

DEBRECENI EGYETEM
GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR
GYÓGYSZERÉSZI KÉMIAI TANSZÉK

Dr. Gunda Tamás

A GYÓGYSZERÉSZI KÉMIA ALAPJAI III.

Fertőtlenítőszeres, antibiotikumok és kemoterapeutikumok,
tumorelleses gyógyszerek



DEBRECENI EGYETEM
GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR
GYÓGYSZERÉSZI KÉMIAI TANSZÉK

Dr. Gunda Tamás

A GYÓGYSZERÉSZI KÉMIA ALAPJAI III.

Fertőtlenítőszeres, antibiotikumok és kemoterapeutikumok,
tumorellenes gyógyszerek



Debreceeni Egyetemi Kiadó
Debreceeni Egyetemi Kiadó
2016

DUPress

ISBN 978 963 318 497 4

© Debreceni Egyetemi Kiadó Debrecen University Press,
beleértve az egyetemi hálózaton belüli elektronikus terjesztés jogát is

Kiadta a Debreceni Egyetemi Kiadó Debrecen University Press
Felelős kiadó: Karácsony Gyöngyi
Készült a DE sokszorosítóüzemében, 2016-ban

TÁJÉKOZTATÓ

A Gyógyszerészi Kémia Alapjai III. c. jegyzet a harmadéves gyógyszerészhallgatók részére tartott elméleti előadások anyagának kiegészítéséül szolgál, annál részben több és részben kevesebb.

Ebben a jegyzetben a fertőtlenítőszeres, a mikroorganizmusokra ható antibiotikumok és kemoterapeutikumok, valamint a daganatellenes szerek kerülnek tárgyalásra. Különösen az antibiotikumokkal foglalkozó anyagrészek fontos, hiánypótló szerepet töltenek be. A hasonló területen oktató magyar társegyetemek gyógyszerészi és gyógyszerkémiai előadásainak anyagai ezideig ezekkel a gyógyszerekkel ilyen mélységben még nem foglalkoztak.

Nemcsak a jelenleg forgalomban lévő hazai gyógyszerkincs teljes bemutatására törekedtünk, hanem egy-egy család általános áttekintésére is. A normál tananyagban túlmutató részek általában apróbetűsen íródtak. A további ismeretszerzésre szolgálnak az irodalomjegyzékben feltüntetett kézikönyvek, forrásmunkák. Igen sok információ található az interneten is, azonban a szabad, ingyenes elérésű helyeken talált információkat mindig kellő óvatossággal, kritikával kezeljük. Bár alapelvünk az volt, hogy csak a jelenleg forgalomban levő gyógyszereket tárgyaljuk, azonban nem egyszer kivételt kellett tennünk egy-egy hatóanyag történeti fontossága vagy esetleges magyar vonatkozása miatt. A teljesség kedvéért ugyancsak tárgyaljuk röviden a nálunk csak elvétve előforduló, de a melegebb éghajlatú területeken sok gondot okozó betegségeket is (malária, stb.)

A tananyag szerkesztése során az egyes gyógyszerkészítmények tárgyalásánál a vegyületek magyar (Ph. Hg. VIII) illetve európai (Eu. Ph. 8) gyógyszerkönyvi latin neve mellett a nálunk forgalomban levő ® jelzésű, védett neveit is feltüntettük, ugyancsak utalva a használatos gyógyszerformulázásra. Megjegyezzük azonban, hogy a forgalomban lévő készítmények és azok kereskedelmi nevei manapság igen gyorsan változnak, ezért ezek naprakész állapotáért nem vállalhatunk felelősséget. Ezt követően kerül ismertetésre a vegyületek szerkezeti felépítése és egyes esetekben az előállításukat bemutató szintézismódszer. Az anyag megértéséhez nélkülözhetetlenek a korábban tanult szerves kémiai alapismeretek. Az ezen tananyagban

közölt ismereteknek a gyógyszerész hallgatókon kívül remélhetőleg az érdeklődő biológus-, orvos- és vegyészhallgatók is hasznát vehetik.

Az anyag nagysága miatt a gyógyszerek szerkezete és biológiai aktivitása közötti összefüggéseket, alkalmazásait és a mellékhatásait, a hatásmechanizmust és metabolizmust csak röviden mutatjuk be. A farmakokinetikai, orvosbiológiai vonatkozások részletezése a gyógyszerhatástan témaköréhez tartozik.

A gyógyszeralapanyagok és gyógyszerkészítmények részletesebb elméleti és gyakorlati analitikai ismereteinek elsajátítására a gyógyszerészeti analitika című tantárgy keretében nyílik lehetőség, különös tekintettel a korszerű nagyműszeres vizsgálati módszerek és elválasztási technikák alkalmazására.

Az 1998-ban megjelent első változathoz képest erősen redukáltuk, esetenként elhagytuk az olyan gyógyszerek leírását, amelyek már nincsenek használatban, ugyanakkor számos új terméket bevettünk a tárgyalásba, főleg a tumorelles szereknél. Ez utóbbiaknál a pár éve robbanásszerűen növekvő, a monoklonális antitestek felhasználásán alapuló gyógyszerek részletes tárgyalása azonban már túlmutatna e könyv keretein, ezért inkább csak néhány példával bemutatjuk őket. Több helyen kiegészítettük, bővítettük, ábrákkal láttuk el a hatóanyagok hatásmechanizmusát leíró részeket. A betegségek nevénél egységesen a magyaros helyesírásra törekedtünk, a kevés kivétel esetében dőltbetűs írást alkalmaztunk. A 2015-ös kiadás a korábbiakhoz képest több helyen is tartalmaz lényeges kiegészítéseket

JAVASOLT KIEGÉSZÍTŐ IRODALOM

1. Magyar Gyógyszerkönyv VII. kiadás I–IV. kötet. Medicina, Budapest, 1992. ISBN 963 242 070 5 (összes)
2. Magyar Gyógyszerkönyv VIII. kiadás I–II. kötet és a kiegészítő kötetek. Medicina, Budapest, 2003-2007. ISBN 963 242 821 8
3. European Pharmacopoeia 7. Edition, Vols 7–7.6, Council of Europe, Strasbourg, 2010, ISBN 978-92-871-6700-2
4. Gyógyszer Kompendium 2011. UBM Medica, Budapest, 2011
5. Gyógyszerkémia I–II. (Szerk. Tőke László és Szeghy Lajos) Tankönyvkiadó, Budapest, 1992, ISBN 963 18 4355 6
6. Humán farmakológia. A racionális gyógyszerterápia alapjai (Szerk. Vizi E. Szilveszter) Medicina, Budapest, 2002, ISBN 9632426797
7. Gyógyszertan. (Szerk. Fürst Zsuzsanna) Medicina, Budapest, 1998, ISBN 963 242 196 5
8. Gyógyszerészi Kémia 1-2. (Szász György, Takács Mihály, Végh Antal) Medicina, Budapest, 1990
10. Onkofarmakológia. (Szerk. Jeney András és Kralovánszky Judit) Medicina, Budapest, 2009, ISBN 9632429761

A bőséges angol nyelvű irodalomból ajánljuk:

11. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 12th edition (Eds. Block, J. H. and Beale, J. M.) Lippincott, 2010, ISBN 978-1-6091-3398-6
12. Patrick, G. L.: An Introduction to Medicinal Chemistry. Oxford University Press, 2013, ISBN 978-0199697397
13. Donald Cairns: Essentials of Pharmaceutical Chemistry. Pharmaceutical Press, London, 2012, ISBN 978-0853699798

14. A fontosabb antibiotikumcsaládok és kemoterapeutikumok kémiájáról, biológiai és hatástani vonatkozásairól sok összefoglaló cikk található a *Chemical Reviews* vol. 105 (2005) második számában

15. Antifungális azolok: Maertens, J. A.: History of the development of azole derivatives. *Clin. Microbiol. Infect.*, 10 (Suppl 1), 1-10 (2004)

A téma iránt jobban érdeklődőknek ajánlhatjuk még Knoll József sok kiadást megért korábbi kétkötetes Gyógyszertan c. könyvének lapozgatását is, amelyből sok régebbi, történeti gyógyszer megismerhető.

A fertőzőbetegségekkel és azok kezelésével, rezisztenciájával, stb. kapcsolatban sok információ és tájékoztatóanyag található a WHO honlapján: <http://www.who.int>

TARTALOMJEGYZÉK

1	FERTŐTLENÍTŐSZEREK	1
1.1	ALKOHOLOK	2
1.2	ALDEHIDEK	3
1.3	FENOLOK	4
1.4	KARBONSAVAK	6
1.5	HALOGÉNEK ÉS HALOGÉNTARTALMÚ SZEREK, EGYÉB NEMFÉMES ELEMÉK ÉS SZÁRMAZÉKAIK	7
1.6	OXIDÁLÓSZEREK	9
1.7	NEHÉZFÉMSÓK ÉS -VEGYÜLETEK	10
1.8	INVERT SZAPPANOK, FELÜLETAKTÍV ANYAGOK	11
1.9	KÜLÖNFÉLE FESTÉKEK	13
2	KEMOTERÁPEUTIKUMOK ÉS ANTIBIOTIKUMOK	15
2.1	SZINTETIKUS ANTIMIKROBIÁLIS SZEREK	17
2.1.1	Szulfonamidok és folát reduktáz inhibitorok	17
2.1.2	Kinolon-karbonsavak (fluorkinolonok)	25
2.1.3	Nitrofurán származékok	32
2.1.4	Nitroimidazol származékok	33
2.1.5	Oxazolidinon származékok	34
2.1.6	Szintetikus antituberkulotikumok	35
2.1.7	Egyéb antibakteriális anyagok	42
2.1.8	Szintetikus gombaellenes (antifungális) gyógyszerek	42
2.1.8.1	Egyszerű savak és savszármazékok	44
2.1.8.2	Imidazolgyűrűs antimikotikumok	44
2.1.8.3	Triazol-csoportot tartalmazó antimikotikumok	50
2.1.8.4	Allilamin származékok	52
2.1.8.5	Egyéb szerkezetű antimikotikumok	54
2.2	ANTIBIOTIKUMOK	58
2.2.1	Aminosav- és peptid-típusú antibiotikumok	61
2.2.1.1	Egyszerű aminosav származékok	61
2.2.1.2	Peptidek, ciklopeptidek, lipo-, gliko- és depsi-peptidek	62
2.2.2	β -laktám antibiotikumok	77
2.2.2.1	Természetes penicillinek	78
2.2.2.2	Félszintetikus penicillinek, 6-amino-penicillánsav	83
2.2.2.3	Penicillin aktívészterek	89
2.2.2.4	β -laktamáz enzimek és enzimgátlók	91
2.2.2.5	Természetes kefalosporinok	93
2.2.2.6	Félszintetikus kefalosporinok	95
2.2.2.7	Kefamicinek	106
2.2.2.8	1-Oxa-kefalosporinok	107
2.2.2.9	Monociklusos β -laktám antibiotikumok	108
2.2.2.10	Karbapenémvázas antibiotikumok	109
2.2.2.11	β -Laktám antibiotikumok és egyéb sejtfalszintézist gátló antibiotikumok hatásmechanizmusa	111
2.2.3	Aminoglikozid (aminociklitol) antibiotikumok	114
2.2.3.1	Oligoszacharid típusú aminoglikozidok	117
2.2.3.2	Pseudo-oligoszacharid szerkezetű aminoglikozidok	121
2.2.3.3	Egyéb aminoglikozid antibiotikumok	127
2.2.3.4	Az aminoglikozidok és egyéb fehérjeszintézist gátló antibiotikumok hatásmechanizmusa	129
2.2.3.5	Az aminoglikozid antibiotikumokkal szembeni rezisztencia	130
2.2.4	Linkózaminidek	133

