

Интегрисане академске студије фармације

БО17 Фармацеутска хемија 1

11. Анти tubеркулотици и антимикотици

доц. др Милош В. Николић

Туберкулоза

- ❖ Хронично, грануломатозно, заразно обољење узроковано *Mycobacterium tuberculosis*
- ❖ У Африци, око **15%** смртних исхода код HIV позитивних особа узроковани су туберкулозом
- ❖ 2 милиона смртних случајева годишње
- ❖ Стрептомицин
- ❖ Тенденција пораста броја оболелих
- ❖ AIDS

Mycobacterium tuberculosis

- ❖ Хајнрих Херман Роберт Кох, 1882. год - **Кохов бацил**
- ❖ Грам позитивни, аеробни, ацидорезистентни бацили
- ❖ Резистентни на дезинфицијенсе, детерџенте и већину уобичајених антибиотика
- ❖ Способност интрацелуларног раста
- ❖ Бактеријски зид
- ❖ Резистенција
- ❖ Дуготрајна комбинована терапија

Антитуберкулотици

❖ Антибиотици и полусинтетски аналози:

- Аминогликозиди — канамицин, амикацин, стрептомицин, капреомицини
- Рифампицин, циклосерин

❖ Синтетски антитуберкулотици: изониазид, пиразинамид, етамбутол, етионамид, *p*-аминосалицилна киселина (ПАС)

• Антитуберкулотици I и II реда

Антитуберкулози

Деле се на основу терапијске ефикасности и потенцијалног степена токсичности.

АНТИТУБЕРКУЛОЗИ

I РЕДА

- ❖ Изониазид
- ❖ Рифампицин
- ❖ Пиразинамид
- ❖ Етамбутол
- ❖ Стрептомицин

II РЕДА

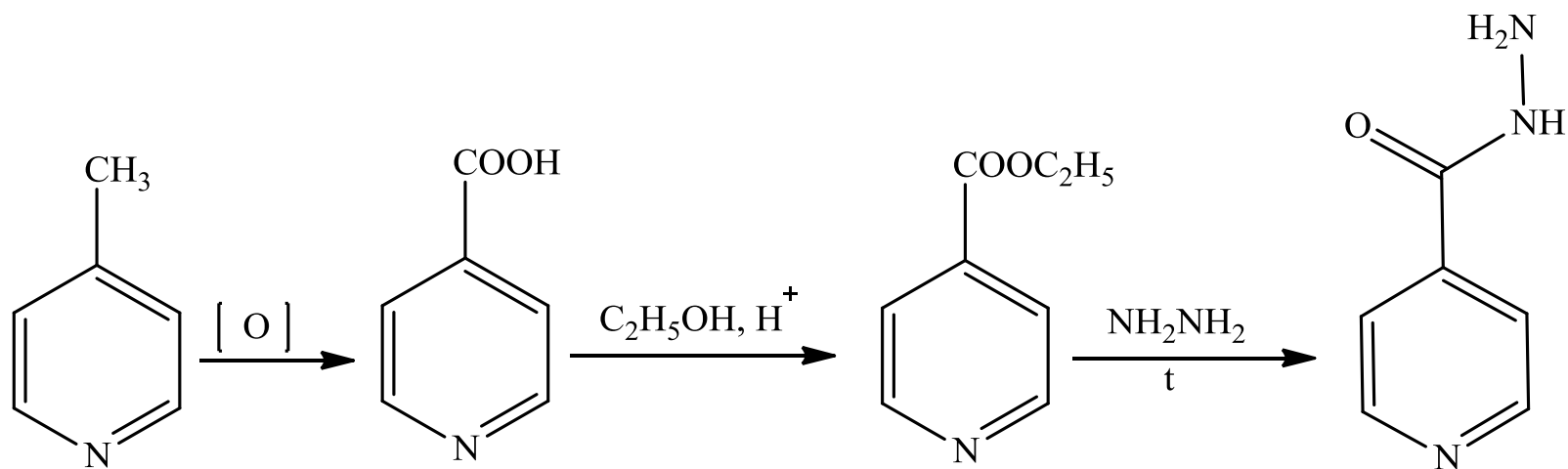
- ❖ *p*-аминосалицилна киселина (ПАС)
- ❖ Етионамид
- ❖ Циклосерин
- ❖ Канамицин
- ❖ Амикацин
- ❖ Капреомицин

Терапија туберкулозе

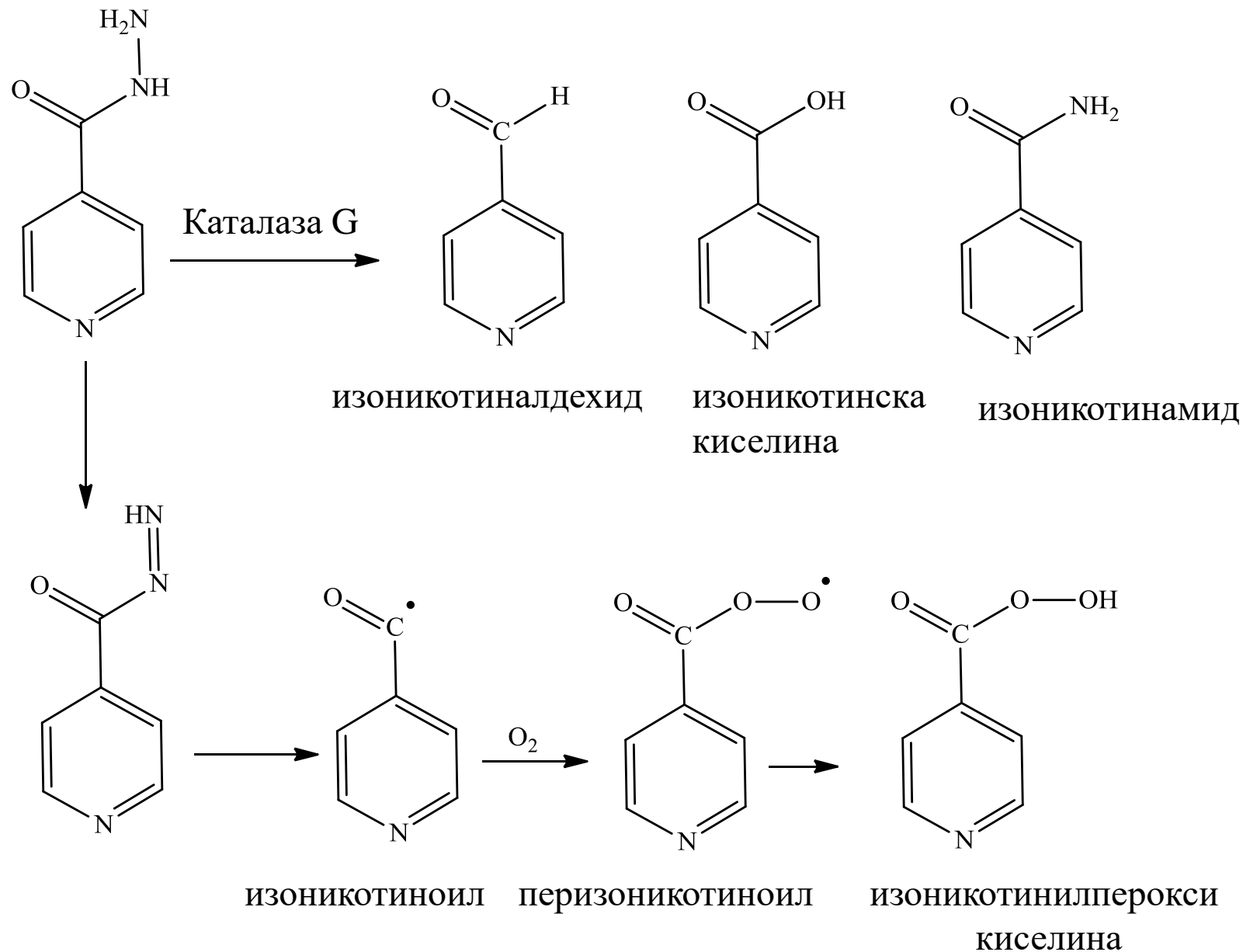
- Почетна фаза – 2 месеца
- Изониазид + рифампицин + пиразинамид (+ етамбутол)
- Фаза наставка – 4 месеца
- Изониазид + рифампицин
- Дужа терапија код менингитиса

Изониазид

- Примарни антитуберкулотик
- Хидразид никотинске киселине
- **Бактерицидно и бактериостатично деловање**



