatást fejtenek ki minden patogén malária törzsre. Nem hatnak a máj-fázisra, így a visszatérő maláriában hatástalanok. A chloroquinrezisztens törzsekre jól hatnak, és gátolják a gametocytogenezist is.

Jól tolerált szer, kevés mellékhatással.

Javallatok: A gyógyszerrezisztens P. falciparum okozta malária kezelésében ma már el-

sóként választandó szer. Szövődménymentes malária kezelésére részint monoterápiában, részint mefloquinnal társítva alkalmazzák. Ilyenkor a per os készítményeket adják 5 napon keresztül 10 mg/tskg/nap adagban.

Szövődményes, súlyos malária kezelésére kimutatott kininrezisztencia esetén alkalmazhatók artemisinin készítmények, szigorúan mefloquinnal kombinálva.

Ilyenkor parenteralis készítményeket adnak 2-3 mg/kg –os adagban az első napon, a második naptól felére csökkentve a dózist.

Amoeba ellenes hatóanyagok

Az amoebiasis az *Entamoeba histolytica* által okozott kórkép, mely a következő formákban jelenhet meg:

tünetmentes fertőzés (cystaürítés),

bélfertőzés (amoebas dysenteria),

máj-, agy- illetve tudótályog.

Trópusi területeken gyakori megbetegedés, a mérsékelt égövön jóval ritkább.

Az alkalmazott gyógyszerek két csoportra oszthatók:

a) Szöveti amoebaölő szerek. (Ezek a bélfalban, a májban, illetve az egyéb, béllumenen kívül élő trophozoitákat ölik el.)

Nitroimidazolok (metronidazol, tinidazol, ornidazol).

Emetinek (emetin és dehydroemetin).

Chloroquin.

b) Béllumenben élő amoebákra ható szerek.

Dichloracetamidok (diloxanid furoat, clefamid, etofamid).

Halogénezett hydroxyquinolinok (jódkinol, dihidrohydroxyquin).

Antibiotikumok (tetracyclinek indirekt hatással, paromomycin, erythromycin).

Az amoebiasis kezelése

Az amoebiasis egyes formáinak kezelésére a következő gyógyszer-kombinációk ajánlottak:

Tünetmentes ürítők: Nem feltétlenül szükséges kezelni őket. Amennyiben sor kerül a kezelésükre, a bélfertőzésben használatos kúrát kell alkalmazni.

Enyhe, vagy középsúlyos bélfertőzésben fontos a szöveti és a béllumenben élő formákra ható szereket társítani, így: **metronidazol** (3 x 750 mg) + **diloxanid furoat** (3 x 500 mg) 10-10 napig. Ez utóbbi helyett adhatunk **jódkinolt** (3 x 650 mg) 21 napig.

Alternatív kezelés lehet a tetracyclin (4 x 250 mg) és a fenti két béllumenben ható antiameobás szer valamelyikének a kombinációja. Ezt a kúrát rövid ideig tartó chloroquinkezeléssel (napi 500 mg, 7 napig) fejezzük be.

Súlyos bélfertőzés (dysenteria) esetén az előző kombinációkat alkalmazzuk, azzal a különbséggel, hogy a metronidazolt kezdetben iv. perfúzióban adagoljuk. A szöveti formák elölésére **dehydroemetint** (11,5 mg/ttkg/ nap) is adhatunk 10 napig. A terápiát opiátokkal, illetve víz- és elektrolitpótlással kell kiegészíteni.

Májtályog esetén: **Metronidazol + diloxanid furoat** vagy **jódkinol**, illetve **emetin** adása javasolt, amelyet ki kell egészíteni a májtrophozoitákra kiválóan ható chloroquinnal. Egyéb extraintestinalis fertőzés a chloroquint mellőzzük.

Metronidazol

A metronidazol rendkívül hatásos extraluminalis amoebiasisban. Megöli a trophozoitákat, de nem pusztítja el a cystákat (részletes leírását lásd a trichomoniasis és giardiasis kezelése című fejezetben).