2.2.5	Makrolid antibiotikumok	137
2.2.5.1	Nem polién szerkezetű makrolidok	138
2.2.5.2	Polién szerkezetű makrolidok	149
2.2.5.3	Anza-makrolid antibiotikumok	154
2.2.6	Tetracén (naftacén)-vázas antibiotikumok	158
2.2.7	Egyéb szerkezetű antibiotikumok	165
2.3	VÍRUSELLENES GYÓGYSZEREK	169
2.3.1	Herpeszvírusok családja elleni szerek	174
2.3.2	Hepadnavírusok elleni szerek	180
2.3.3	Flavi- és paramyxovírusok elleni szerek	181
2.3.4	Influenzavírus-ellenes szerek	183
2.3.4.1	Fúziógátlók	183
2.3.4.2	Neuramidáz-gátlók	184
2.3.5	Retrovírusok – AIDS (HIV) elleni vegyületek	186
2.3.5.1	Adszorpciógátlók	188
2.3.5.2	Nukleozidanalóg típusú reverz transzkriptáz gátlók	189
2.3.5.3	Nem nukleozid-analóg típusú reverz transzkriptáz-gátlók	191
2.3.5.4	Integrázgátló-szerek	192
2.3.5.5	HIV-proteázgátló-szerek	194
2.3.6	Interferon	198
2.3.6.1	Polietylénlikol (pegilált) származékok	198
2.4	PROTOZOONOKRA HATÓ SZEREK	201
2.4.1	Malária	202
2.4.1.1	Kinin és rokon alkaloidok	203
2.4.1.2	Aminokinolin és aminoakridin származékok	205
2.4.1.3	Biguanidinek és diamino-pirimidinek, szulfa-anyagok, antifolátok	208
2.4.1.4	Egyéb antimaláriás szerek	210
2.4.2	Tripanosomiázis	211
2.4.3	Leishmaniázis	212
2.4.4	Amőbiázis	213
2.4.5	Trichomoníázis	214
2.4.6	Toxoplazmózis	215
2.4.7	Kriptosporidiózis, giardiázis	215
2.5	FÉREGŰZŐ ÉS FÉREGŐLŐ SZEREK (ANTELMINTIKUMOK)	217
2.5.1	Fonalféreg (nematoda) fertőzések gyógyszerei	218
2.5.2	Szalag- és galandférgek (cestodák) és szívóférgek, mótelyek (trematodák) elleni szerek	223
2.6	EKTOPARAZITA ELLENES SZEREK	225
3	A DAGANATOS BETEGSÉGEK GYÓGYSZEREI.....	227
3.1	ANTIMETABOLITOK – A NUKLEINSAV ANYAGCSERÉRE HATÓ SZEREK	231
3.1.1	Folsav-analógok	231
3.1.2	Purin-analóg antimetabolitok	232
3.1.3	Pirimidin-analógok	234
3.1.4	Egyéb szerek	239
3.2	BIOLÓGIAI ALKILEZŐSZEREK	239
3.2.1	Nitrogénmustár származékok	240
3.2.2	Nitrózourea származékok és hasonló hatású anyagok	243
3.2.3	Egyéb alkilezőszer típusú anyagok	245
3.3	HORMONHATÁSÚ TUMORELLENES SZEREK	246
3.3.1	Antiandrogének:	247
3.3.1.1	Tesztoszteron receptor gátlók	247
3.3.1.2	17 α -Hidroxiláz (CYP17A1) gátlók	248

3.3.2	Ösztrogének.....	248
3.3.3	Antiösztrogének.....	249
3.3.3.1	Ösztrogén-receptor modulátorok.....	249
3.3.3.2	Aromatáz inhibitorok.....	251
3.3.4	Gesztagének:.....	252
3.4	KOMPLEXKÉPZŐ HATÁSÚ CITOTOXIKUS ANYAGOK.....	255
3.4.1	Mikrotubulusokra ható szerek.....	255
3.4.1.1	Kolchicin.....	255
3.4.1.2	Vinka-alkaloidok.....	255
3.4.1.3	Taxánok.....	256
3.4.1.4	Eribulin.....	258
3.4.1.5	Egyéb tubulin gátlószerek.....	258
3.4.1.6	A mikrotubulusgátlás hatásmechanizmusa.....	258
3.4.2	DNS komplexképzők.....	259
3.4.2.1	Platinakomplexek.....	259
3.4.2.2	DNS interkalátorok.....	261
3.5	ANTITESTEK, IMMUNKONJUGÁTUMOK, SPECIFIKUS SZIGNÁLTRANSZFER INHIBITOROK.....	271
3.5.1	Tirozinkináz enzim működésének gátlása.....	271
3.5.1.1	Monoklonális antitestek.....	273
3.5.1.2	Kismolekulájú kináz inhibitorok.....	276
3.5.1.3	A mediátoranyagok semlegesítése, angiogenezis inhibitorok.....	279
3.5.2	Immunkonjugátumok.....	283
3.6	SPECIFIKUS VÉDŐANYAGOK, SZUPPORTÍV TERÁPIA.....	285
4	INDEX	287

DUPress

1 FERTŐTLENÍTŐSZEREK

Fertőtlenítőszernek nevezzük mindazokat a vegyületeket, amelyek a kórokozók (baktériumok, gombák, stb.) szaporodására gátlólag hatnak vagy el is pusztítják azokat. Toxikus hatásuk miatt ezek legtöbbször általában csak külsőleg alkalmazhatók.

Hatáserősség szerinti csoportosítás:

1. A **dezinficiensek** toxikus, maró hatású vegyületek, így bőr, nyálkahártya, stb. fertőtlenítésre nem alkalmazhatók. Elsősorban hővel nem sterilizálható tárgyak, eszközök esetében használják őket.
2. Az **antiszeptikumok** a bőr és nyálkahártya felületén is alkalmazható lokális fertőtlenítőszer.

Az antiszeptikumok tudatos alkalmazása SEMMELWEIS IGNÁC (1847) nevéhez fűződik, aki a gyermekágyi lázt okozó baktériumok elpusztítására – a nőgyógyászati vizsgálat előtt – bevezette a klórosvizes bemosakodást. Hasonló céllal később az angol J. LISTER (1867) az antiszeptikus fenolt alkalmazta.

A *bakteriosztatikus* hatású szerek gátolják a baktériumok szaporodását, de nem pusztítják el azokat. A *baktericid* hatású szerek a baktériumokat elpusztítják, *sporocid* hatásúak a spórákat is elölik. *Virucid* hatás a vírusok, *fungicid* hatás a gombák, a *parazitocid* pedig a paraziták elpusztítására utal.

A fertőtlenítők antibakteriális hatékonyságát sokáig az úgynevezett *fenolkoef-ficienssel* mérték, vagyis standardizált körülmények között az adott vegyület baktericid hatását a fenoléhoz viszonyították. Amennyiben ez a koefficiens 1-nél nagyobb, akkor a fertőtlenítő hatás jobb a fenolénál, ha kisebb, úgy az gyengébb. Manapság azonban a fertőtlenítők antimikrobiális aktivitását a belsőleg is használt antibakteriális készítményekhez, antibiotikumokhoz hasonlóan inkább a MIC-értékkel (*minimum inhibitory concentration*) fejezik ki. Standard tesztmikro-organizmusokkal határozzák meg a hatóanyagnak azt a legkisebb töménységét, amelynek jelenlétében (standard feltételek mellett) a mikroorganizmus nem szaporodik. Minél kisebb a MIC értéke a fertőtlenítőszernek ($\mu\text{g/ml}$ vagy mg/l -ben), annál hatásosabb. Erre többféle sorozathígításos vagy agardiffúziós módszer ismeretes. Vírusok esetében a fertőtlenítő hatást ID_{50} -el (ineffektív dózis) jellemzik; ami a standard körülmények között elvégzett, vegyszeres kezelés után megmaradt, kontrollhoz hasonlított fertőzőképességet mutatja.

A fertőtlenítőszer felosztása felhasználásuk szerint:

- humán (embergyógyászati) felhasználású;
- közegészségügyi (klinikai, éttermi, iskolai, fürdőhelyi, stb.);
- ipari (gyógyszer-, élelmiszer-, konzerv-, vendéglátóipari, stb.);
- állategészségügyi fertőtlenítők.

Az ideális fertőtlenítőszer követelményei:

- Híg oldatokban is hatásos a mikroorganizmusok ellen.
- A szöveteket ne károsítsa, nem akadályozza a gyógyulást; a tárgyakon ne okozzon elváltozást;
- Ne okozzon allergiás reakciókat és minél kevésbé szívódjon fel;
- Hatását idegen fehérjék (például vérplazma) ne csökkentsék;
- Lehetőleg széles pH tartományban hasson;
- Stabil, szagtalan, színtelen és olcsó.

Minden fenti követelménynek maradéktalanul egyetlen fertőtlenítőszer sem felel meg.

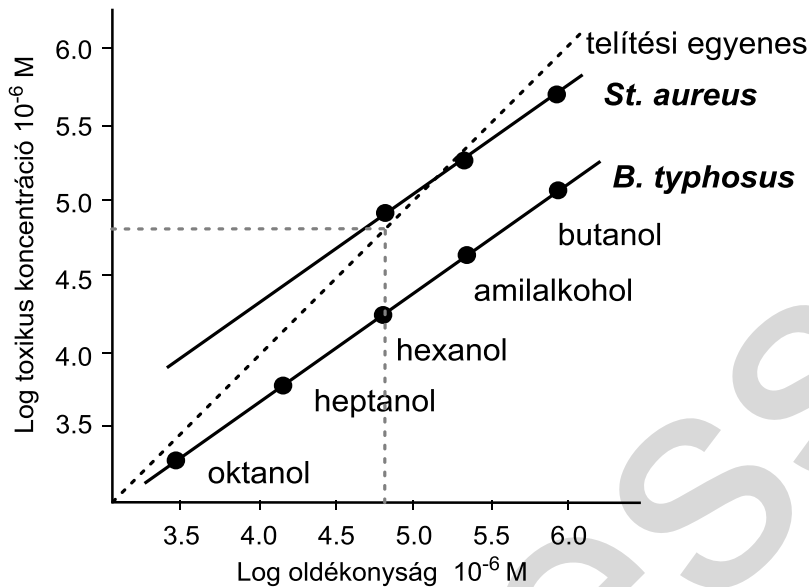
A kémiai tulajdonságok szerinti csoportosítás:

- | | |
|---|--|
| 1. Alkoholok | 6. Oxidálószer |
| 2. Aldehidek | 7. Nehézfém sók |
| 3. Fenolok | 8. Szappanok és invertsappanok, felületaktív anyagok |
| 4. Savak | 9. Különböző festékek |
| 5. Halogének és vegyületeik, nemfémes elemek vegyületei | |

1.1 Alkoholok

Az alifás alkoholok denaturálják a fehérjéket, külsőleg használatosak. Az etilalkohol (C_2H_5OH) 60-90%-os oldata mellett még a propil- és izopropilalkohol (izopropanol) is használatos. Fertőtlenítő hatásuk a 6-8 szénatomig fokozódik, utána csökken (baktériumtörzstől függően), mivel a szénlánc hosszabbodásával vízóldékonyságuk rohamosan csökken s így nem éri el a szükséges MIC értéket (1.1. ábra). Főleg kenőcsökben és kozmetikai készítményekben használatos a 2-fenoxietanol

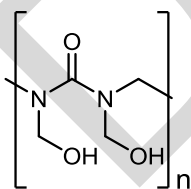
($C_6H_5OCH_2CH_2OH$), az egyes illóolajokban is előforduló 2-feniletanol ($C_6H_5CH_2CH_2OH$) és a torokfertőtlenítő tablettákban (pl. *Strepsils*[®]) is használt 2,4-diklórbenzilalkohol.