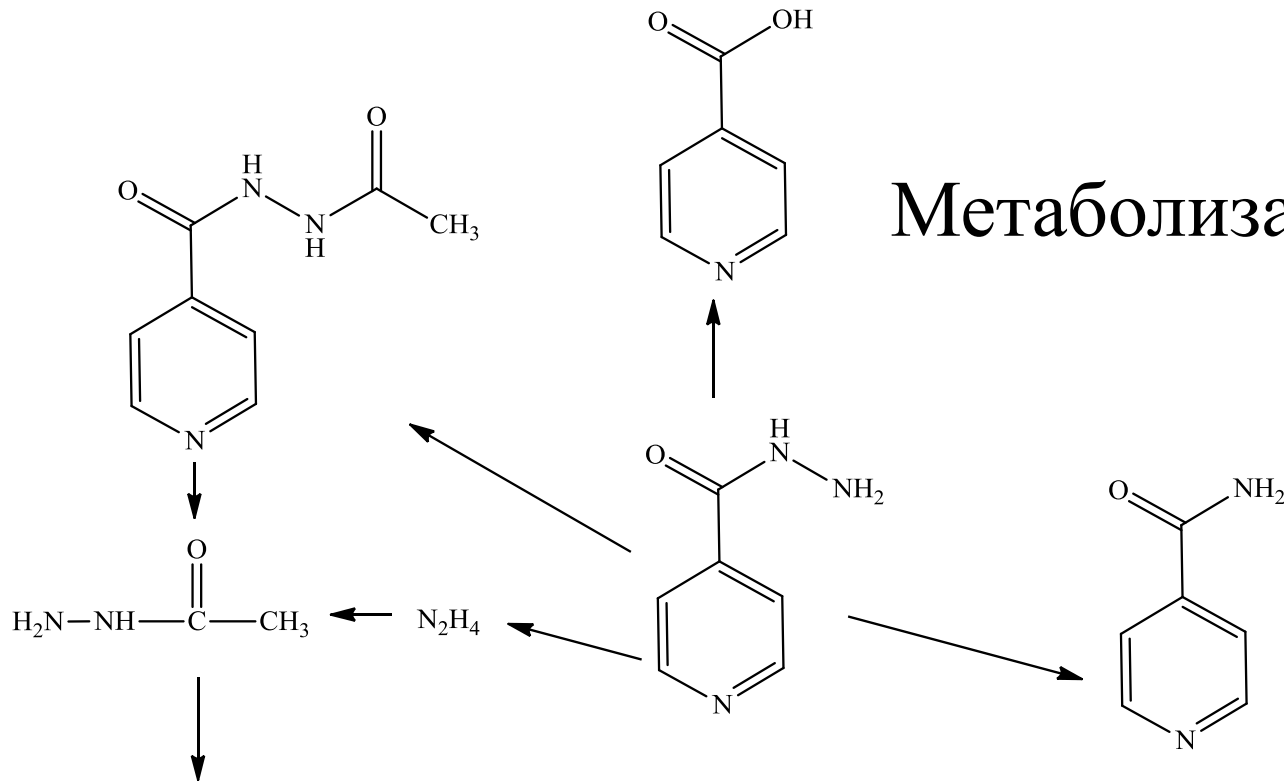
Изониазид



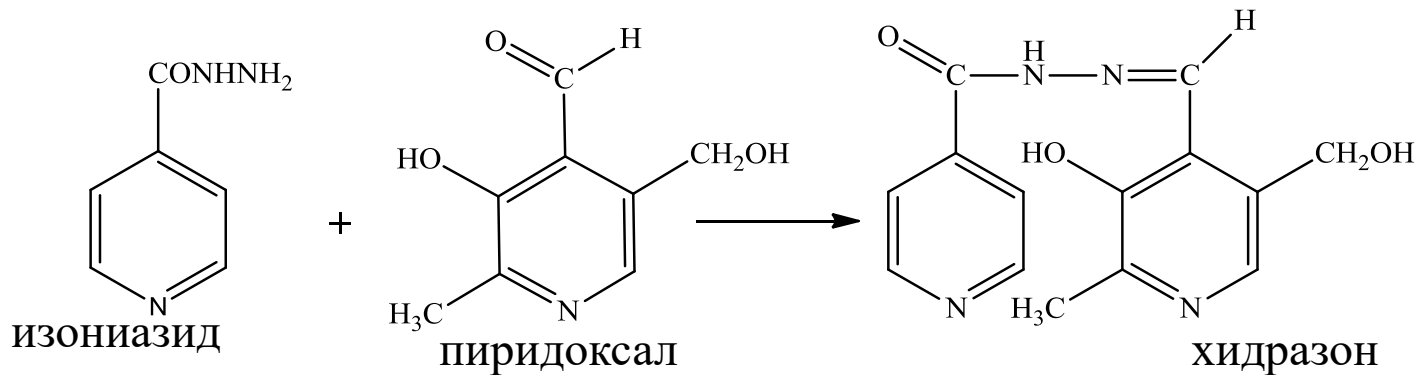
Изониазид

- Слободни радикали – ацетиловање ензима
- Смањена активност каталазе G
- Ацетиловање еноилредуктазе који је неопходан за синтезу миколинских киселина
- Инхибиција синтезе миколинске киселине
- Орална примена 15 mg/kg 3 x недељно
- Превенција
- Нежељена дејства: **периферни неуритис**, психотични напади, анорексија, ГИТ тегобе, хепатотоксичност, алергијске реакције

Метаболизм изониазида



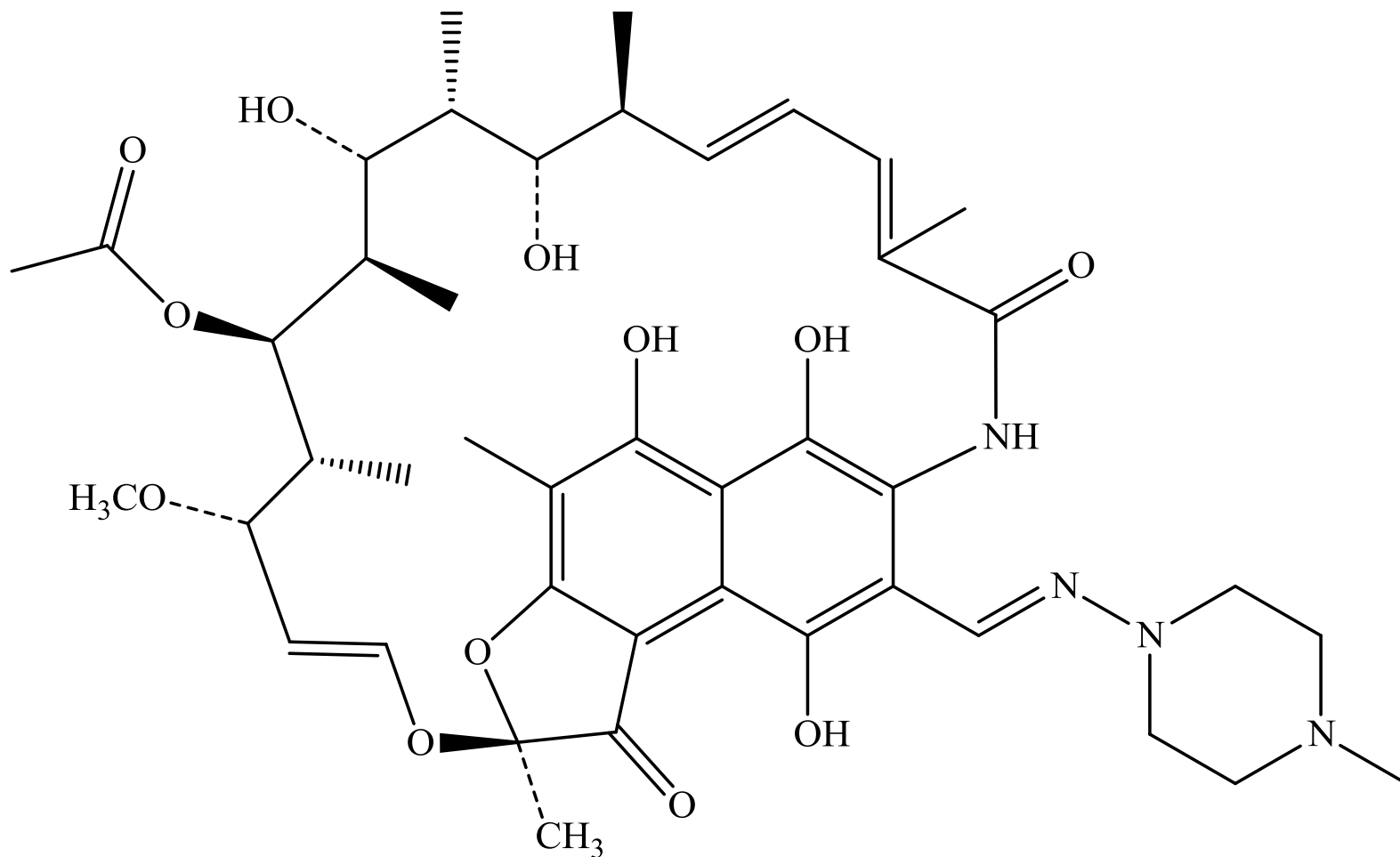
„брзи и спори ацетилатори”



Рифампицин

- Антибиотик добијен из *Streptomyces mediterranei*
- Најефикаснији клинички антитуберкулотик
- У комбинацији са изониазидом
- Инхибиција синтезе РНК бактерија, везивање за ДНК зависну РНК полимеразу
- **Хепатотоксичност**, синдром сличан грипу
- Индуктор ензима јетре - орални контрацептиви, варфарин, глукокортикоиди, наркотички аналгетици

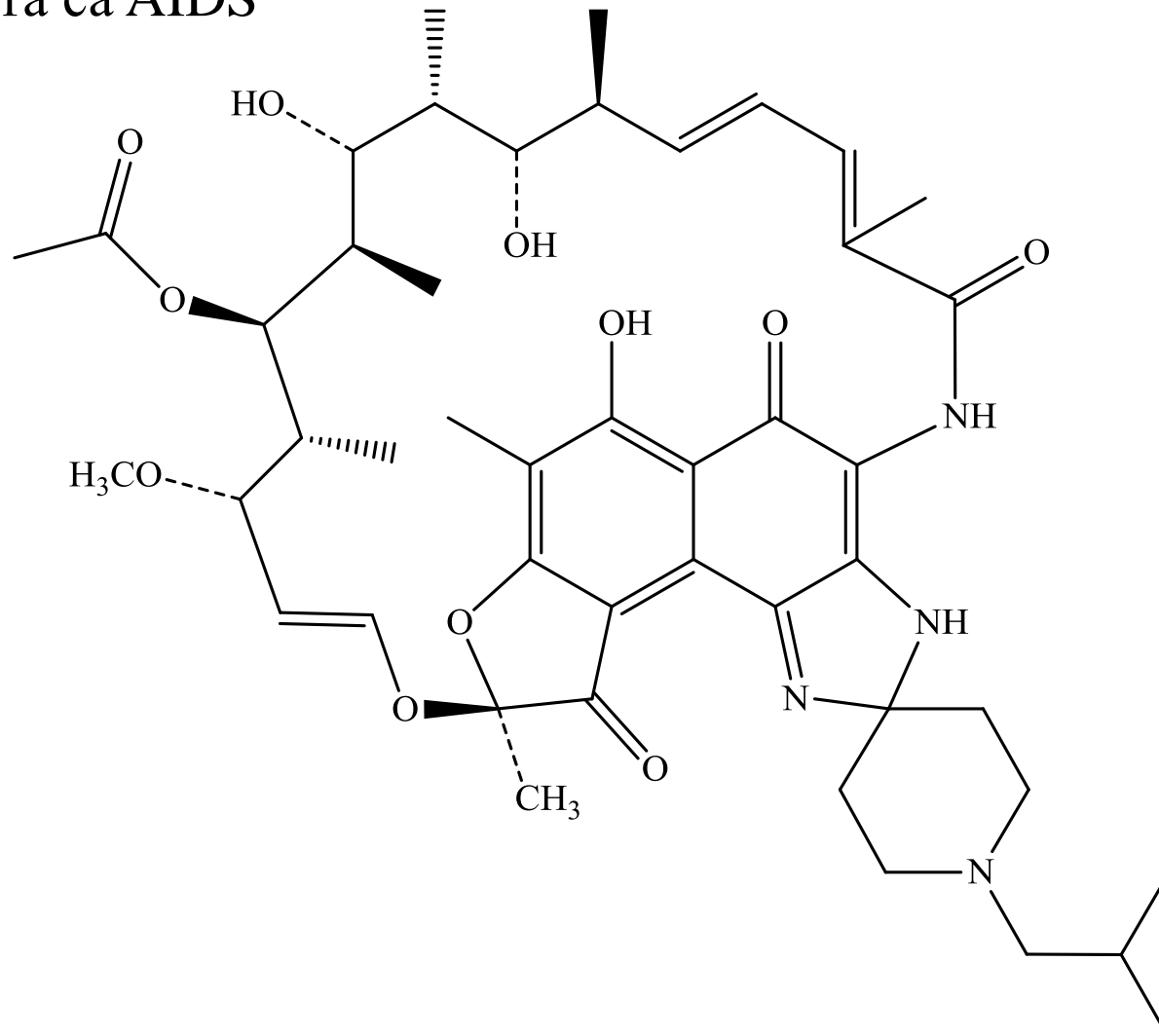
Рифампицин



Орално, 600 mg, 3 x недељно, пре јела
Боји мокраћу наранцасто-црвено!