Tinidazol

Ugyanolyan antiameobás hatással rendelkezik mint a metronidazol. Eliminációs felezési ideje hosszabb, mellékhatásai hasonlóak a metronidazoléhoz.

Emetin, dehydroemetin

Az emetin természetes, a dehydroemetin szintetikus készítmény.

Csak a trophozoitákat pusztítják el.

Kamrai és pitvari aritmiát, cardialis dilatatiót okoznak, amely halálhoz vezethet, különösen nagyobb dózisok alkalmazása után. Ugyancsak nagyobb dózisok sejtkárosodást okozhatnak a májban, vesében, illetve a szív- és vázizmokban.

Farmakokinetika. Rosszul szívódnak fel per os adáskor, emellett hányást okoznak, ezért inkább parenteralisan kell alkalmazni. Elsősorban a májban, a vesében, a tüdőben, a lépben koncentrálódnak, halmozódnak. Kiválasztásuk lassú, a vesén keresztül történik.

Mellékhatások: 3-5 napig tartó kezelés során alig jelennek meg, 5-10 nap között alkalmazva közepsúlyos, 10 napnál tovább alkalmazva igen súlyos mellékhatások jelentkezhetnek. Leggyakrabban remegés, fájdalom az injekció helyén, hányinger, hányás, hasmenés fordulnak elő.

Enyhe EKG-elváltozások gyakoriak, de a súlyos cardialis elváltozások ritkák. Ez utóbbiak vezetési zavarok, aritmia, szívujjéki fájdalom, dyspnoe, hypotensio formájában jelentkeznek.

Javallatok: Súlyos amoebas dysenteriában általában rövid ideig tartó kúra formájában a dehydroemetint alkalmazzák. Egyéb parazitózisokban is alkalmazható: balantidium coli, fasciola hepatica, paragonimus westermani.

Ellenjavallatok: Szív- és vesebetegség, polyneuritis, terhesség, kisgyermekkor.

Kisgyermeknél súlyos amoebas dysenteriában vagy májtályogban csak akkor adhatók, ha más szer hatástalan!

Chloroquin

Mint hogy a chloroquin nagy koncentrációt ér el a májban, elsősorban az amoebas májtályog megelőzésére és kezelésére használják (lásd malaria ellenes szerek című fejezet).

Diloxanid furoat

Dichloracetamid-szánnazék, direkt amoebicid hatása van. A bélben diloxanidra és furoin-savra bomlik. A diloxanid egy része gyorsan felszívódik majd glukuronsavval konjugálódik, és szintén gyorsan kiválasztódik a vizelettel. A fel nem szívódott diloxanid fejt ki antiamőbás hatást.

Mellékhatások: flatulencia, hányinger.

Ellenjavallat: Terhességben, valamint 2 évnél fiatalabb gyermekeknek nem adható.

Javallat: Tünetmentes, illetve enyhe intestinalis amoebiasisban, valamint májtályogban, más szerekkel kombinálva.

Jódkinol

A béllumenben élő amoebákat pusztítja. Kémiailag 8-hidroxi-5,7-dijódki-nolinnak felel meg.

Mellékhatások: Neurotoxikus hatása révén n. opticus atrophia, látáscsökkenés, perifériás neuropathia, emellett hányinger, hányás, hasmenés és a pajzsmirigy enyhe megnagyobbodása is előfordul.

Ellenjavallt jóditolerancia, vese-, máj- és pajzsmirigy-megbetegedések esetén.

Javallat: Tünetmentes és enyhe vagy mérsékelt intestinalis amoebiasisban. Hat még a Giardia lamblia, E. coli okozta bélfertőzésekben is.

Paromomycin-szulfát

A paromomycin-szulfát egy aminoglikozid, amelyet a Streptomyces rimosus termel.

Direkt és indirekt hatású amoebaölőszer. Emellett leishmaniasisban is hatékony.

Nem szívódik fel a gyomor-béltraktusból. Változatlan formában ürül a vesén keresztül.