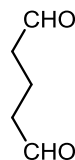
1.1. ábra. Az alifás alkoholok vízdoldékonyságának és antibakteriális hatásának klasszikus összefüggése. (Ferguson, J.: Proc. Roy. Soc. B 127, 387 (1939) alapján)

1.2 Aldehidek

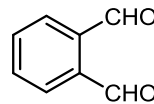
A formalin 34-38 tömegszázalék formaldehid gázt (CH_2O) tartalmazó tömény oldat (*Formaldehidi solutio 35%*). A tömény formaldehid erős mérég, a fehérjéket denaturálja. Ebből hígítással készítenek megfelelő vizes oldatot. A 2-3%-os formaldehid



Polinoxolin



Glutáraldehid



o-Ftalaldehid

1.2. ábra

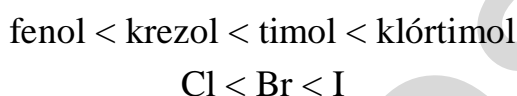
néhány perc alatt elpusztítja a baktériumokat és vírusokat. A 4%-os formalin és 0,5% Na-borát oldata fémeszközök hideg sterilizálására alkalmas. Hatásának alapja, hogy válogatás nélkül keresztkötéseket létesít főleg a fehérjeláncok között. Formaldehid tartalmú kálicszappan oldat volt az eredeti *Lysoform*[®], ma ezen a néven formaldehid, glioxál és glutáraldehid különféle keverékeinek oldatát használják hideg sterilizálásra. Új keletű az o-ftalaldehid 0,5-0,65%-os oldata (1.2. ábra). Ez erősebb hatású és

oldatban kémiaiilag stabilabb a glutáraldehidnél. Formaldehid és urea polikondenzációs terméke a polinoxolin, amelyet horzsolások, sebek fertőtlenítésére használnak.

Enyhébb baktericid hatású még a benzaldehid, bakteriosztatikus a fahéjaldehid, szalicilaldehidek, ánizsaldehid és még jó néhány, főleg az illóolajokban előforduló aromás aldehid.

1.3 Fenolok

Az alapvegyület *fenol* erősen maró hatású anyag (régies neve ezért is *karbolsav*). A fenolok antiszeptikus hatása alkiláción és/vagy halogénatomok bevitelével nő, egyúttal maró hatásuk csökken. A többértékű fenolok is hatásos szerek:

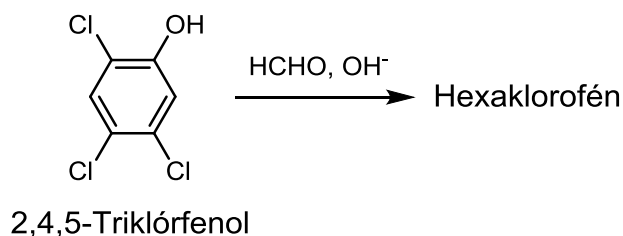


Néhány fontosabb antiszeptikus fenolszármazékot és fenolkoefficiens értéküket mutatja az 1.4 ábra.

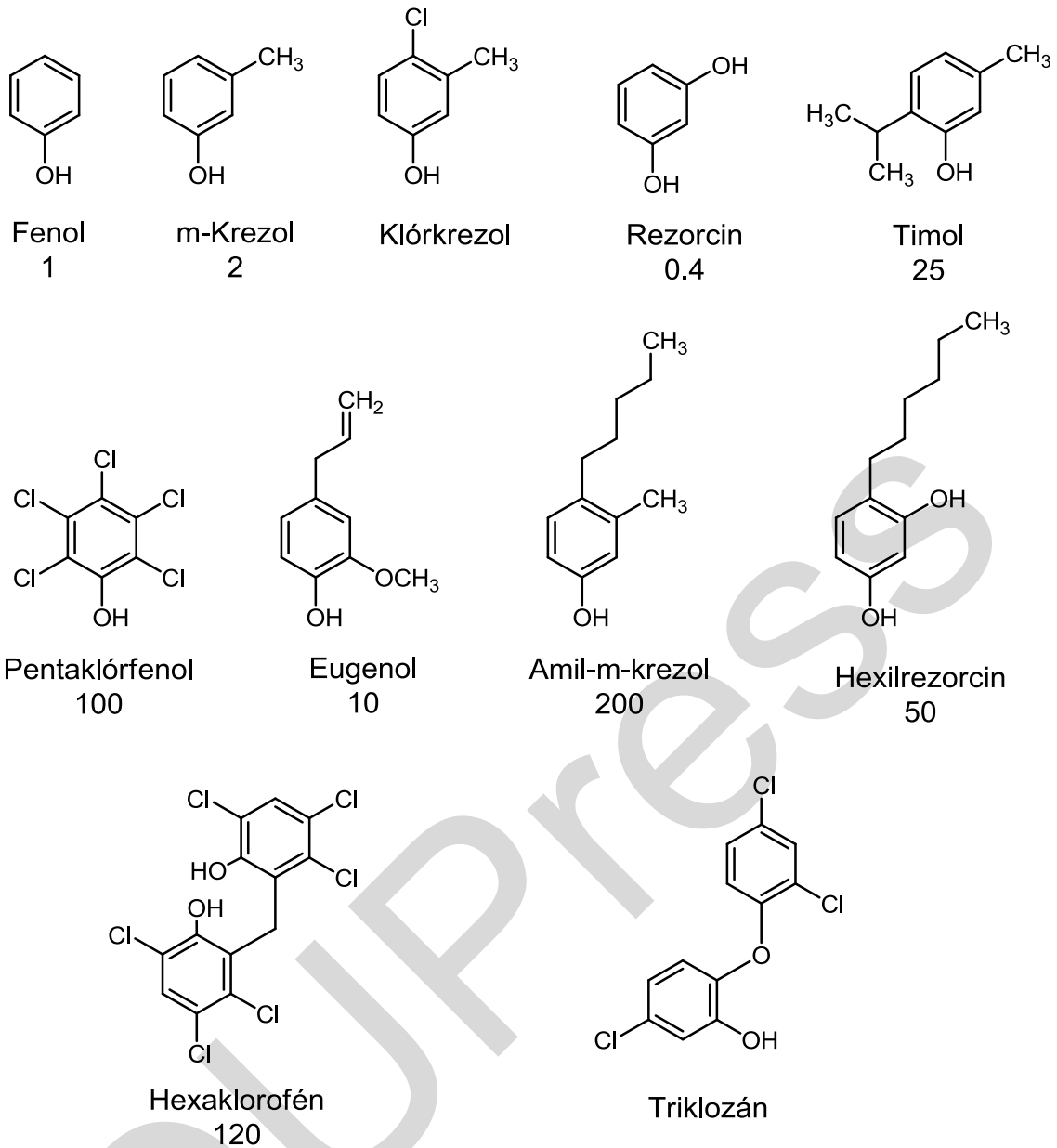
Maga a fenol levegőn könnyen elfolyósodik, ezért inkább 90%-os vizes oldatát tárolják (*Phenolum liquefactum*). Rezorcint is tartalmaz a *Glycosept*[®] toroköblítő, rezorcint és fenolt a *Sol. castellani*. Ez utóbbit nagyobb bőrfelületen nem ajánlott alkalmazni, mivel a fenol a bőrön át is képes felszívódni. Ugyancsak fenolt tartalmaz a fogászatban használt Chlumsky-oldat. A fenol és egyes származékai levegővel érintkezve lassan oxidálódnak, emiatt állás közben elszíneződnek.

A hexaklorofén, amelyet triklórfenol és formaldehid kondenzációjával lehet előállítani, alkotórésze a *Phlogosol*[®] száj és torok öblítőszernek. Ezenkívül hintő-

porokban, sebészeti kézfertőtlenítésre (pl. *Ritosept*[®]) használják.

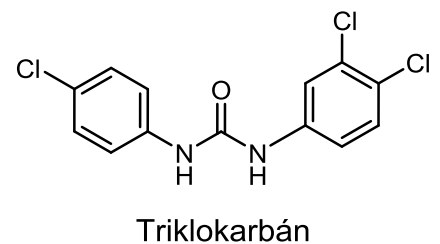


1.3. ábra. A hexaklorofén előállítása



1.4 ábra. Fenol típusú antiszeptikumok és fenolkoefficiens értékük

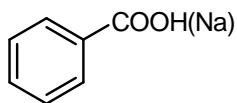
Hasonló felhasználású a *hexilrezorcín* és a *timol*. A különféle FoNo, higiéniai, kozmetikai és háztartási készítményekben széles körét találjuk ezeknek az anyagoknak. A triklózánnak urea analógja a *triklokarbán*, ez főleg fertőtlenítő szappanokban használatos. A triklózánt és triklókarbánt sokat vizsgálták az ösztrogén/androgén hormonrendszert megzavaró állítólagos hatása miatt, az eredmények azonban nem egyértelműek.



1.5. ábra

1.4 Karbonsavak

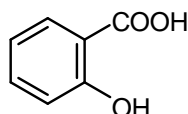
Benzoesav és hidroxiszármazékai



Benzoesav, nátrium-benzoát

Acidum benzoicum

Natrii benzoas



Szalicilsav

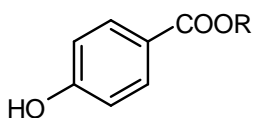
Acidum salicylicum

2-Hidroxi-benzoesav

Nipagin M, Metil paraben

Methylis parahydroxybenzoas

4-Hidroxi-benzoesav metil-észter (R = Me)



Nipagin A, Etil paraben

Ethylis parahydroxybenzoas

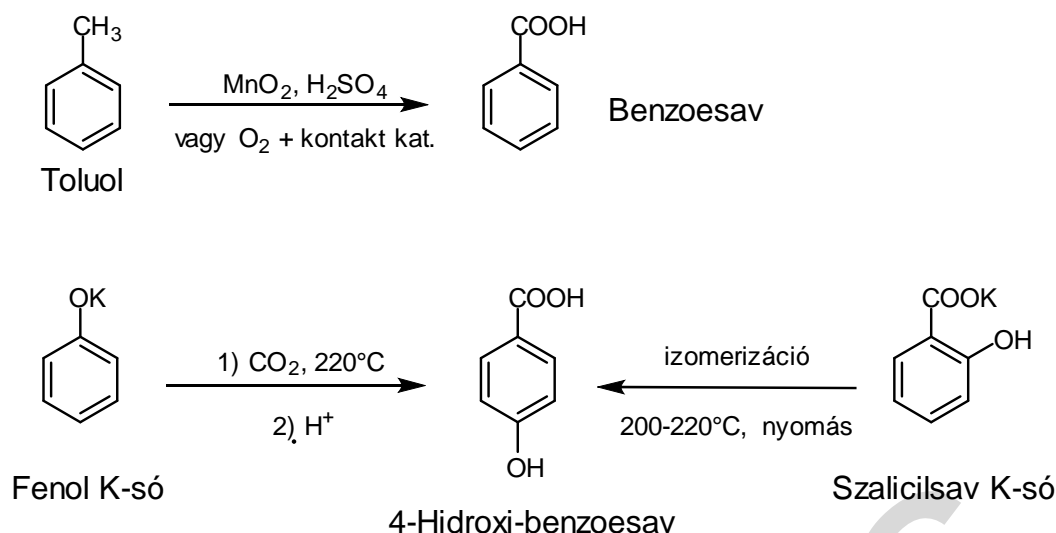
4-Hidroxi-benzoesav etil-észter (R = Et)

1.6. ábra. Benzoesav származékok

A benzoesavat illetve sóit gyógyszerek, élelmiszerek tartósítására lehet felhasználni (E 210–E-213 adalékanyagok). Erre a célra azonban alkalmasabbak a 4-hidroxi-benzoesav különféle észterei (*Nipagin* vagy *Paraben* néven, illetve E-214–E-219 kódjelekkel), ezekkel kozmetikumokban is gyakran találkozhatunk. A nipagin M-et tartalmazza a *Solutio conservans* nevű készítmény.