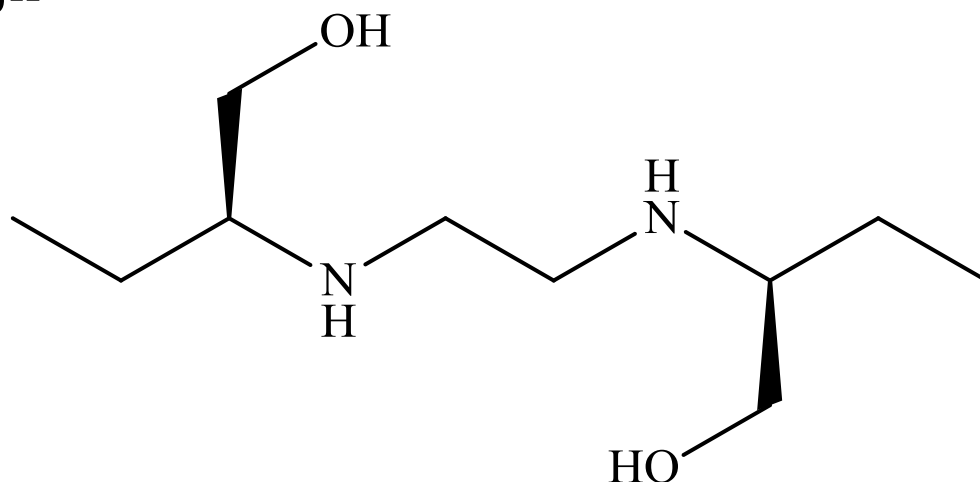
Рифабутин

- Дериват рифампицина
- Профилакса *Mycobacterium avium complex* (МАС) инфекција код пацијената са AIDS



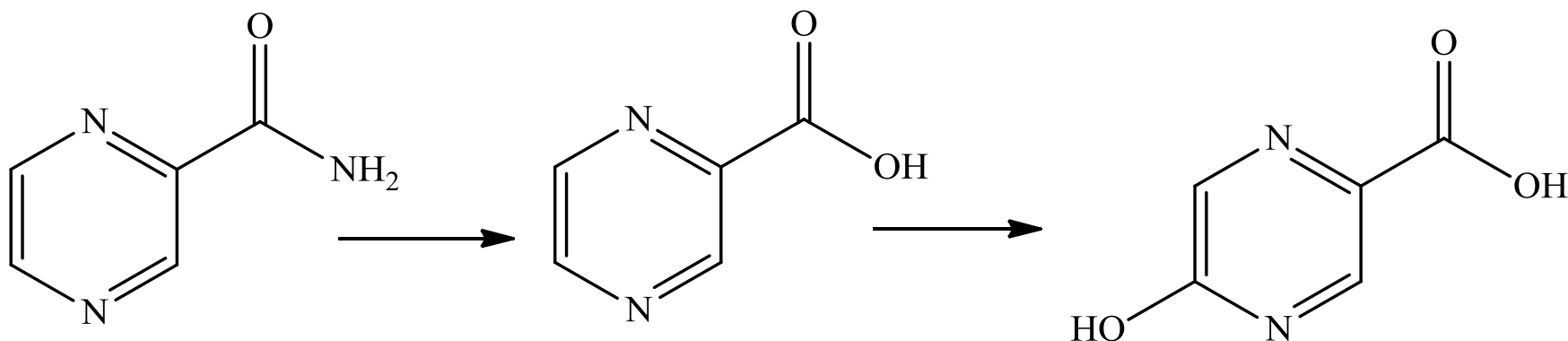
Етамбутол

- ❖ (+) стереоизомер активнији
- ❖ Делује **бактериостатично** и на одређене сојеве резистентне на изониазид и рифампицин
- ❖ инхибира биосинтезу арабинофуранозе галактозе и трехалозе бактеријског зида микобактерија
- ❖ Орално 25 mg/kg/дан
- ❖ Смањује ренално излучивање мокраћне киселине, запаљење оптичког нерва
- ❖ Увек у комбинацији

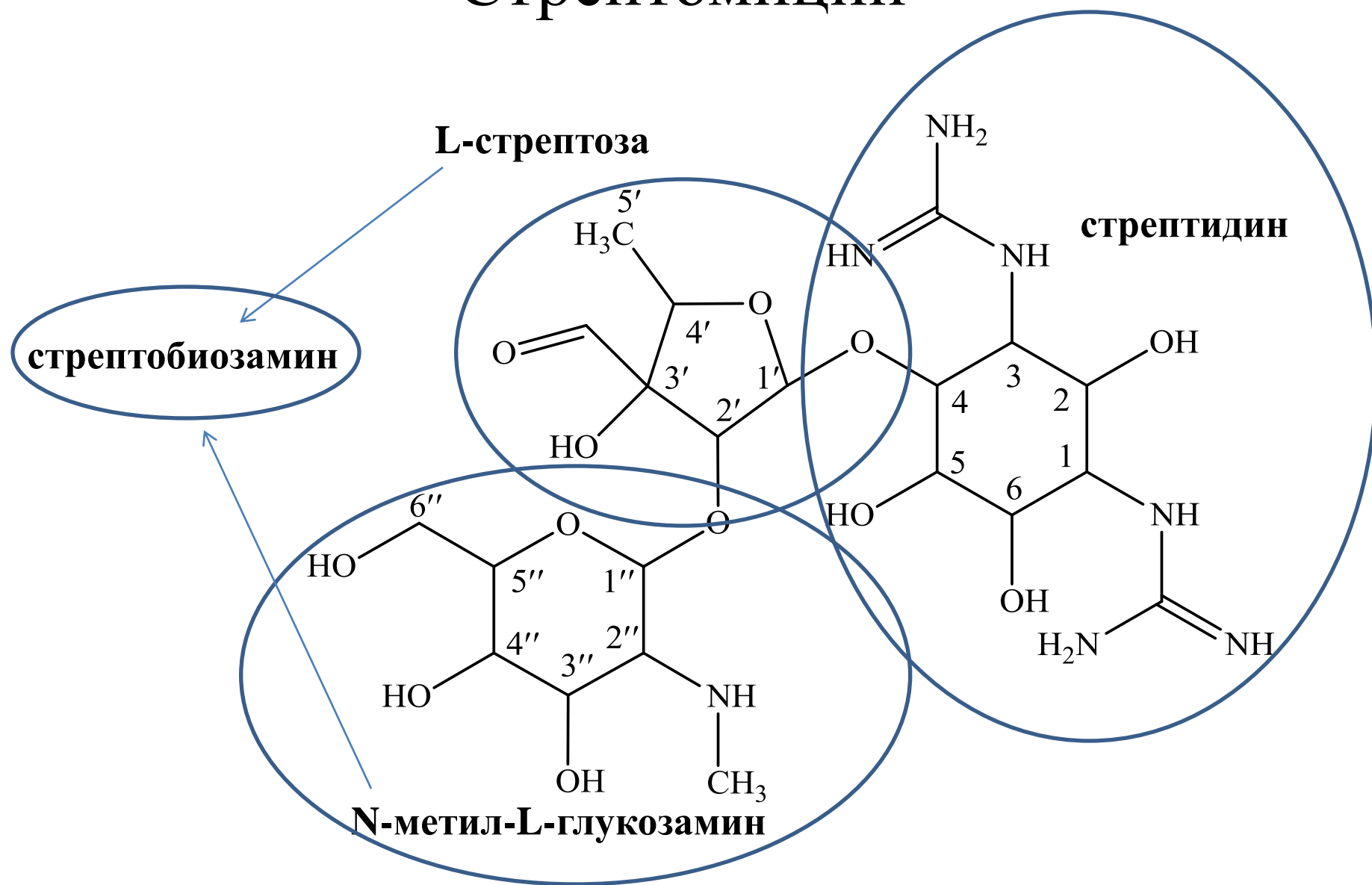


Пиразинамид

- Амид пиразин-2-карбоксилне киселине
- Убија бациле туберкулозе у киселој средини макрофага
- Орално, 2,5 g 3 x недељно
- Није погодан за дуготрајну терапију
- Туберкулоцид
- Хепатотоксичност
- Туберкулозни менингитис
- Хиперурикемија и гихт – опрез!



Стрептомицин

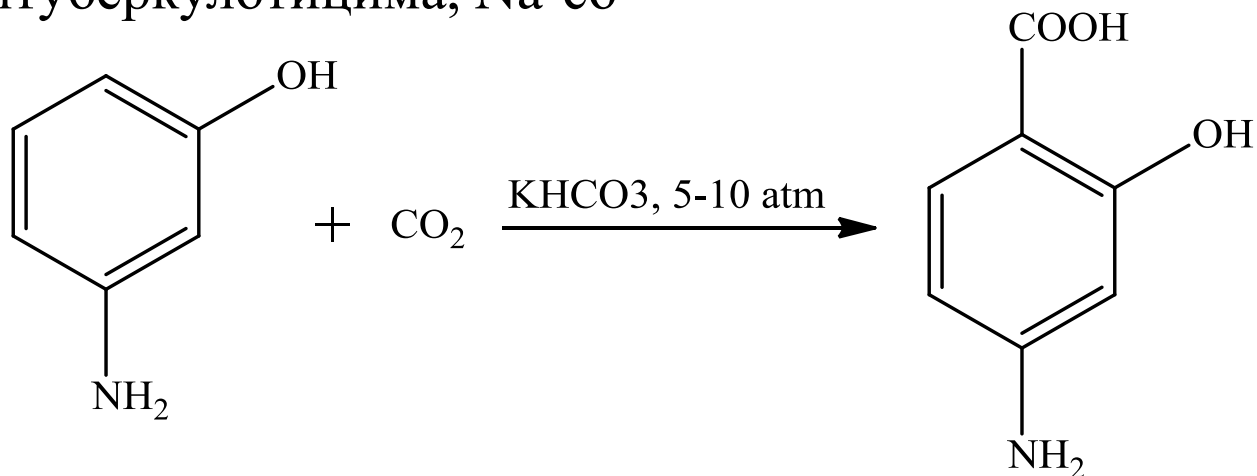


Антитуберкулотици II реда

- ❖ „алтернативни антитуберкулотици”
- ❖ Резистенција на антитуберкулотике I реда
- ❖ Мање ефикасни
- ❖ токсичност и нежељене реакције:
 - Ототоксичност
 - Нефротоксичност
 - Нежељени ГИТ ефекти.
- ❖ Етионамид, ПАС, циклосерин, аминогликозиди

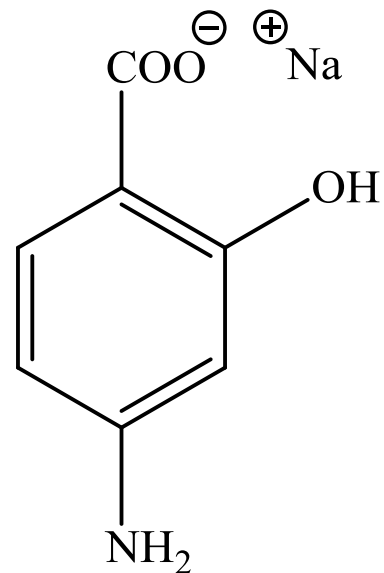
ПАС

- ❖ Структурни аналог РАВА
- ❖ 4-амино-2-хидроксибензоева киселина
- ❖ Амфотерно једињење
- ❖ Синтетише се из 3-аминофенола
- ❖ Примењује се *per os* у комбинацији са осталим антитуберкулотима, Na-со