Enyhe és mérsékelt intestinalis amoebiasisban, alkalmazzák más szerekkel társítva, maximum 3 x 1 g/nap dózisban 7 napig adják.

Egyeb antibiotikumok

Tetracyclinek, illetve makrolidok (elsősorban erythromycin) alkalmazhatók még luminalis amoebicid szerként. A tetracyclinek nem adhatók terhes nőknek és 8 even aluli gyermekeknek (lásd a megfelelő fejezetben).

A trichomoniasis és giardiasis kezelése

A trichomoniasis kórokozója a *Trichomonas vaginalis*, amely nőkben vaginitist, férfiakban urethritist okoz. Elsősorban szexuális úton terjed. Világviszonylatban évente több mint 200 millió ember fertőződik meg.

Elfogadott kezelési mód a **metronidazol** adása. Sikertelen kezelés oka általában reinfekció egy kezeletlen, de tünetmentes partnertől. A metronidazolrezisztens *Trichomonas* törzsek igen ritkák.

A giardiasis az egyik leggyakoribb intestinális protozoon fertőzés a fejlett országokban. A legtöbb fertőzés tünetmentes marad.

Klinikai tünetek: malabszorpció, steatorrhoea és testsúlycsökkenés. A fertőzés széklettel, szennyezett víz vagy élelmiszer által terjed. Számos állat szerepelhet mint hordozó, de emberről emberre is terjed.

A diagnózis cysták vagy trophozoitok székletből való kimutatásán alapul. A giardiasis kezelés elsődleges gyógyszere szintén a metronidazol.

Metronidazol

1955-ben írták le először a nitroimidazolok *trichomonas*ra gyakorolt hatását, majd giardiasis és más protozoonfertőzések kezelésére is alkalmazták. Később felfedezték anaerobokra gyakorolt hatását, amely új távlatokat nyitott az antibakteriális terápiában. Hasonló hatású a tinidazol, amely szintén nitroimidazol-származék.

Antiprotozoon hatás: A kis molekulájú metronidazol bejut a sejtekbe, ahol nitrocsoportját a ferredoxin oxidoreduktáz redukálja, és az így keletkező labilis metabolit különböző intracelluláris makromolekulákkal (DNS, proteinek, membránok) reagálva okozza a sejtek elhalását.

Farmakokinetika: A per os alkalmazott 500 mg-os adag 80%-a egy órán belül felszívódik. Plazma felezési ideje 7,5 óra. Kis molekulatömege miatt nagyon jól behatol a különböző szövetekbe és testfolyadékokba: liquor, csontok alveólusai, tályogüregek.

Intracelluláris koncentrációja hamar eléri az extracellulárisét. A csökkent vesefunkció nem, de a csökkent májműködés növeli a felezési időt.

Mellékhatások: Enyhe tünetek előfordulnak, mint fémes szájíz, glossitis, orális candidiasis, hányinger, hányás, fejfájás, a vizelet sötétebbre színeződhet. Néhány enzim, köztük az aldehyd-dehidrogenáz működését gátolja, ezért a kúra alatt alkoholt fogyasztani tilos!! Súlyos toxikus reakciók nagyon ritkák. A gyógyszer elhagyása után minden mellékhatás megszűnik.

Javallatok: Trichomoniasis, giardiasis, amoebiasis, balantidiasis, anaerob baktériumfertőzések, gingivitis ulcerosa, decubitus fekélyek.

Adagolás: 250 mg naponta három alkalommal 7 napon keresztül. Ha a beteg tolerálja, egyetlen dózisban is adható 2 g.

Ellenjavallatok: Kumarin típusú antikoagulánsokat szedő betegnél fel kell készülni a fokozott antikoaguláns hatásra. Májbetegekben a szer kumulálódik. Terheseknek csak feltétlenül szükséges esetben adható.

IRODALOM

- 1) Fürst Zs.: Gyógyszertan, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1999, pp. 841-956
- 2) Gyíres K, Fürst Zs.: Farmakológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2007, pp. 799-893
- 3) Vizi Esz.: Humán farmakológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest 2002, pp. 1066-1167