A szalicilsavat már tárgyaltuk korábban a nem kábító fájdalomcsillapítóknál is. Főleg fungisztatikus hatása jelentős, azonban gyomorizgató és egyeseknél allergizáló hatása miatt gyári készítmények, élelmiszerek tartósítására nem engedélyezett. Alkalmazzák viszont a bőrgyógyászatban fungicid és keratolitikus hatása miatt (tyúkszemtapasz, stb.). Csillapítja a viszketést, csökkenti az izzadást. Alkoholos oldatban (*Spiritus salicylatus*), tapaszban (*Colloidium cum acido salycilo*), éteres ecsetelő oldatban, kenőcsben, pasztában (*Pasta zinci oxydati salicylata*) egyaránt használatos.

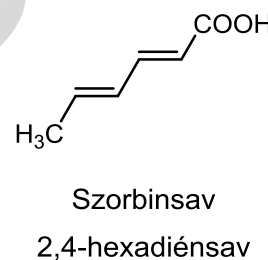
A benzoesavat manapság toluol katalitikus oxidálásával állítják elő. A fenol kálium sóját magas hőmérsékleten, nyomás alatt szén-dioxiddal reagáltatva a reakciókörülményektől függően a karboxi csoport a 4-es vagy 2-es helyzetbe lép be.



1.7. ábra. A benzooesav, szalicilsav és 4-HO-benzooesav előállítása

Szorbinsav:

A berkenyefa (*Sorbus aucuparia*) ősszel érő jellegzetes piros fűrtös bogyótermése tartalmazza a *szorbinsavat*, aminek főleg fungisztikus hatása van. Na-, K-, stb. sóit gyógyszerek, kozmetikai készítmények és élelmiszerek (E-200 – E-203) tartósítására gyakran alkalmazzák.



Szorbinsav

2,4-hexadiénsav

1.8. ábra

Egyéb szerves savak

A *borkősav*, *citromsav*, *ecetsav*, *hangyasav*: konzerváló- és öblítőszer hatóanyagai.

1.5 Halogének és halogéntartalmú szerek, egyéb nemfémes elemek és származékaik

Az elemi halogének közül csak a jód alkalmas a bőrfelület fertőtlenítésére. Az elemi jód alkoholos vagy vizes, KI-ot is tartalmazó oldata (KI₃) a bőrfelület hatásos antiszeptikuma (*Solutio iodi alcoholica*, *Tinctura iodi*, jód-párna, Lugol-oldat, stb.).

A jód megszeli, de éppoly hatásos újabb változata a polivinilpirrolidon (PVP) – jód komplex, amiből az elemi jód igen lassan szabadul fel. Általános, széles spektrumú baktericid, fungicid, protozoicid hatással rendelkezik. Enyhe vaginitisek,

nem specifikus fertőzések vagy műtét előtti preventív bőrkezelésre és sipolyok kezelésére alkalmas.

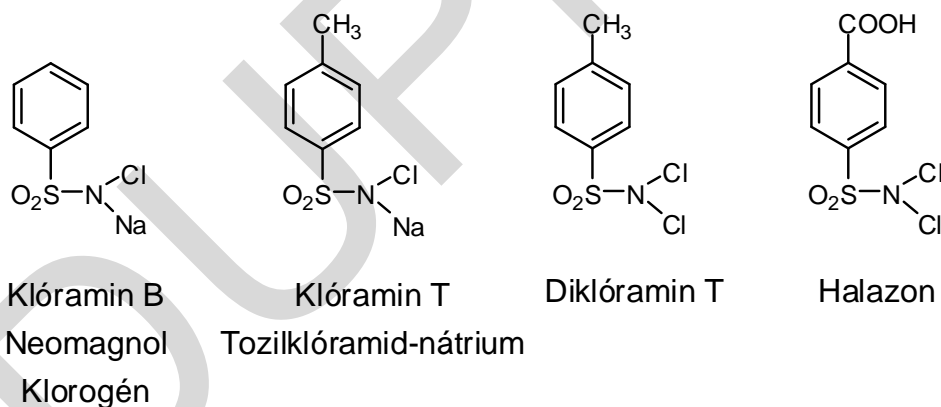
A *jodoform* (trijódmetán, CHI_3) ma már csak a fogászatban, foghúzás, gyökérkezelés, stb. beavatkozások esetén használt enyhe fertőtlenítőszer.

A klórgáz illetve hipoklórossav (HOCl) tartalmú vizes oldata igen erős közegészségügyi fertőtlenítőszer. Ivóvíz, uszodák vízének fertőtlenítésére használják. Ugyancsak a közegészségügyben használatos a klórmész (*Calcaria chlorata*, $\text{Ca}(\text{OCl})_2 + \text{CaCl}_2 + \text{Ca}(\text{OH})_2$).



Halogénezett szulfonamidok

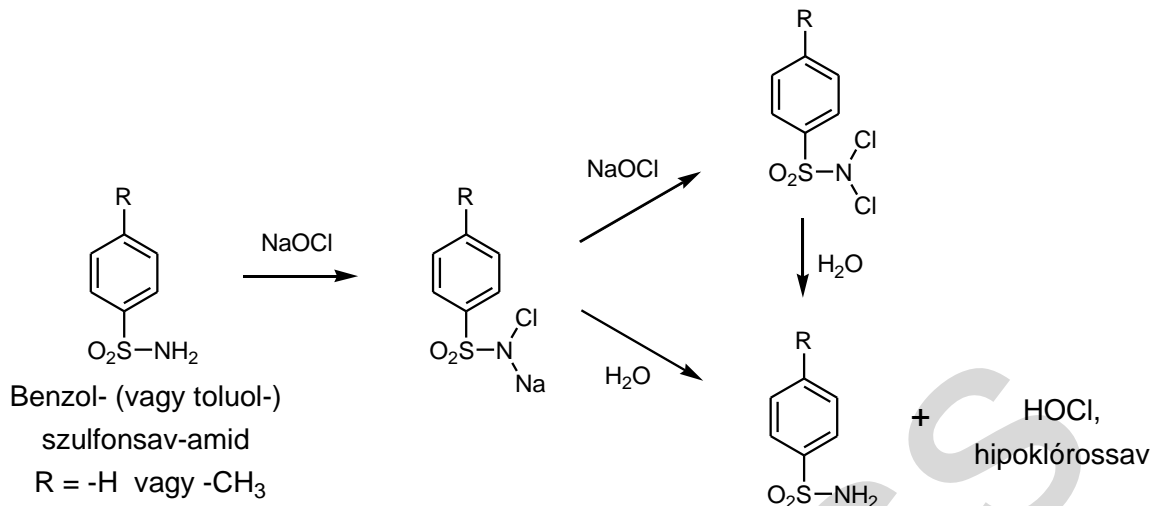
A szerves klórszármazékok közül a klórozott szulfonamidok érdemelnek említést. (1.9. ábra) Ezek száraz állapotban stabil vegyületek, azonban oldatban a szulfo-csoport nagy elektronegativitása miatt a klóratom a vizes hidrolízis során kationosan lehasad, és fertőtlenítő hatású (baktericid, virucid, sporocid) hipoklórossav keletkezik.



1.9. ábra

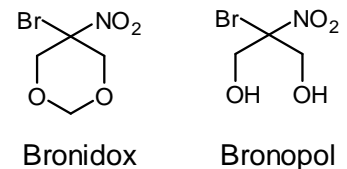
A Gyógyszerkönyvben a klóramin T (tozilklóramid-nátrium) a hivatalos. Magyarországon *Neomagnol* néven a klóramin B (klorogén) van forgalomban, melyet kéz- és sebfertőtlenítésre, esetenként (0,1 ezrelékben) ivóvíz fertőtlenítésére is alkalmaznak. Általános dezinficiensként magasabb koncentrációban használható.

Előállításuk benzol- vagy toluolszulfonamidból nátrium-hipoklorittal történik (1.10. ábra).



1.10. ábra. A halogénezett szulfonamidok előállítása

Az igen reaktív és maró hatású elemi bróm nem használható, több organikus vegyülete azonban jó fertőtlenítőszer, elsősorban a *bronidox* és *bronopol*. Ezeket fertőtlenítő szappanokban, samponokban használják.



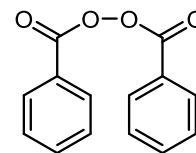
1.11. ábra

A finom eloszlása kénnek ugyancsak van enyhe fertőtlenítő hatása, leginkább szappanokban, kenőcsökben használták régebben. A bórsav (H₃BO₃) és a bórax (Na₂B₄O₇) enyhe fertőtlenítő hatása is régen ismert. A bórsavat régebben újszülöttek szájpenésze ellen használták ecsetelőszerként, ma már nem ajánlják.

1.6 Oxidálószer

A különféle peroxidok használata során a lassan felszabaduló naszcens oxigén fejt ki a baktericid hatást. Legegyszerűbb peroxid a hidrogén-peroxid (H₂O₂) 3 %-os híg vizes oldata, amely tiszta állapotban csak lassan bomlik, azonban belekerülő szennyeződések jelentősen felgyorsíthatják a bomlását. A hidrogén-peroxid karbamiddal stabil kristályos komplexet képez (*Hyperol* tabletta), amelyből mindig közvetlenül a felhasználás előtt készítenő oldat. A 3 %-os oldat sebfertőtlenítésre, elhalt szövetek oldásának elősegítésére használható, 0,2-0,3 %-os töménységben száj- és toroköblítésre (pl. *liquor peroxydati compositus*).

A benzoil-peroxid (*benzoylis peroxidum*) antibakteriális, anti-seborrhéás és enyhe hámlasztó hatása miatt akne ellenes készítmények gyakori összetevője, pl. *Lubexyl*[®].gél.



Benzoil-peroxid

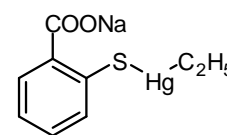
A vízben jól oldódó, jellegzetes lila színű kálium-permanganát (KMnO_4) erősen oxidál minden szerves anyagot. 0,01%-os oldata használható bőrfelületek, sebek, fekélyek fertőtlenítésére. Töményebb oldatban már maró hatású. A nátrium-perborátot szemcseppekben alkalmazzák.

1.12. ábra

1.7 Nehézfém-sók és -vegyületek

Antiszeptikumként vagy dezinficiensként a szerves higanyvegyületeket ma már csak korlátozottan, külsőleg alkalmazzák. A higanyvegyületek gátolják a szulfhidrilcsoportot tartalmazó enzimek működését és kicsapják a fehérjéket. A *Dermaforine*[®] sebhintőpor sárga higanyoxidot (HgO), higany(I)kloridot (Hg_2Cl_2) és higany-kloridamidot (HgClNH_2) tartalmaz.

Kevésbé mérgezőek a szerves higanyvegyületeket tartalmazó fertőtlenítők, A fenilmerkuri-acetát, -borát és -nitrát ma már kevésbé használt, jelenleg főleg a tiomerzál (tiomerozál, mertiolát) használatos. Antifungális hatással is rendelkezik. Használják vakcinák csíramentesítésére is. Szem- és orrcseppek, kenőcsök antibakteriális komponenseként alkalmazzák.