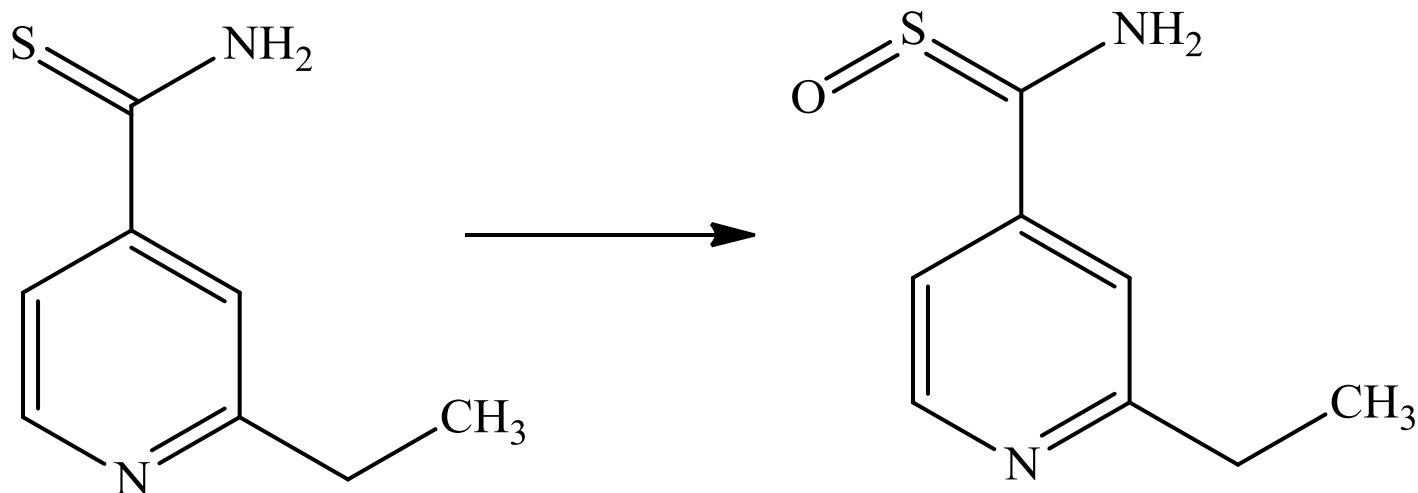
ПАС

- ❖ N-ацетиловање (изониазид)
- ❖ Инхибира раст бацила ометањем биосинтезе фолата
- ❖ Користи се у великим дозама
- ❖ Ремети ресорпцију витамина B₁₂
- ❖ ГИТ, леукопенија, тромбоцитопенија, хемолитичка анемија, енцефалопатија, хепатитис



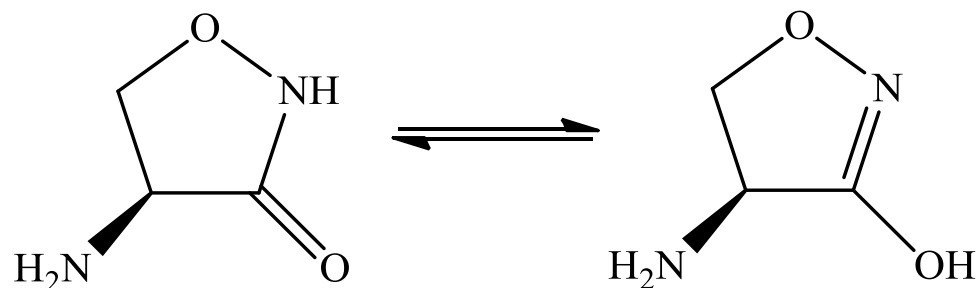
Етионамид

- 2-етилтиоизоникотинамид
- Активан и према *Mycobacterium leprae*
- Активира се под утицајем каталазе и пероксидазе и преводи у метаболите сулфоксиде који ацетиљују еноилредуктазу
- Даје се *per os*
- ГИТ тегобе, неуролошка нежељена дејства

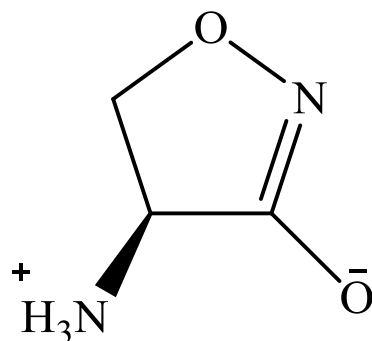


Етионамид сулфоксид

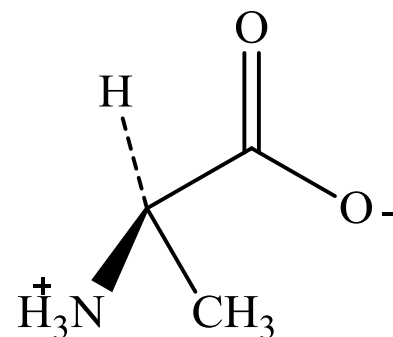
Циклосерин



- ❖ 4-амино-3-изоксазолидинон
- ❖ Активан је само *D*-облик
- ❖ Структурно сличан *D*-аланину који улази у састав пептидогликана ћелијског зида микобактерија
- ❖ орална примена
- ❖ ЦНС нежељена дејства



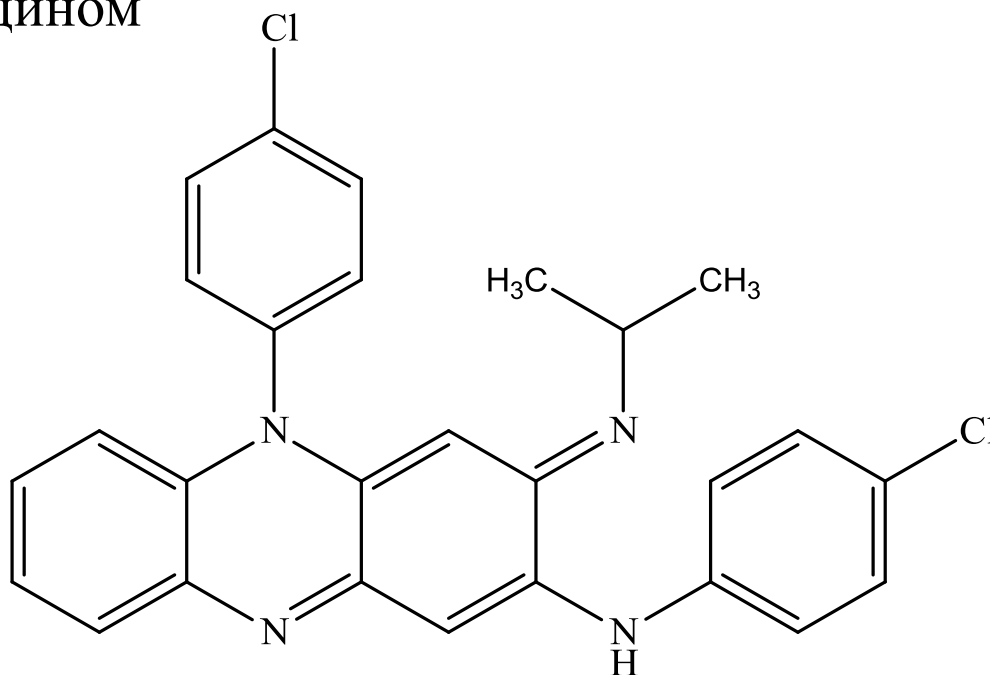
D-циклосерин



D-аланин

Остали антимикобактеријски лекови

- Клофазимин
- Феназинска боја
- Делује бактерицидно према микобактеријама, антиинфламаторни и имуномодулаторни ефекти
- Везивање за DNK
- Комбиновање са рифампицином



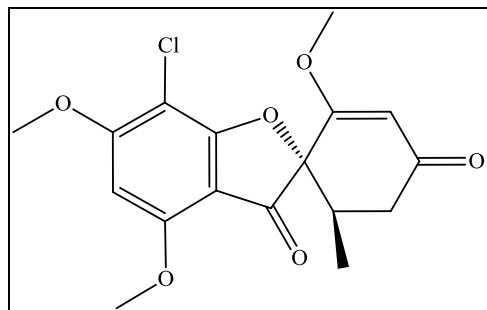
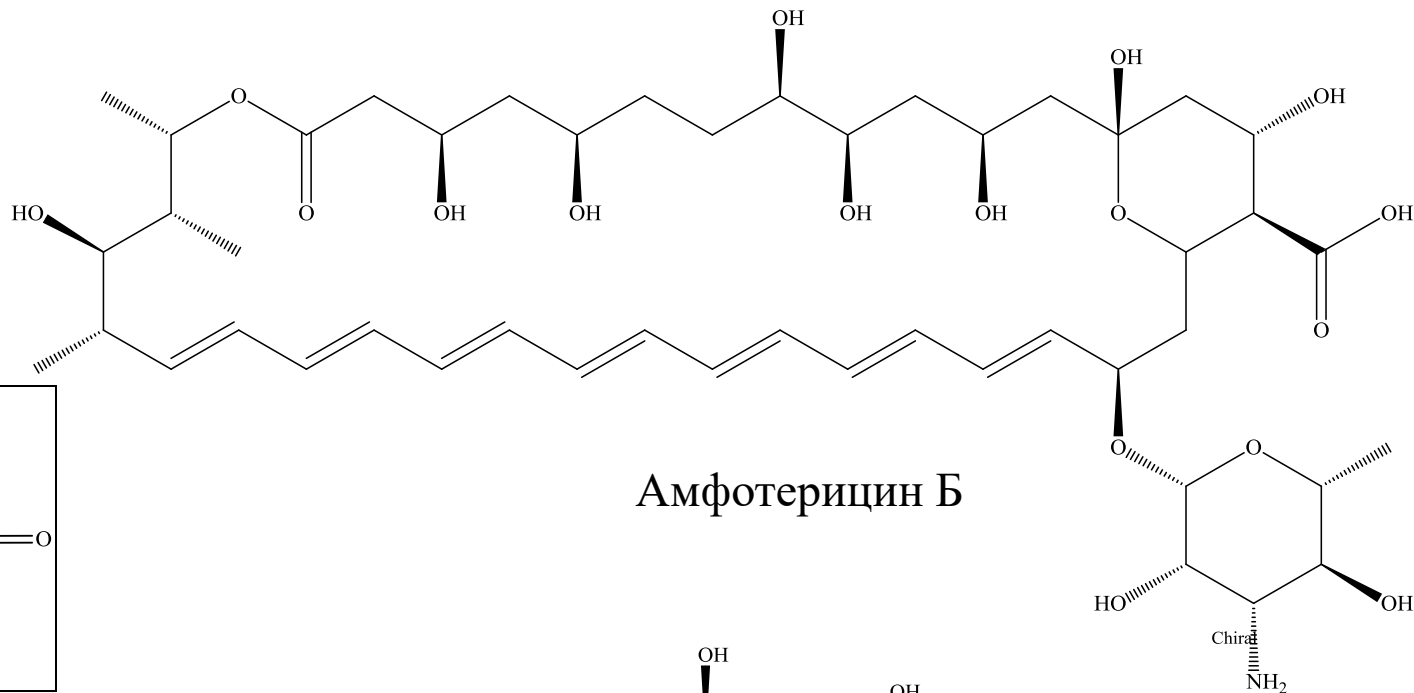
Гљивичне инфекције

- ❖ Системске (инфекције унутрашњих органа и система), кандидидијаза, криптококни менингитис или ендокардитис, плућна аспергилоза, хистоплазмоза, бластомикоза, хистоплазмоза
- ❖ локалне микозе (инфекције коже, слузокоже, ноктију и косе-дерматомикозе и кандидијаза)
- ❖ Пад имунолошке способности организма, дуготрајна терапија антибиотцима, промене рН вредности здраве коже
- ❖ *Candida ssp.*, *Aspergillus spp.*, *Trichophyton ssp.*, *Microsporum ssp.*, *Epidermophyton ssp.*, *Cryptococcus ssp.*

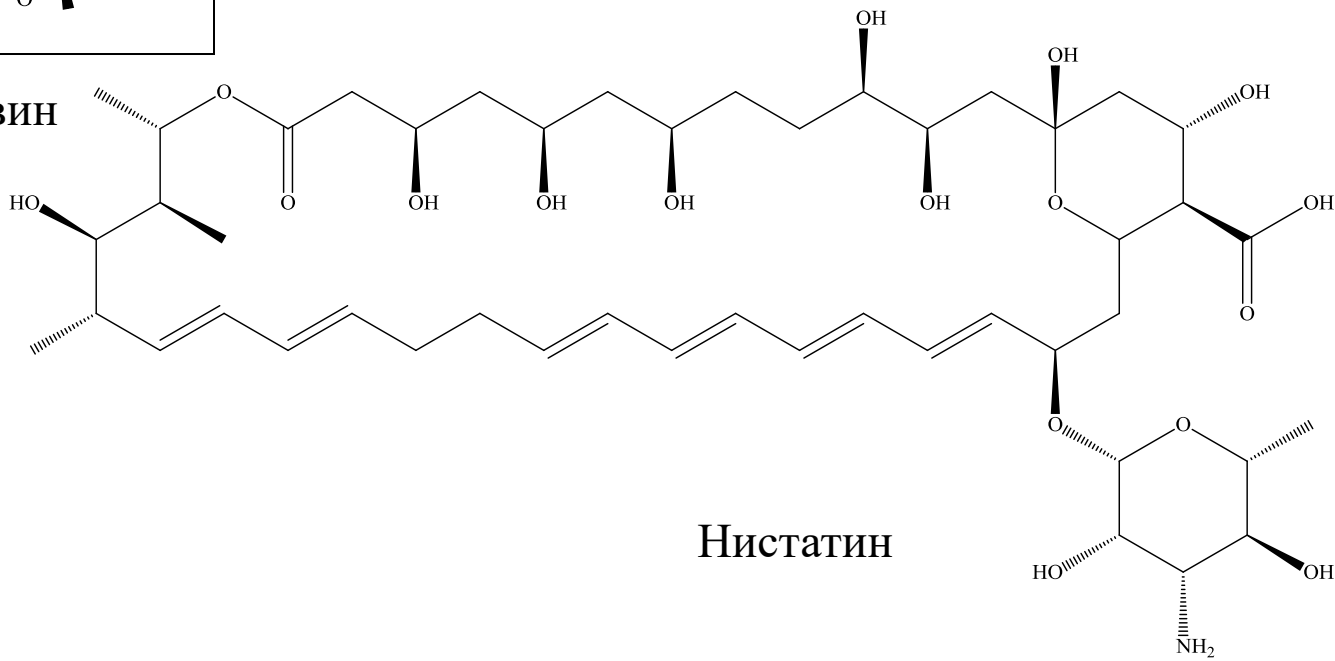
АНТИГЉИВИЧНИ ЛЕКОВИ

- ❖ Фунгициди и фунгистатици
- ❖ **Органске киселине и деривати (соли и естри):** пропионска киселина, цинк-пропионат, натријум-каприлат, цинк-каприлат, ундециленска киселина, глицерилтриацетат, салицилна киселина
- ❖ **Антибиотици (полиенски макролиди):** нистатин, амфотерицин Б, гризеофулвин
- ❖ **Синтетски антимикотици:** азоли, арилалкиламини и остали агенси.

Антибиотици



Гризеофулвин



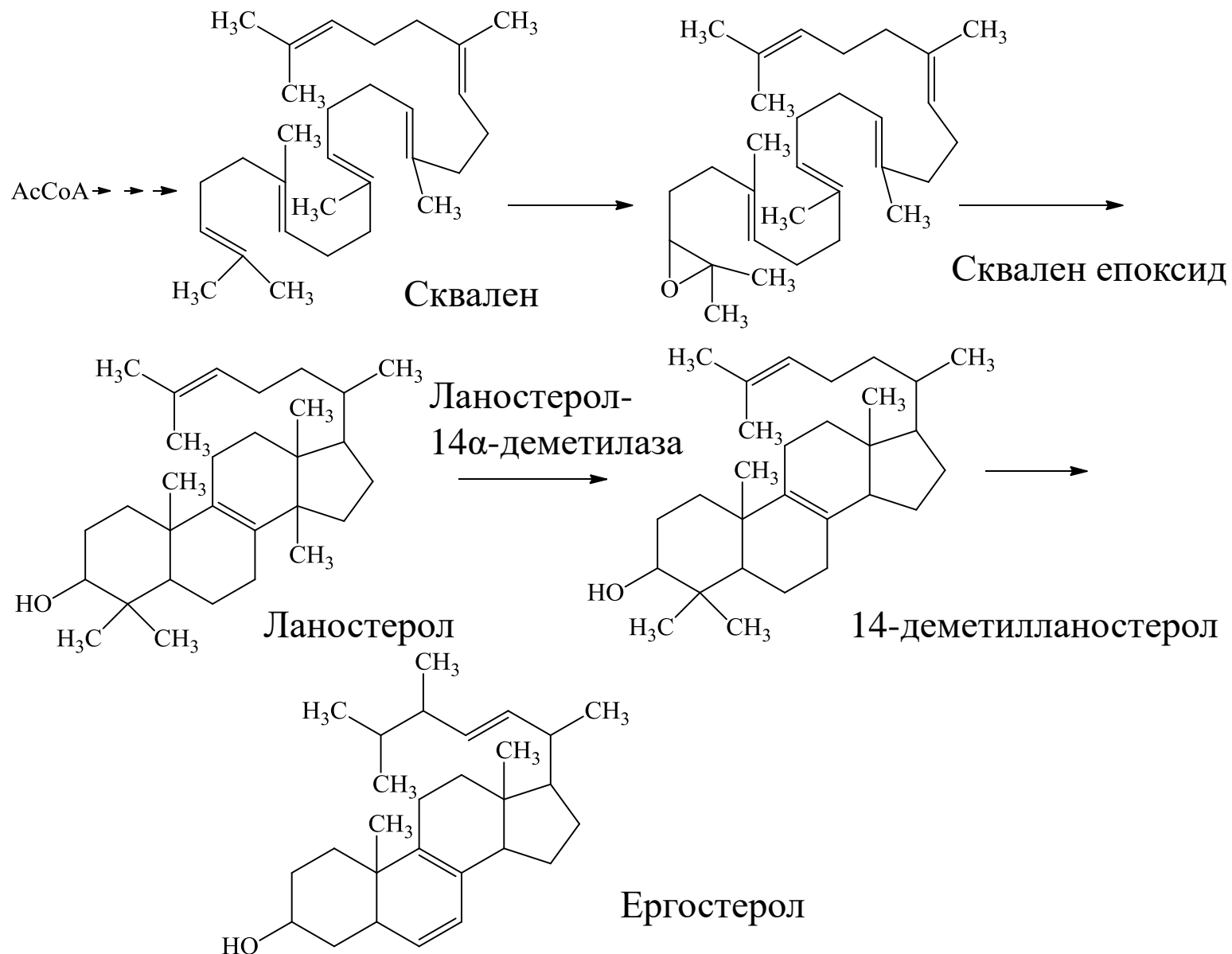
АЗОЛИ

- ❖ Деривати 1*H*-имидазола и 1,2,4-1*H*- триазола
- ❖ Синтетски анимикотици, широк антимикотични спектар
- ❖ Користе се у терапији системских и дерматомикоза
- ❖ Ремете синтезу ергостерола, инхибирају ензим ланостерол-14 α -дезмолазу (деметилазу) која врши конверзију ланостерола у деметилланостерол који је прекурсор ергостерола

Азоли - SAR

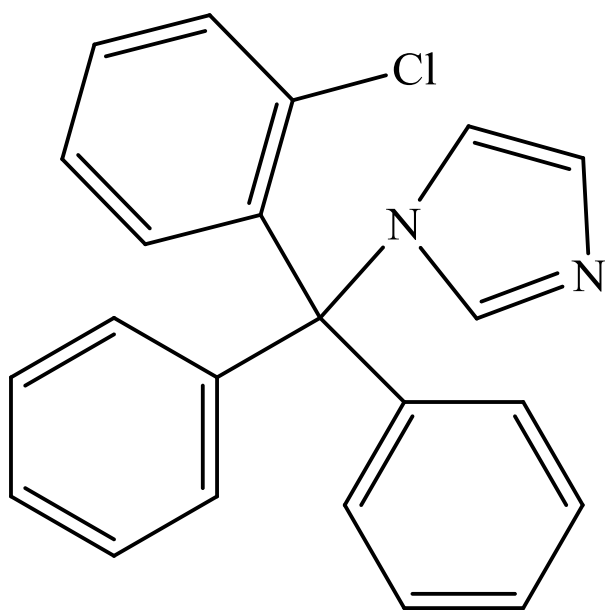
- Присуство слабо базног имидазоловог или 1,2,4-триазоловог прстена ($pK_a = 6,5-6,8$) који су преко C-N везе повезани са остатком молекула
- Присуство 2 или 3 ароамтична прстена од чега је бар један халоген-супституисан (2,4-дихлорофенил, 4-хлорофенил, 2,4-дифлуорофенил) и других неполарних група
- Само 2 и/или 2,4 дисупститусани азоли остварују активност
- Неполарни делови молекула “имитирају” неполарни ланостерол који је супстрат за ланостерол-14-деметилазу
- Неполарни, нерастворни у води, растворни у етанолу
- Флуконазол је довољно растворан у води па може да се примени интравенски