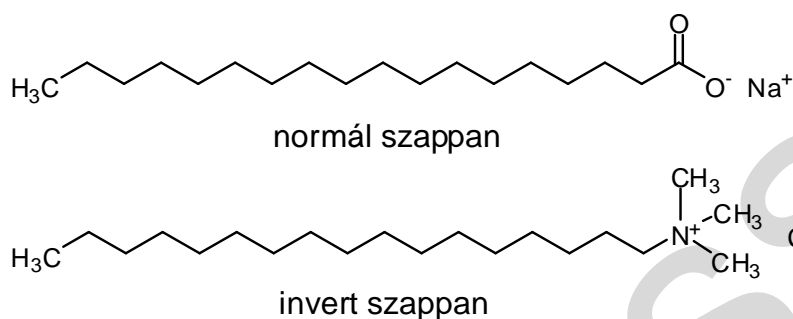
Tiomerzál
Thiomersalum
Nátrium-2-[etil-higany(II)-tio]-benzoát

1.13. ábra

A régebben használt cinkszulfát és cinkklorid híg oldatai mára kiszorultak a gyakorlatból. Erős bakterisztatikus hatásúak az ezüstsók híg oldatai, a kolloid ezüst és a fehérjéhez kötött ezüst (*argentum colloidalis*, *argentum proteinicum*), ma már ezek használata is erősen visszaszorult. Az AgNO_3 tömény oldata maró, edző hatású. Eleve antibakteriális hatású szerves vegyület ezüst sóját elkészítve a hatás kombinálható, ilyen például a szulfatiazol ezüst sója (ld. 20. oldal). Enyhe antibakteriális és adstringens hatása van a bizmut-szubnitrátnak (sebhintőporok komponenseként). A szerves bizmut sókat belsőleg használják

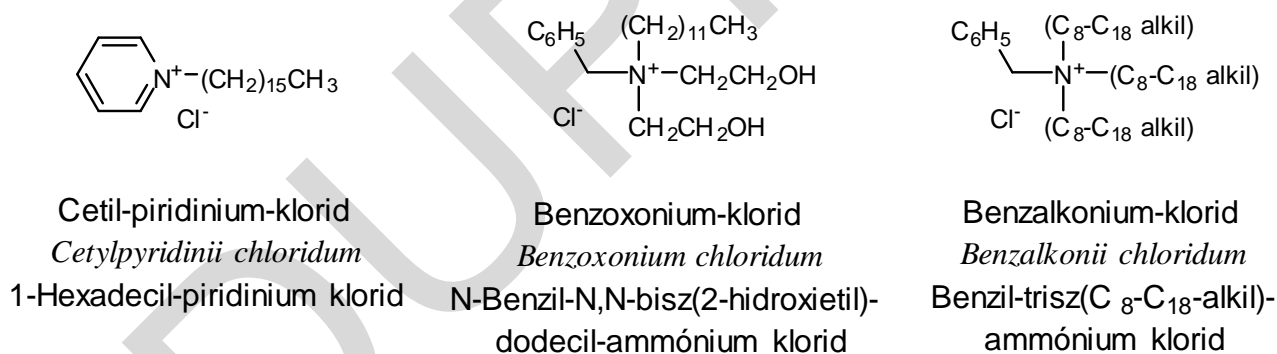
1.8 Invert szappanok, felületaktív anyagok

A közönséges szappanok a hosszú szénláncú zsírsavak nátrium- vagy káliumsói. Ezeknek elenyésző az antimikrobiális hatásuk, ha csak nem keverik valamilyen egyéb fertőtlenítőszerrel. Az invert szappanoknak vagyis a kationos detergenseknek viszont határozott antibakteriális hatása van.



1.14. ábra

Ezek a kvaterner ammónium sók bakteriális membránkárosító hatásuk mellett gátolják a gombák bizonyos légzőenzimjeit is, így enyhe antifungális hatással is rendelkeznek.

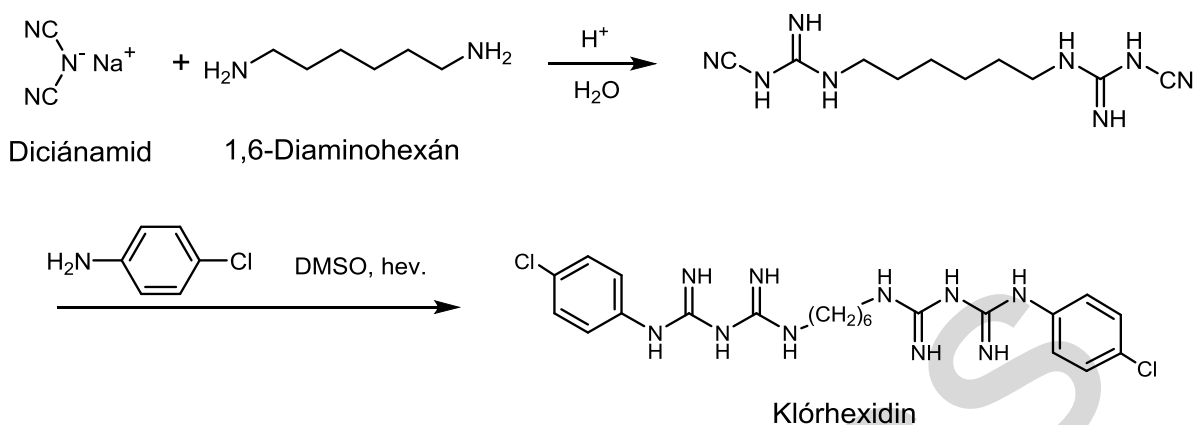


1.15. ábra

Ezeket és sok hasonló vegyületet torokfertőtlenítő (bukkális) tablettákban (*Halset*[®], *Mebucain*[®], stb.), spray-ekben, és főleg a benzalkónium-kloridot nem szilárd kiszere-
lésű gyógyszerek mikrobiológiai stabilizátoraként használják. (A cetil-piridinium-
bromid oldatát *Sterogenol* néven is sokáig forgalmazták.)

A guanidin-származékok közül a két biguanidin egységet tartalmazó, erősen bázikus *klórhexidin* (1.16. ábra) a legjelentősebb. Általában glükonát vagy aszkorbát sójaként alkalmazzák. Gram-negatív és -pozitív baktériumokra egyaránt hat. A klórhexidin toxicitása emlősökre igen alacsony, ezért sebek, sérülések, száj- és torok fertőtlení-

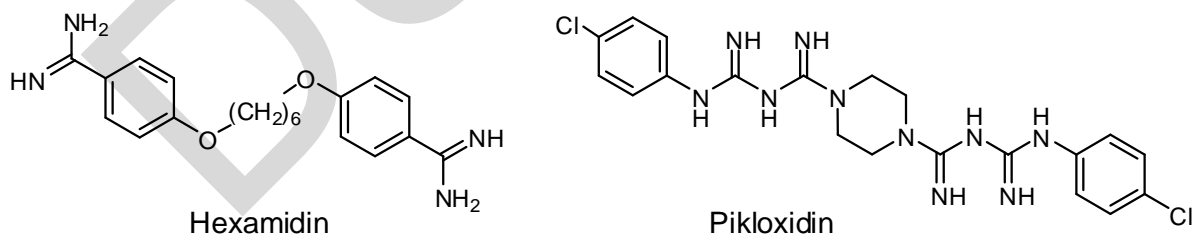
tésére (pl. a *Septofort*[®] tabletta) igen alkalmas. Kenőcsök antibakteriális komponenseként (pl. *Alkcema*[®], *Alksebor*[®] kenőcs) gyakori, alkoholos oldata bőrfertőtlenítő és sebészeti bemosakodószer (pl. *Spitaderm*[®] oldat).



1.16. ábra. A klórhexidin előállítása

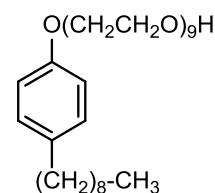
Az előállítása során kettős addíció játszódik le: elsőként a diciánamid egyik ciano csoportja reagál a diaminohexán aminocsoportjaival, majd a másik ciano csoport 130-140 °C-on 4-klór-anilinnal.

Kisebb koncentrációban komplexképző tulajdonsága révén elvonja a magnéziumot a baktériumok membránkötött Mg-ATP-áz enzimétől, ezáltal több biokémiai folyamatot gátol. Magasabb koncentrációban felületaktív hatása révén direkt membrán lízist okoz. Csak pH 5-8 között hatásos, ezért például lúgos kémhatású szappanokkal nem keverhető. A klórhexidinhez hasonló szerkezetű antiszeptikum még a *pikloxidín* és az amidin csoportokat tartalmazó *hexamidin* (1.17. ábra).



1.17. ábra

A polietilén-glikol féléterei enyhe, nem ionos detergens, folyékony mosó/mosogatószerhez igen nagy mennyiséget állítanak elő belőlük. Ezek erős spermicid hatással is rendelkeznek, pl. a *nonoxinol-9*, ezért ezt az olajszerű, síkos anyagot óvszerek nedvesítésére, fogamzásgátló zselék, stb. komponenseként gyakran használják.

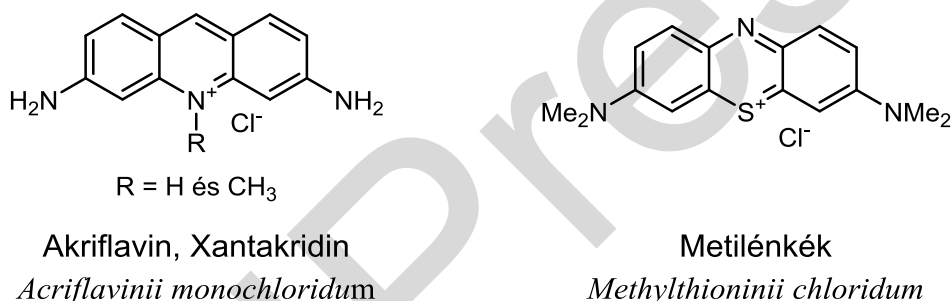


1.18. ábra.
Nonoxinol

1.9 Különféle festékek

A sárga színű akridinpestékek legismertebbje az *akriflavin*, ami tulajdonképpen két származék keveréke. Hatásmódja azon alapszik, hogy a dezoxi-ribonukleinsavakkal komplexet képezve gátolja a baktériumok nukleinsav szintézisét. Erős fertőtlenítő hatású. Főleg száj, torok, stb. öblögetésre, sebek kezelésére alkalmazzák. A tiszta N-metil származék a *tripaflavin*. Mint a neve is utal rá, *Trypanosoma* ellenes hatással is rendelkezik.

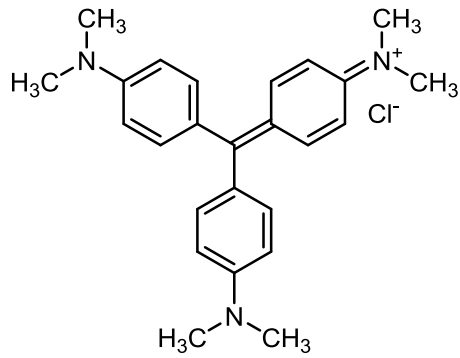
A *metilénkék* az akridin pestékekhez hasonló szerkezeti felépítésű fenotiazin típusú vegyület (v.ö. major trankvillánsok). Enyhe húgyúti fertőtlenítő, ma már ritkán használják. Aszkorbinsavval együtt egy komplex redoxifolyamat révén képes a vér methemoglobinját visszaredukálni, methemoglobinémiában intravénásan adagolva életmentő lehet.



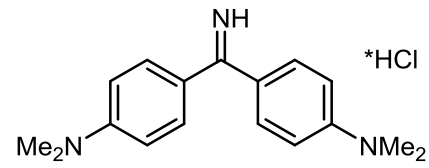
1.19. ábra

A trifenilmetánfestékek (1.20. ábra) is erős antiszeptikumok, s oldatukat külsőleg bőrfertőtlenítésre használják, pl. a *brillantzöld* (*Viride nitens*), *kristályibolya* vagy *genciánibolya* (pl. a *Dermaforin*[®]-ban), *fukszin* (*fuchsinum*). Ez utóbbit tartalmazza a *Sol. castellani*. A *Sol. tricolorata* kristályibolya, brillantzöld és akriflavin keveréke. Használatuk mára háttérbe szorult.

A difenilmetánfestékek közül egyedül az *auramin* (*Pyocytinium aureum*) említésre méltó. Bakteriológiai festékként és enyhe antiszeptikumként használatos.