Биосинтеза ергостерола

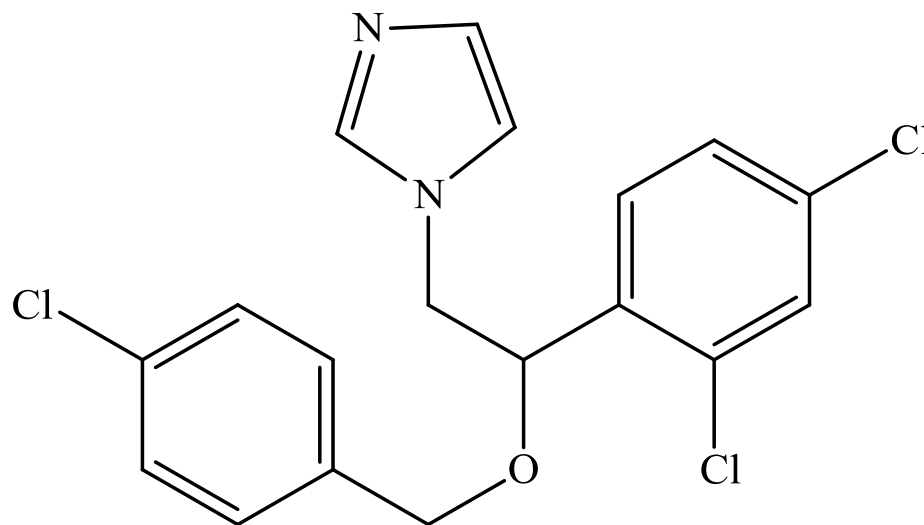


Деривати 1*H*-имидазола

- фунгициди и фунгистатици



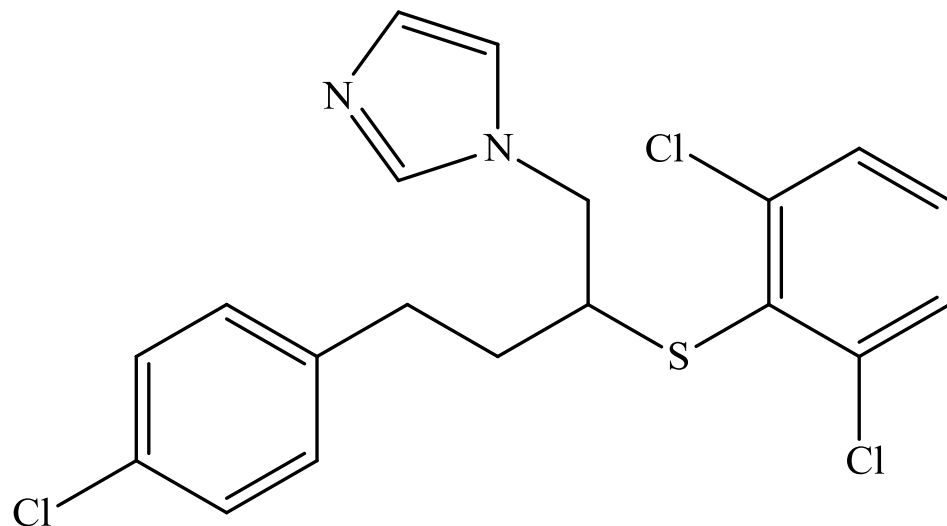
клотримазол



еконазол

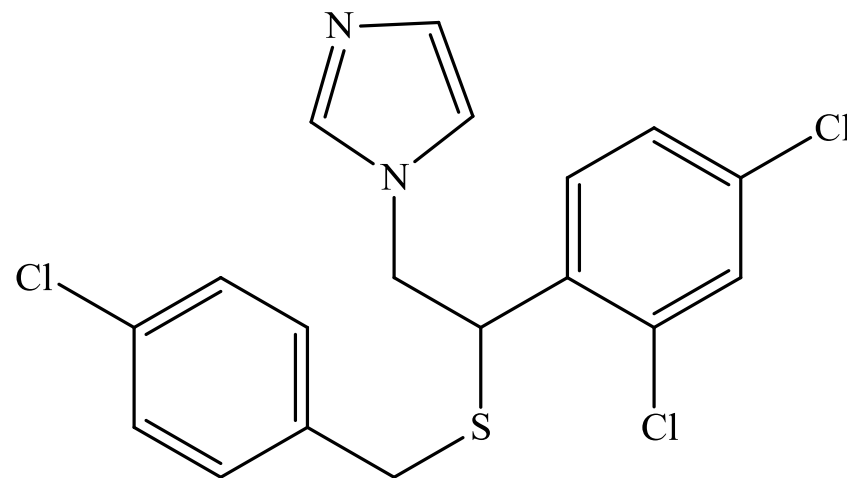
Локална примена

Деривати 1*H*-имидазола



бутоконазол

Лечење вагиналне кандидијазе
2% крем



сулконазол

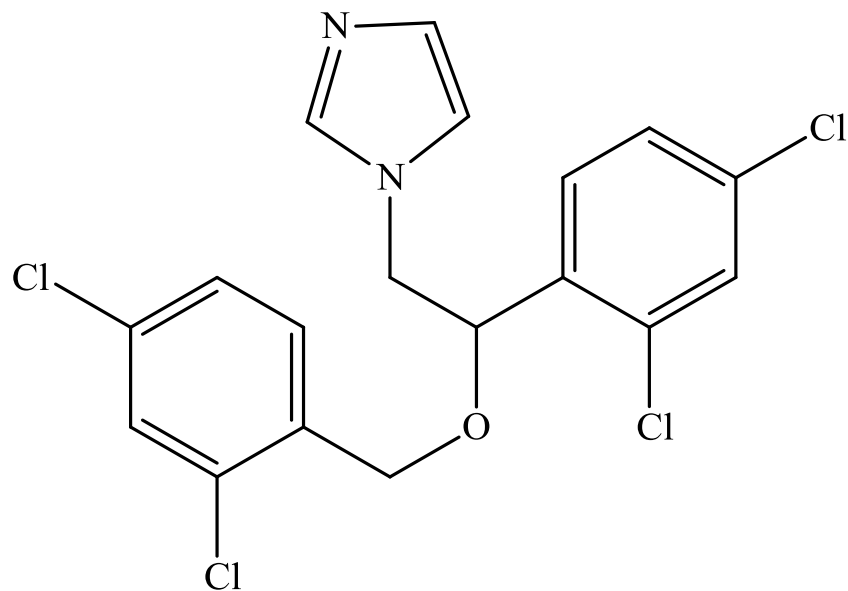
Лечење локалних гљивичних инфекција,
Атлетско стопало, *ringworm* инфекције

Деривати 1*H*-имидазола

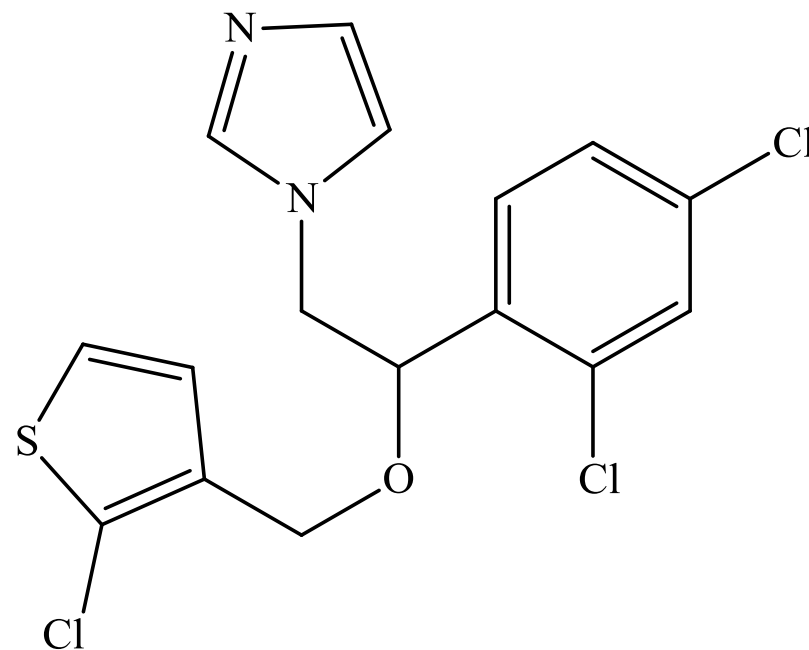
Интравенски, системска примена, PEG

и рицинуово уље

Миконазол нитрат: крем, лосион, прашак и спреј



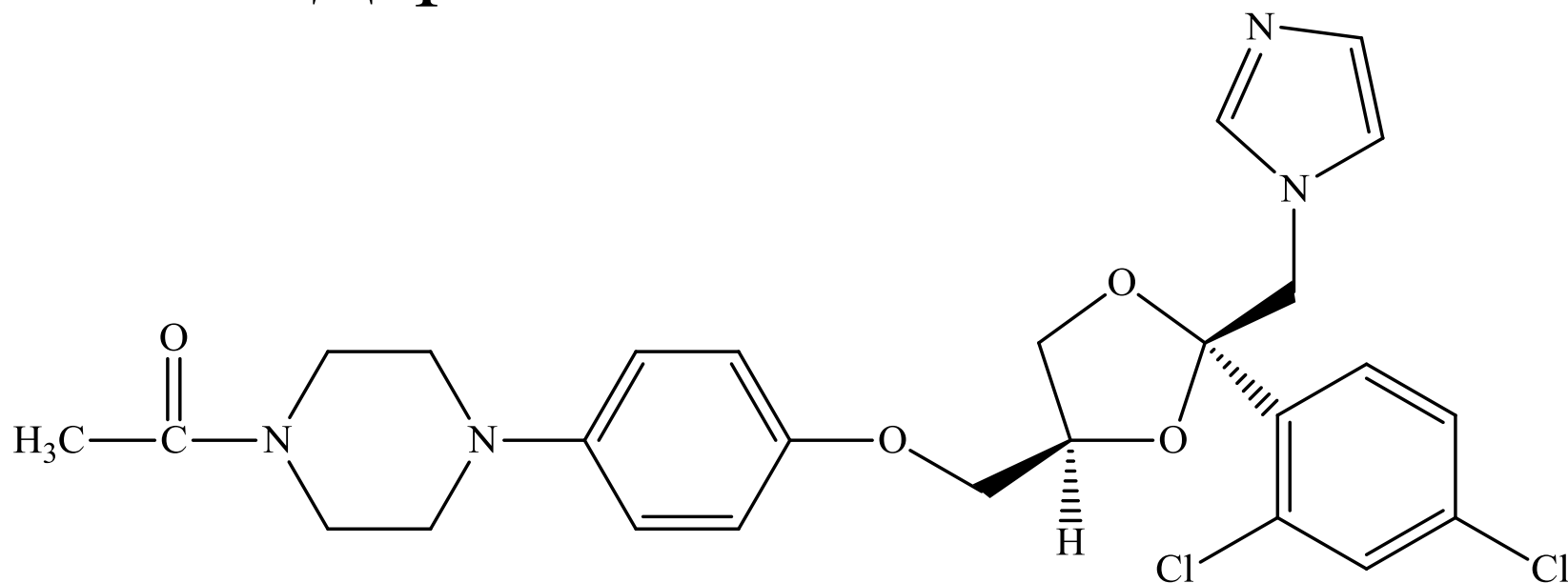
МИКОНАЗОЛ



ТИОКОНАЗОЛ

Вагинална кандидијаза, 6,5% маст

Деривати 1*H*-имидазола



КЕТОКОНАЗОЛ

Орална примена, слаба апсорпција, нормална киселост желудачног сока

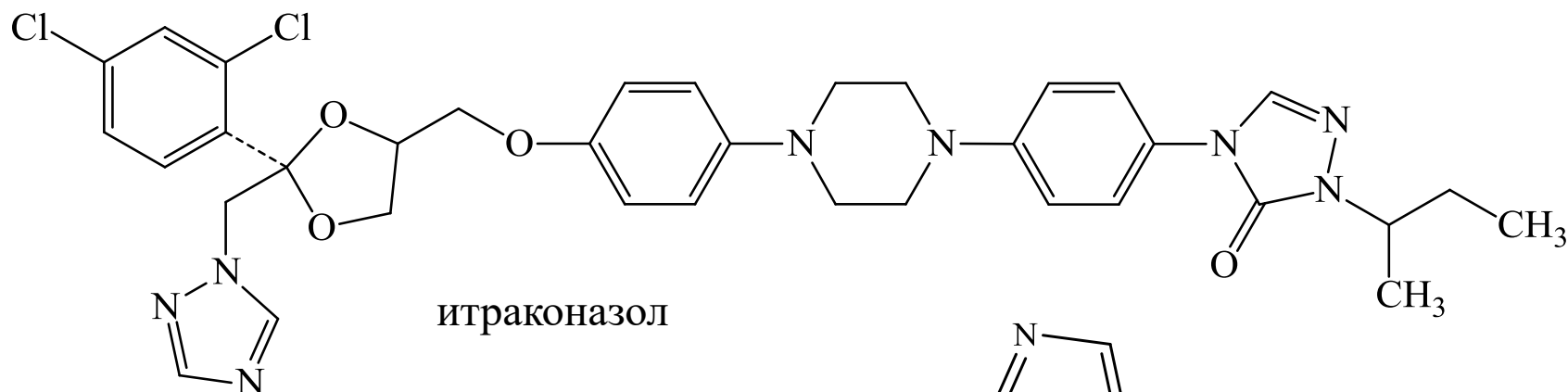
Системска и локална примена

Мучнина, анорексија, повраћање, ендокрини поремећаји, хепатитис

Интеракције

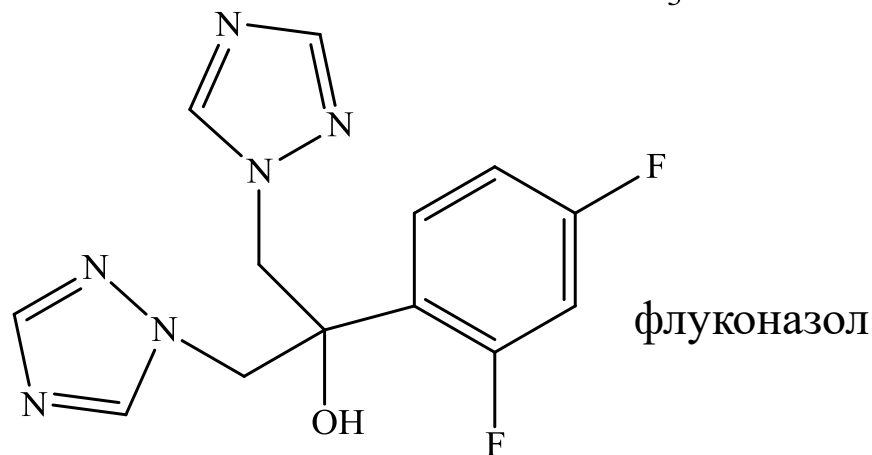
Деривати 1*H*-1,2,4-триазола

- Деривати имидазола су поларнији
- Имају широки антимикотични ефекат
- Мање изражена нежељена дејства



итраконазол

Дерматофитије, оро-фарингеална и
вулвовагинална кандидијаза

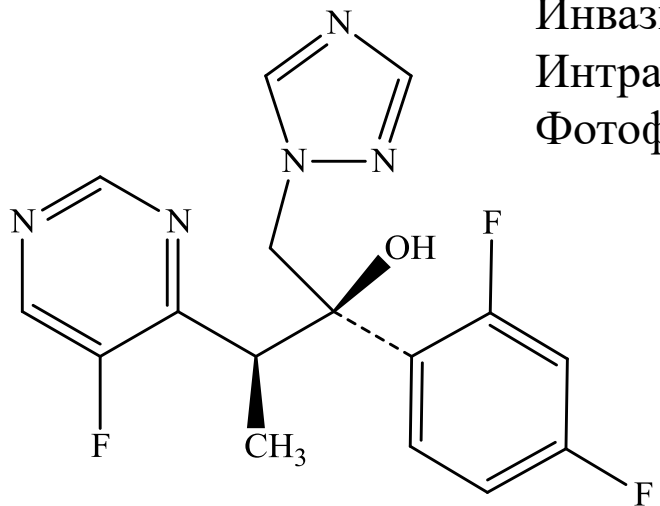


флуконазол

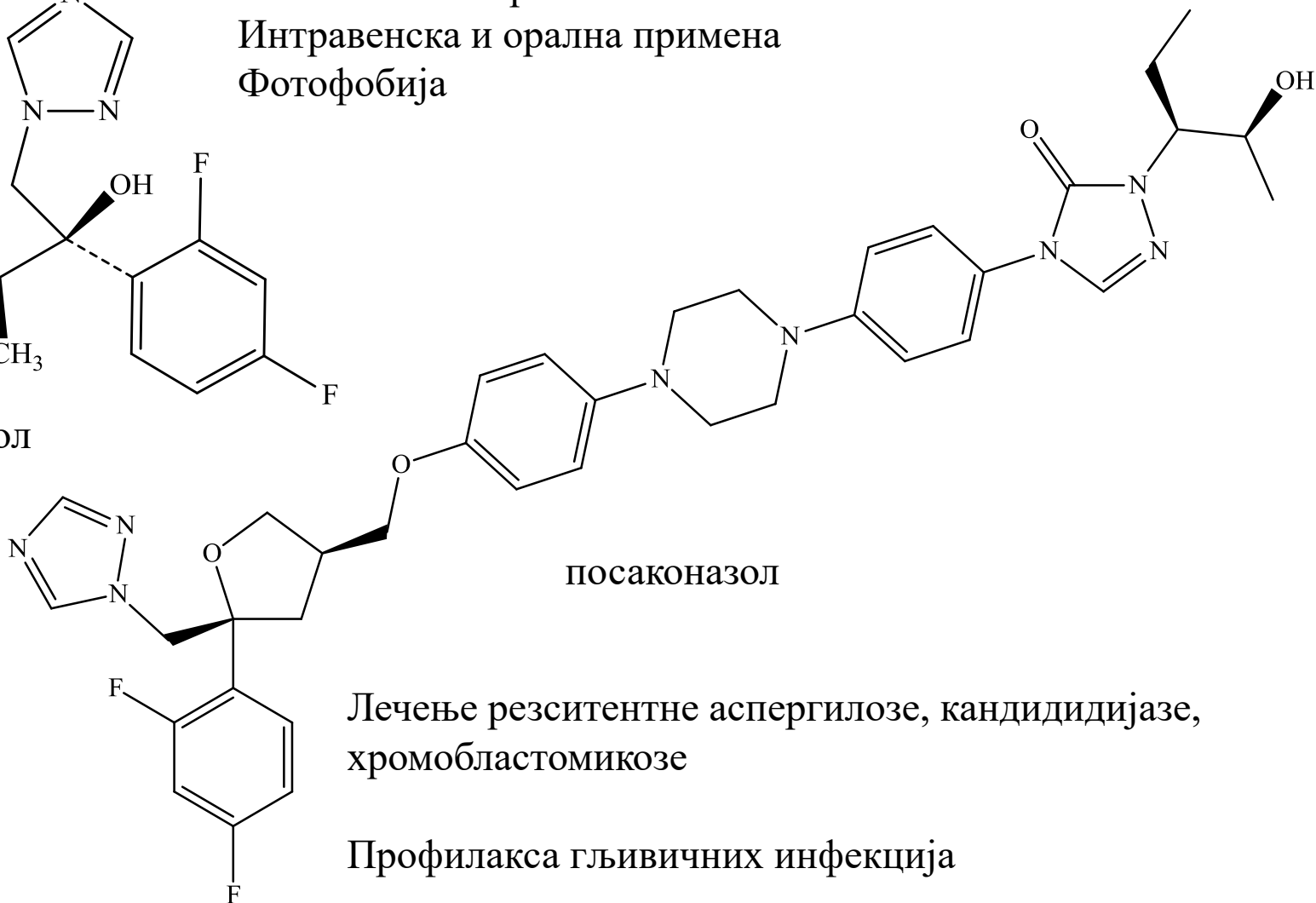
Криптококни менингитис и системска кандидијаза