Kristályibolya, genciánibolya
Methylrosanilinium chloridum



Auramin
Pyocytinium aureum

1.20. ábra

2 KEMOTERÁPEUTIKUMOK ÉS ANTIBIOTIKUMOK

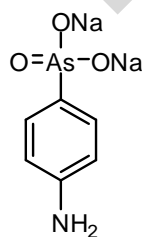
A fertőző betegségek elleni szerek a gazdaszervezetben megtelepedett élő kórokozók szelektív elpusztítására alkalmasak. A antibakteriális kemoterápeutikumok szintetikusan előállított, kémiaiailag jól definiált vegyületek. Ezzel ellentétben az antibiotikumokat – mint természetes anyagokat, másodlagos metabolitokat – mikroorganizmusok termelik, fermentációval állítják elő. A terápiában sikerrel alkalmazott antibiotikumok közül azonban többet szintetikusan is előállítanak vagy módosítanak. Mivel felhasználási területük azonos, a két terület közötti határvonal napjainkban egyre inkább elmosódik, az orvosi szakirodalom sokszor összevonva tárgyalja őket, nem egyszer a kemoterápeutikumokat is antibiotikumoknak nevezi. (Vegyük figyelembe azt is, hogy a „kemoterápeutikumok” szót mind a szakma, mind a köztudat manapság kifejezetten – de nem egészen helyesen – a tumorelles anyagokkal, az antineoplasztikumokkal azonosítja!)

A kemoterápia alapítójának PAUL EHRLICH-et (1854-1915) tekintjük. Nemcsak a *Salvarsan* nevű első szifiliszellenes gyógyszer felfedezése fűződik a nevéhez, hanem a terápiás index (CI) fogalmának bevezetése is:

$$CI = DC/DT, \text{ ahol } DC = \textit{dosis curativa}, \quad DT = \textit{dosis tolerata}$$

Eszerint egy anyag tulajdonságai annál kedvezőbbek, minél kisebb a CI értéke (szokták a reciprokát is használni).

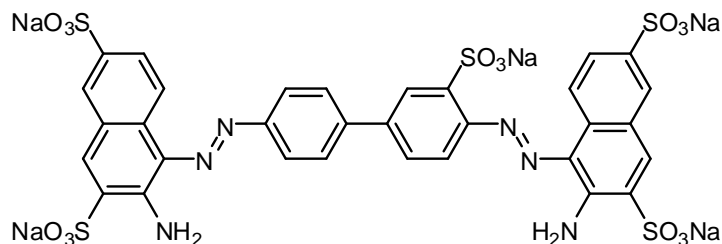
Bár a gyógyászatban a salvarsant ma már nem alkalmazzák, tanulságosak a felfedezéséhez vezető gondolatok. EHRLICH 1903-ban bukkant rá a tripánvörös nevű azofestékre, amely több *Tripanosoma* törzsre is hatásos volt. THOMAS és BREINL (1905) azt találta, hogy az Atoxyl nevű készítmény hatásosan alkalmazható az afrikai álomkór ellen, noha mellékhatásként esetenként vakság is fellépett. EHRLICH és HATA különböző szerves arzénszármazékokat továbbvizsgálva úgy



Atoxyl

4-amino-fenilarzonsav Na

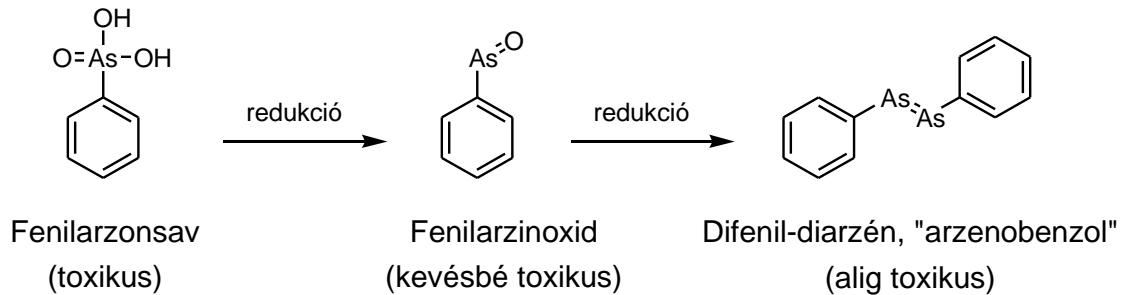
Arzanilsav-Na



Tripánvörös

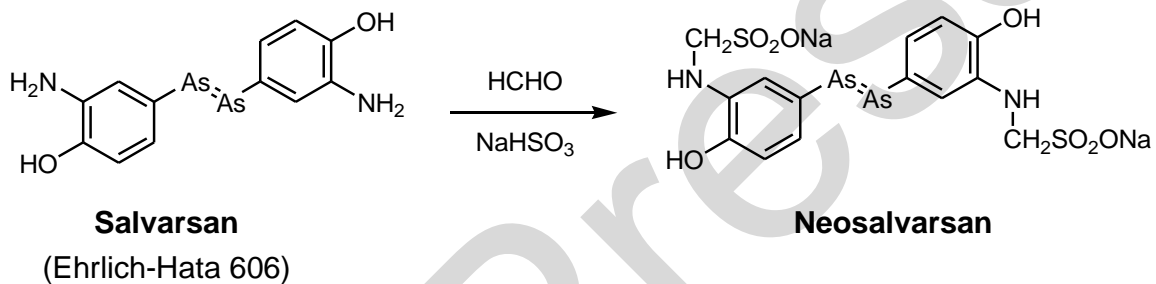
2.1. ábra

találta, hogy az ötvegyértékű arzént tartalmazó vegyületek *in vitro* hatástalanok, míg *in vivo* hatásosak. Feltételezték, hogy a biológiai hatás változása azzal függ össze, hogy az ötvegyértékű arzén a szervezetben háromvegyértékűvé redukálódott:



2.2 ábra

A fenti megfigyelések adták az ötletet az azokötéssel (-N=N-) analóg arzenokötést (-As=As-) tartalmazó *Salvarsan*, majd annak vízoldható származéka, a *Neosalvarsan* előállításához:

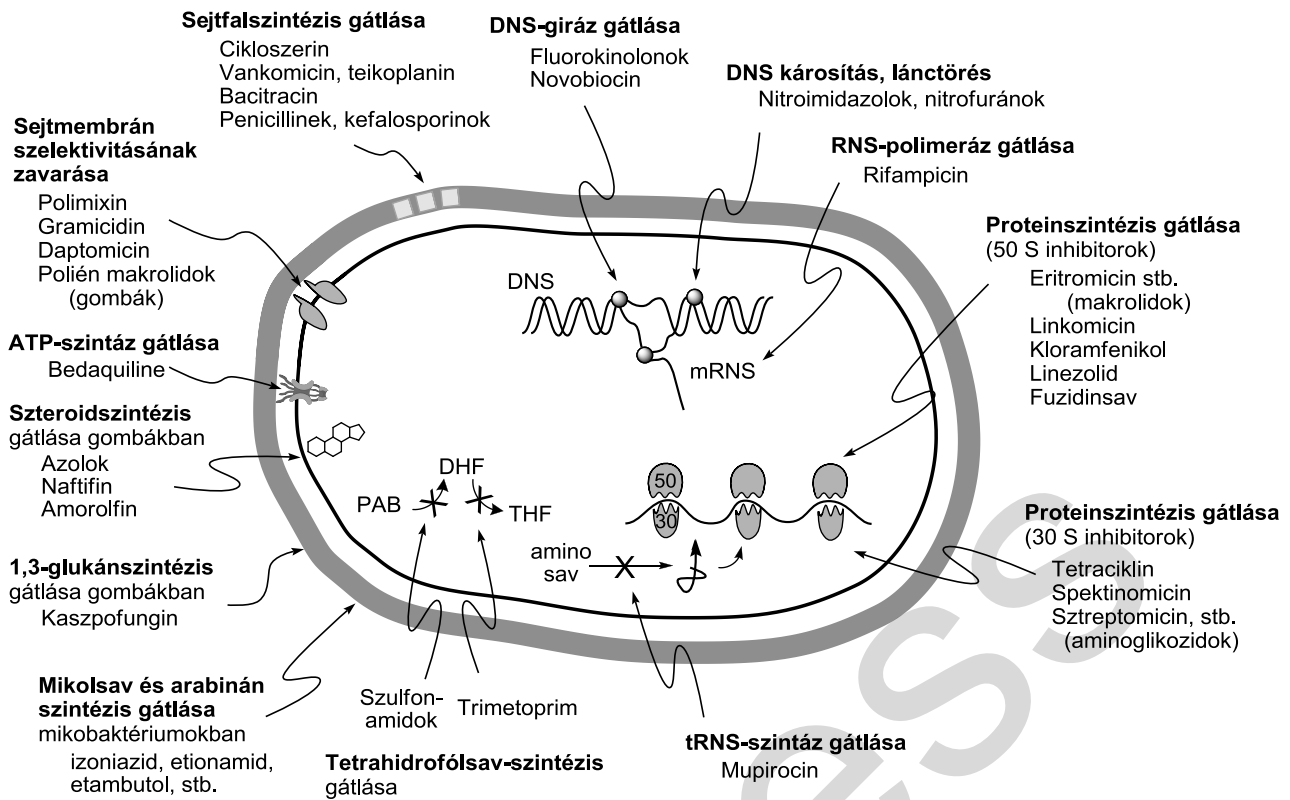


2.3. ábra

A modern antibakteriális kemoterápia kezdetét azonban a szulfonamidok jelentették az 1930-as években.

A mikroorganizmusok elleni anyagok csoportosítása nem könnyű feladat. Különválaszthatjuk a kemoterapeutikumokat és antibiotikumokat, s ezen belül kémiai szerkezet szerint haladhatunk. Csoportosíthatjuk az anyagokat a kórokozók szerint is, így megkülönböztetünk Gram-pozitív és Gram-negatív, aerob és anaerob, stb. baktériumok ellen hatásos anyagokat, továbbá gombás fertőzések, protozoa- és vírus-ellenes, valamint élősködőellenes szereket. Sokszor az egy-egy fontosabb kórokozó ellenes szereket külön is kiemelik, csoportosítják (pl. tbc, malária, HIV, stb.)

A molekuláris biológiai ismeretek fejlődésével számos antibakteriális anyag hatásmechanizmusa vált ismertté, így az anyagokat aszerint is csoportosíthatjuk, hogy a sejt mely szerkezeti elemein keresztül fejtik ki hatásukat. A 2.4. ábra a hatáspont szerint foglalja össze a fontosabb antibakteriális anyagokat. A továbbiakban mi elsődlegesen a kémiai szerkezet szerint, másrészt a felhasználás módja szerinti kettős osztályozást követjük.



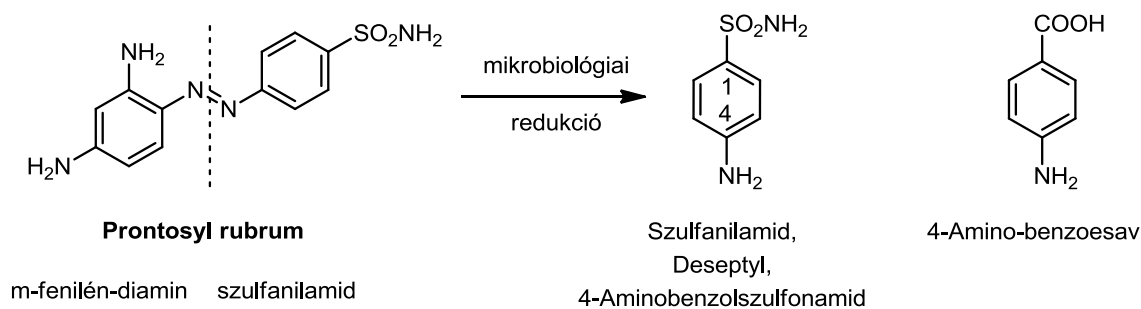
2.4. ábra. Fontosabb antibiotikumok és kemoterapeutikumok csoportosítása a hatás helye szerint

2.1 Szintetikus antimikrobiális szerek

2.1.1 Szulfonamidok és folát reduktáz inhibitorok

Felfedezés

Az új antibakteriális anyagok utáni kutatás első sikertörténete a szulfonamidokhoz fűződik. Mára helyüket ugyan nagyjából átadták az újabb antibiotikumoknak, de bizonyos területeken még most is jól használhatók. Az új antimikrobiális anyagok keresése során az I.G. Farbenindustrie (ma BASF) két vegyésze F. MIETSCH és J. KLARER, valamint a bakteriológus G. DOMAGK talált rá 1932-ben a *Prontosyl rubrum* nevű azofestékre, amely *in vivo* igen hatásos volt *Streptococcus* és *Staphylococcus* fajok által okozott septicémia ellen, azonban *in vitro* nem hatott (DOMAGK 1939-ben orvosi és fiziológiai Nobel díjat kapott). TRÉFOUEL és mtsai mutattak rá 1935-ben, hogy a szervezetben az azokötés metabolikusan redukálódik és hasad, s a tulajdonképpeni aktív vegyület a szulfanilamid (2.5. ábra). Ezt FULLER 1937-ben izolálta is a kezelt betegek vizeletéből.