Деривати 1*H*-1,2,4-триазола

Инвазивна аспергилоза
Интравенска и орална примена
Фотофобија



вориконазол



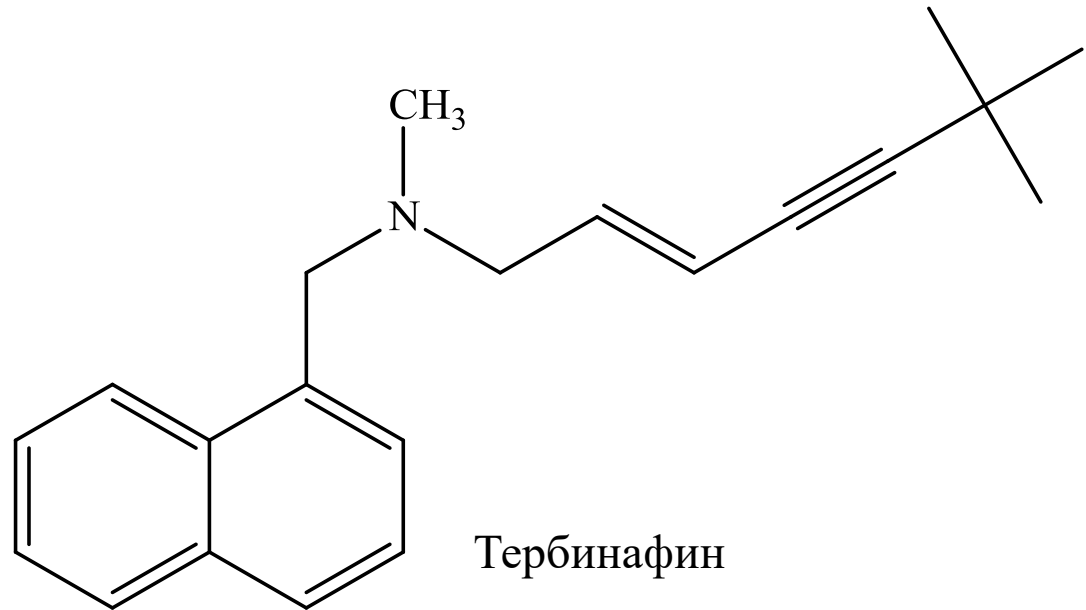
посаконазол

Лечење резистентне аспергилозе, кандидидијазе,
хромобластомикозе

Профилактика гљивичних инфекција

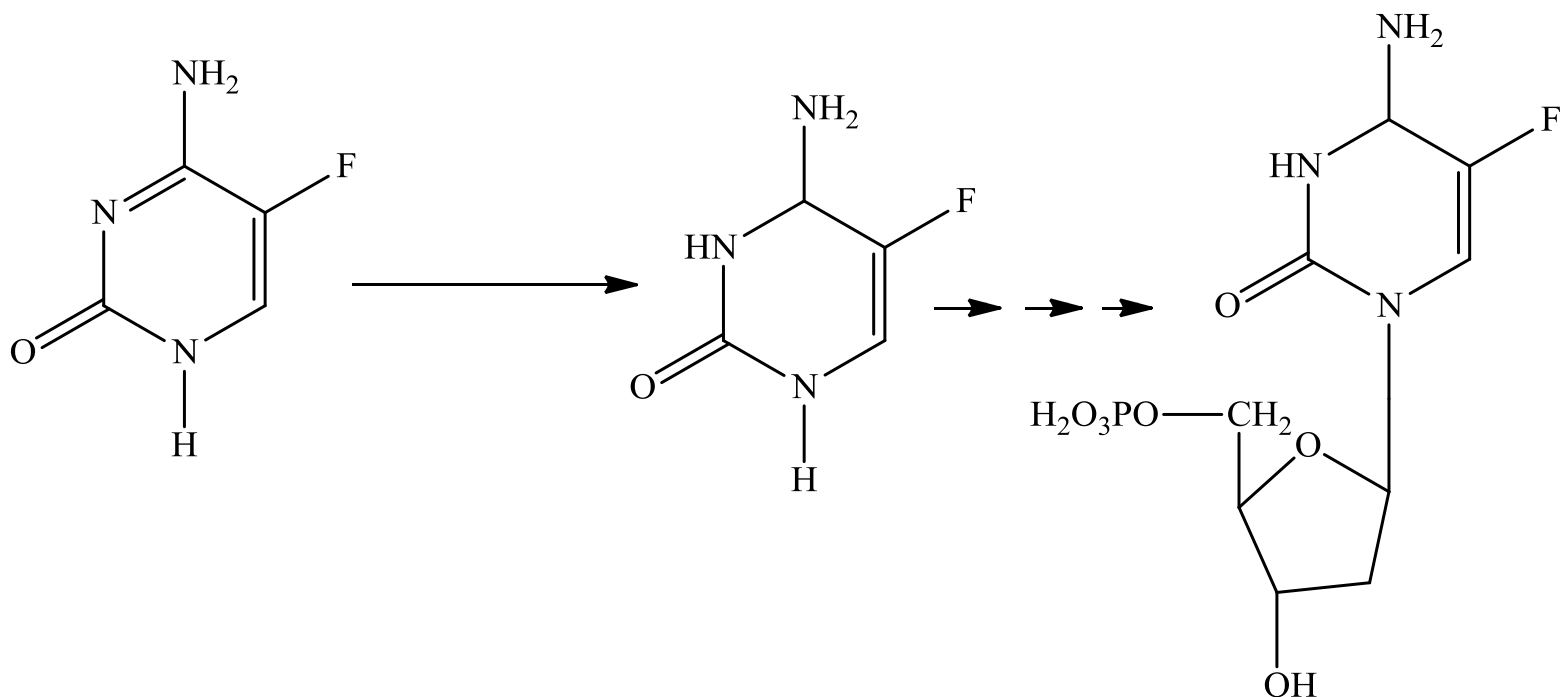
Деривати алиламина

- Деривати алифатичних амина
- Инхибиција сквален-епоксидазе који учествује у почетној фази епоксидациције сквалена
- Липофилни због структуре
- Дерматомикозе
- Тербинафин
- Орално или локално
- Епидерматофитије
- Хемијски хепатитис



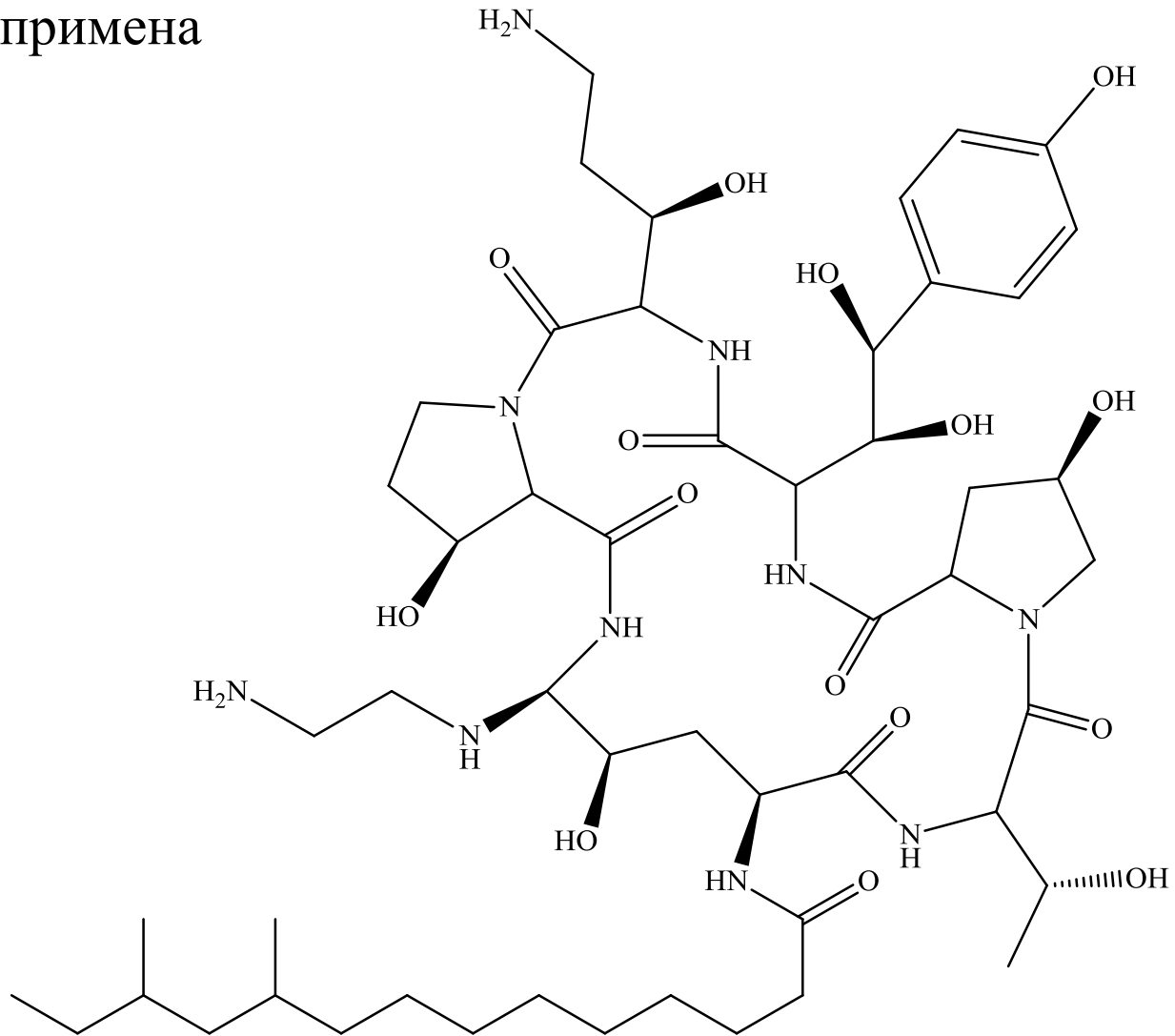
ФЛУЦИТОЗИН

- Инхибира РНК биосинтезу патогених микоза
- Брзо се излучује у непромењеном облику путем бубрега, погодан за лечење микоза урогениталног тракта
- *prodrug* супстанца



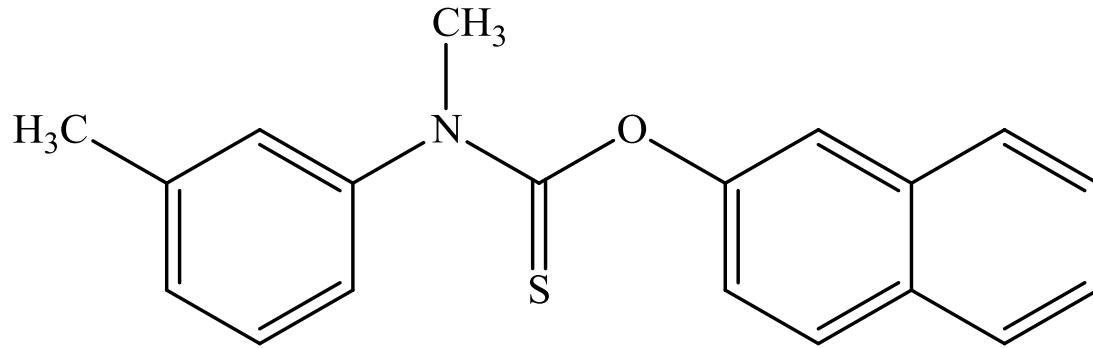
Ехинокандини

- Инхибиција синтезе глуканске компонентне ћелијског зида
- **Каспофунгин** – лечење аспергилозе
- Интравенска примена

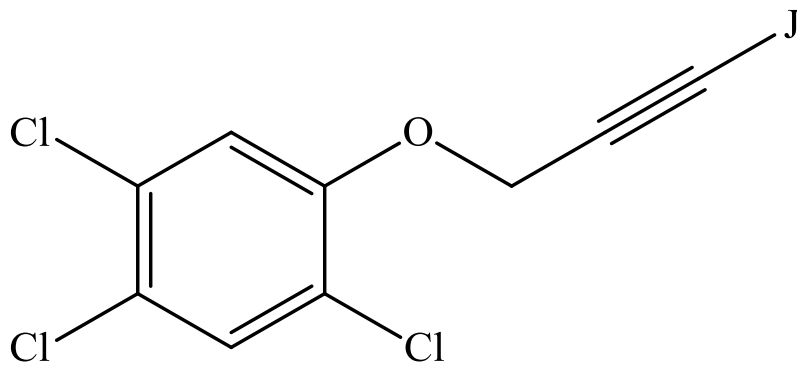


Лекови за локалну терапију дерматофитија

- Имидазоли: еконазол, клотримазол, миконазол,
- Тербинафин, циклопирокс оламин, халопрогин, толнафат



толнафат



халопрогин



циклопирокс оламин