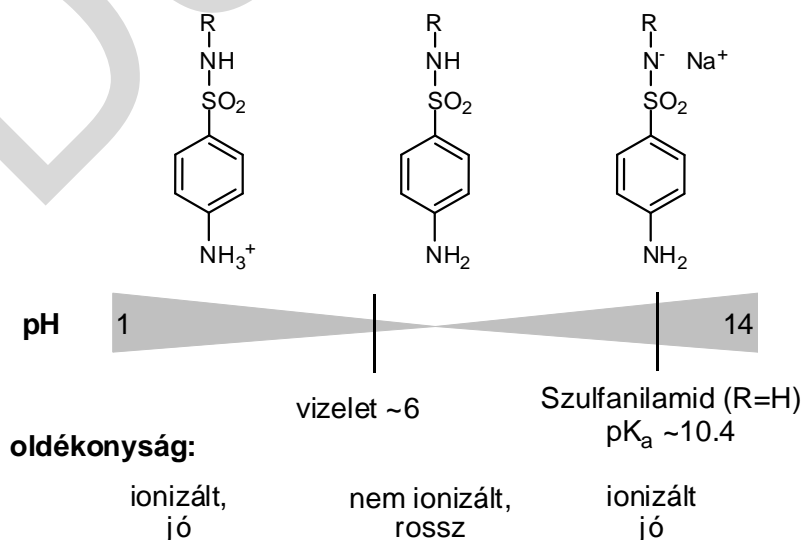


2.5. ábra

Kémiai tulajdonságok

Ezen kezdeti eredmények alapján több ezer aromás szulfonsavamid származékot állítottak elő. A manapság használatos szulfonamidokban az N¹-szulfonamido aminos csoportot valamilyen heteroalifás vagy heteroaromás csoporttal van szubsztituálva. A szulfonamidok – a szulfaguanidin kivételével – amfoter jellegű vegyületek, savakkal és bázisokkal is sót képeznek. Injekciós készítményekhez a bázisokkal képzett sók alkalmasabbak, kémhatásuk közel semleges.

A vegyületek fiziológiai körülmények közötti oldékonyságát nagyban befolyásolja az elektronszívó SO₂ csoport melletti N¹ nitrogén atom savassága, amit a heteroaromás szubsztitúció csak fokoz. Az aromás gyűrűhöz közvetlenül kapcsolódó N⁴ aminos csoport csak erősen savanyú közegben ionizálódik jelentősen. A szulfanilamid pK_a értéke 10,4, a régebbi szulfonamidoké 7-8 körüli, ezért ezek oldékonysága enyhén savanyú pH értékeken alacsony és így kiválhattak a vesecsatornákban súlyos károsodást okozva (krisztalluria, köképződés). A ma használt származékok pK_a értéke 5,5-6,5 közötti, ezekkel már nincs ilyen oldhatósági probléma. Nem csak az

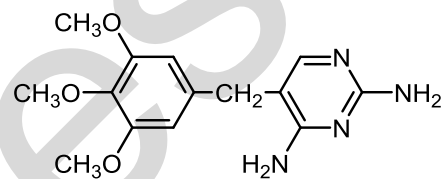


2.6. ábra. A szulfonamidok oldékonysága a pH függvényében

oldékonyságot, hanem a biológiai hatást is erősen befolyásolja a szulfonamid NH csoport pK_a értéke: az összefüggés parabolikus, maximuma éppen 6,7-7,6 között van. A régebben használt szulfonamidok esetében vesekárosodást okozhatott a metabolizálás során képződő rosszul oldódó N^4 -acetyl-származék kiválása is. A biztonság kedvéért azonban ma is ajánlják még, hogy célszerű a szulfonamid kezelés során nagy mennyiségű folyadékot fogyasztani. A szulfonamidok kevéssé toxikus vegyületek, a kemoterápiás indexük igen jó. Terápiás adagban alig van számottevő hatásuk a központi idegrendszerre, keringésre, emésztőrendszerre, stb. A szulfonamidok legtöbbje jól kötődik a szérumfehérjékhez, ami a molekula lipofilitásának növekedésével fokozódik.

Trimetoprim

A szulfonamidok antibakteriális aktivitása jelentősen fokozható *trimetoprimmel* való kombinációval. A trimetoprimet a dihidrofolsav (DHF) reduktáz enzimgátlók utáni célzott kutatás során G. H. HITCHINGS és mtsai állították elő 1962-ben, majd 1968-ban írták le a szulfonamidokkal kapcsolatos erős potenciózó hatást (kettős blokádnak). Nemcsak szulfonamidokkal, hanem egyéb kiegészítő hatású antibiotikummal is lehet kombinálni, pl. polimixinnel. A trimetoprimhez hasonló szerkezetű pirimidin származék a *pirimetamin*, amely igen jól hat a *Plasmodiumokra* (és néhány egyéb protozoonra) is, ezért kombinációkban rezisztens maláriaellenes készítményekben is alkalmazzák (ld. 208. oldal).



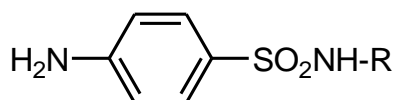
Trimetoprim (Trimethoprimum)

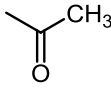
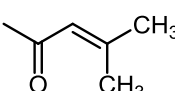
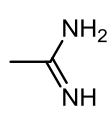
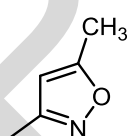
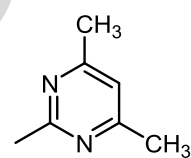
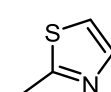
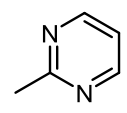
5-(3,4,5-Trimetoxibenzil)-pirimidin-2,4-diamin

2.7. ábra

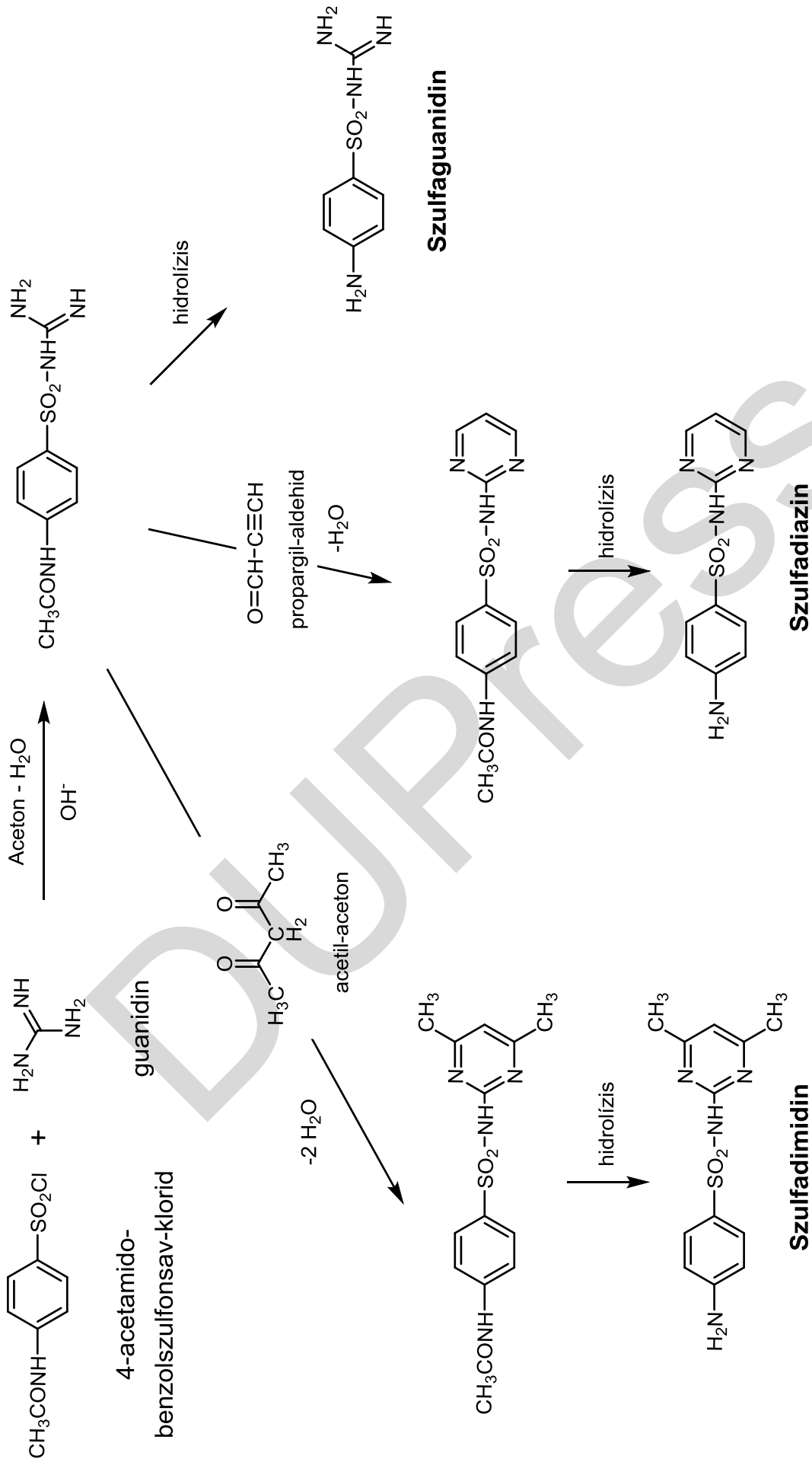
A szulfonamidok és a trimetoprim hatásmechanizmusa

A szulfonamidok antibakteriális hatásukat a baktérium dihidrofolsav bioszintézisének gátlásával fejtik ki. A baktériumok az embertől eltérőleg nem tudják a környezetükből felvenni a folsavat és azt továbbalakítani, hanem azt guanozinból szintetizálják (2.10 ábra). A tetrahidrofolsav, illetve az ebből képződő folinsav és N^5,N^{10} -metilén-THF sok anyag bioszintéziséhez szükséges (szénatom bevitele).

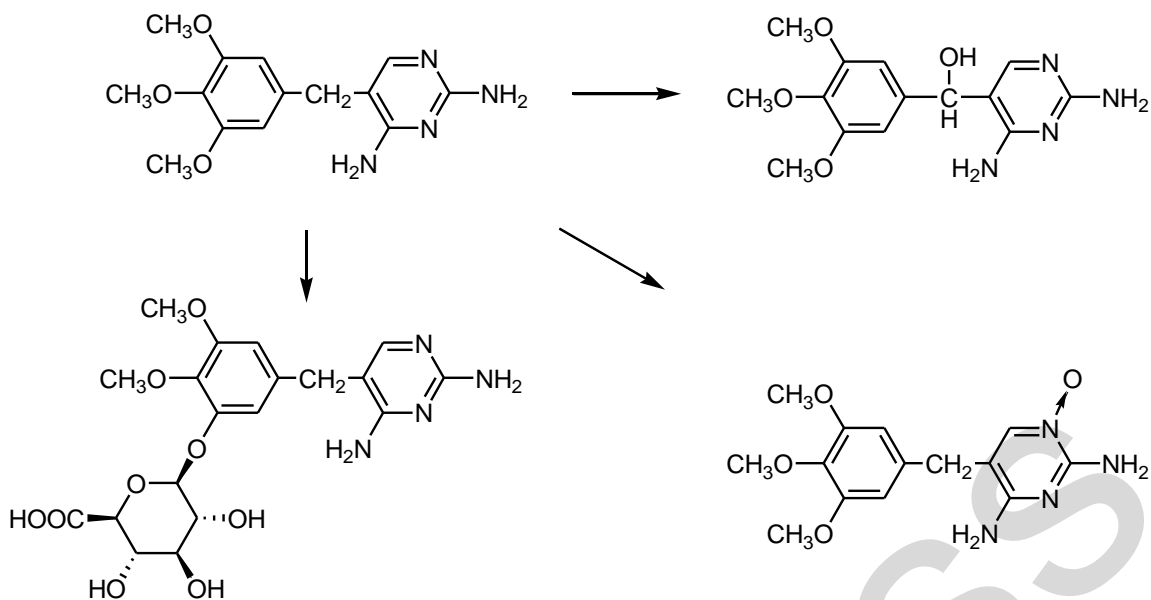


Név	R	Alkalmazás, hatás
Szulfacetamid <i>Sulfacetamidum natricum</i>		Vizes neutrális oldatát, szuszpenzióját főleg a szemészetben alkalmazzák.
Szulfadikramid <i>Sulfadicramidum</i>		Főleg a szemészetben alkalmazzák kötő- és szaruhártya gyulladás esetén és megelőzésre.
Szulfaguanidin <i>Sulfaguanidinium</i> (Eu. Ph. 8)		Nehezen szívódik fel, a vérben csak kis koncentrációban jelenik meg. Jól használható bakteriális dizentéria esetén, bélműtéteknél profilaktikumnak és kolera esetében is ajánlják.
Szulfametoxazol <i>Sulfametoxazolium</i> (Eu. Ph. 8) Sumetrolim [®] tabl. és szirup Cotripharm [®] tabletta (trimetoprim kombináció)		Trimetoprimmel kombinálva légutak, vese, húgyutak, nemi szervek fertőzése, epehólyaggyulladás esetén alkalmazzák. Hatása tartós, elegendő 12 óránként szedni.
Szulfadimidin <i>Sulfadimidinum</i> (Eu. Ph. 8) Septosyl [®] szemkenőcs		Jól kötődik a szérumfehérjékhez (90 %), így magas vérszint érhető el. Szemkenőcsként kötőhártyagyulladás, szaruhártyafekély, stb. ellen jó.
Szulfatiazol ezüst só <i>Argentum sulfatiazolum</i> Argosulfan [®] krém		Égési sebek, felfekvések elfertőzésének megakadályozása.
Szulfadiazin ezüst só <i>Argentum sulfadiazinum</i> Dermazin [®] , Ialugen [®] krém		

2.1 táblázat. Fontosabb jelenleg használt szulfonamidok



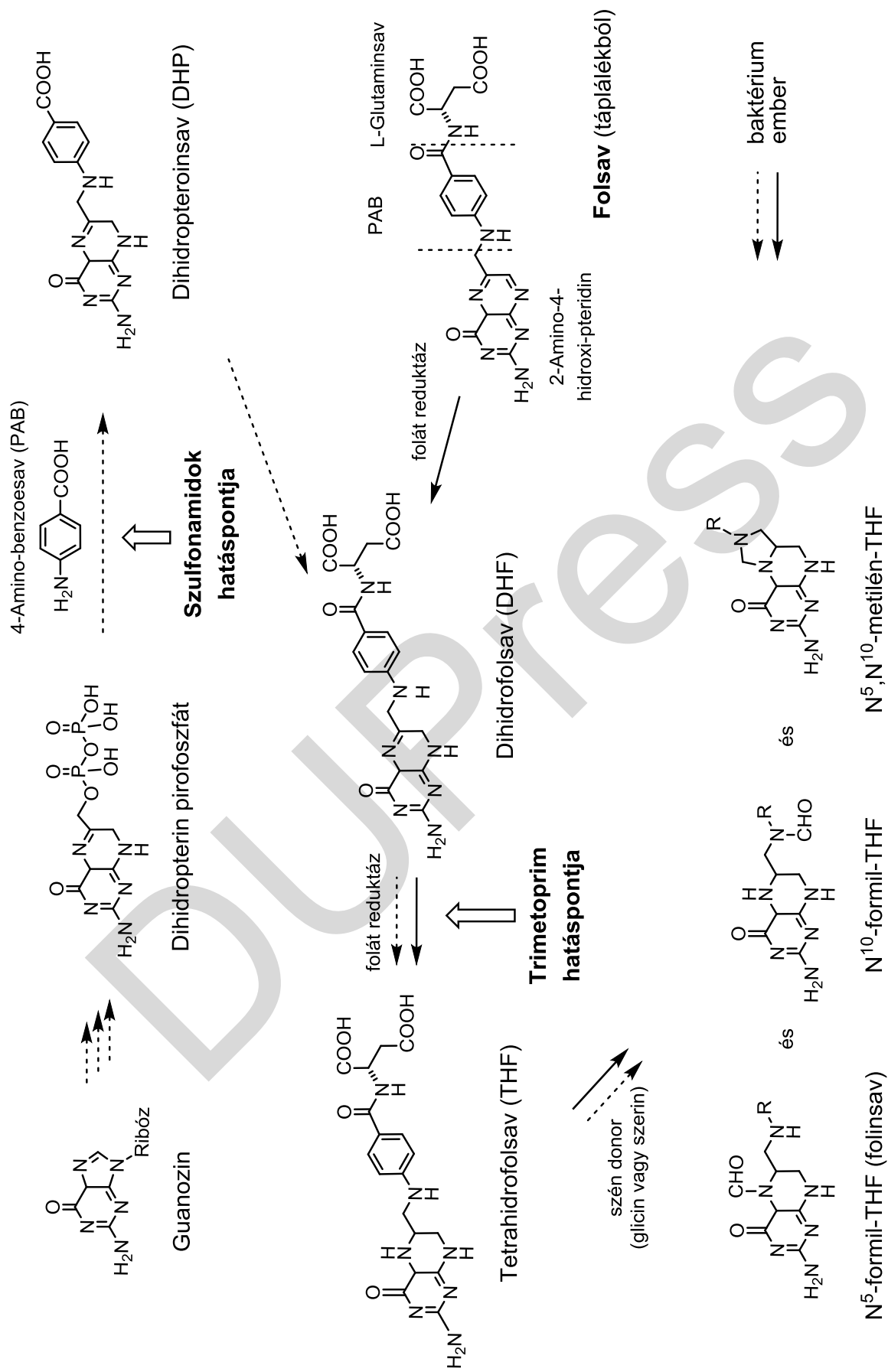
2.8 ábra. A szulfaguandin és szulfapirimidinek előállítása



2.9 ábra. A trimetoprim metabolizációja

A 4-amino-benzoésav (PAB) nélkülözhetetlen alkotója a folsavszármazékoknak. A szulfonamidok baktericid hatása a PAB és a 4-amino-benzolszulfonsav-amid (PABS) nagyfokú geometriai és elektroneloszlási hasonlóságán alapszik, amely lehetővé teszi, hogy az utóbbi beépülve az enzimbe elfoglalja annak helyét (*kompetitív antagonizmus*). A hatás-szerkezet összefüggések alapján a szulfapirimidinek a legoptimálisabbak.

A trimetoprim felfedezésével lehetővé vált az ún. *kettős bloká*d alkalmazása, vagyis ugyanannak a bioszintézisnek két különböző ponton való gátlása. A trimetoprim a dihidrofolsav (DHF) \rightarrow tetrahidrofolsav (THF) átalakítást végző reduktáz enzimet gátolja. A kombináció nemcsak hatásosabb, hanem jóval kisebb a rezisztencia kialakulásának esélye is. Alkalmazhatósága annak köszönhető, hogy a trimetoprim 30-50 ezerszer erősebben kötődik a baktérium enzimjéhez, mint az emlős-sejtek DHF-reduktáz enzimjéhez, másrészt a baktériumok és protozoonok az eltérő transzportrendszerük miatt nem tudják a folsavat a környezetükből felvenni. Míg a szulfonamidok korábban önmagukban is igen hatásosak voltak a Gram-pozitív kokkusok ellen, a rezisztencia kialakulásával spektrumuk fokozatosan szűkült. Jelenleg még a *Str. pyogenes*, *N. meningitidis* és *E. coli* törzsekre hatnak. Amennyiben bármelyik szulfonamiddal szemben kialakul a rezisztencia, úgy az a többi szulfonamiddal szemben is fennáll (keresztrezisztencia).



2.10 ábra. A folsav bioszintézise, a szulfonamidok és a trimetoprim hatásontjai

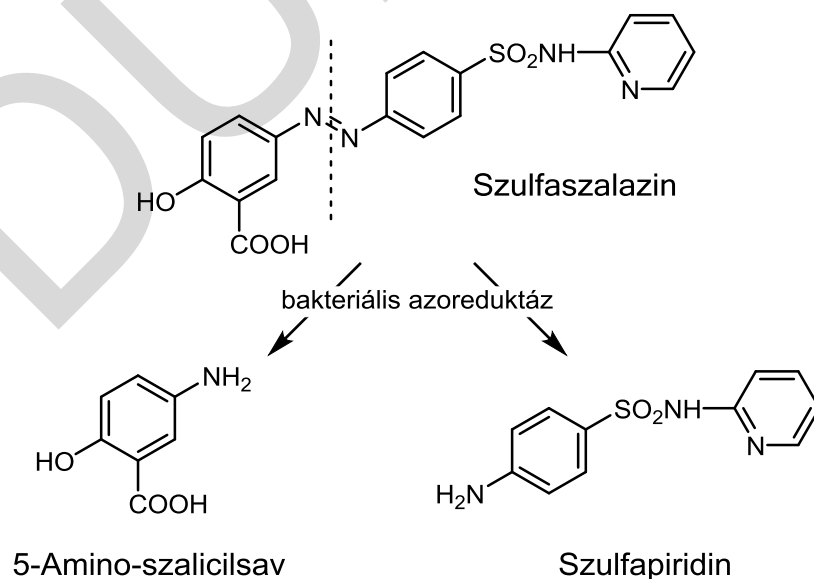
A még használatos származékokat az 1. táblázat mutatja be (20. oldal). Az egykori népes családból mára kevés maradt forgalomban. A lokális alkalmazások mellett csak néhány trimetoprim vagy egyéb kombináció jelentős. Ezüst sókat a bőrgyógyászatban égési sérülések, felfekvések, stb. felülfertőzésének megakadályozására használják. Bár az antibakteriális terápiából a szulfonamidok visszaszorultak, kombinációik ma is fontosak még a protozoonok elleni védekezésben, valamint különleges esetekben, például egy AIDS-hez kötődő oportunistá infékciónban, a *Pneumocystis carinii* okozta pneumóniában.

Szulfaszalazin

(Sulfasalazinum)

Salazopyrin[®]

Ennek a *Prontosil rubrumra* emlékeztető szulfonamidnak eltérő az indikációs területe. Ez a rosszul felszívódó vegyület szulfapiridinből és 5-amino-szalicilsavból (5-ASA) épül fel, és nem specifikus, krónikus bélgyulladások és reumatoid artritisz kezelésére szolgál. Újabban az ad neki különös jelentőséget, hogy jól alkalmazható egy autoimmuneredetű gyulladással bélbetegség, a *colitis ulcerosa* (Crohn-kór) palliatív kezelésére. A szulfaszalazin a vastagbélbe kerülve a bélbaktériumok azoreduktáz enzimjei hatására szulfapiridinre és 5-amino-szalicilsavra (5-ASA) bomlik, melyek azután tovább metabolizálódnak N-acetil származékká.

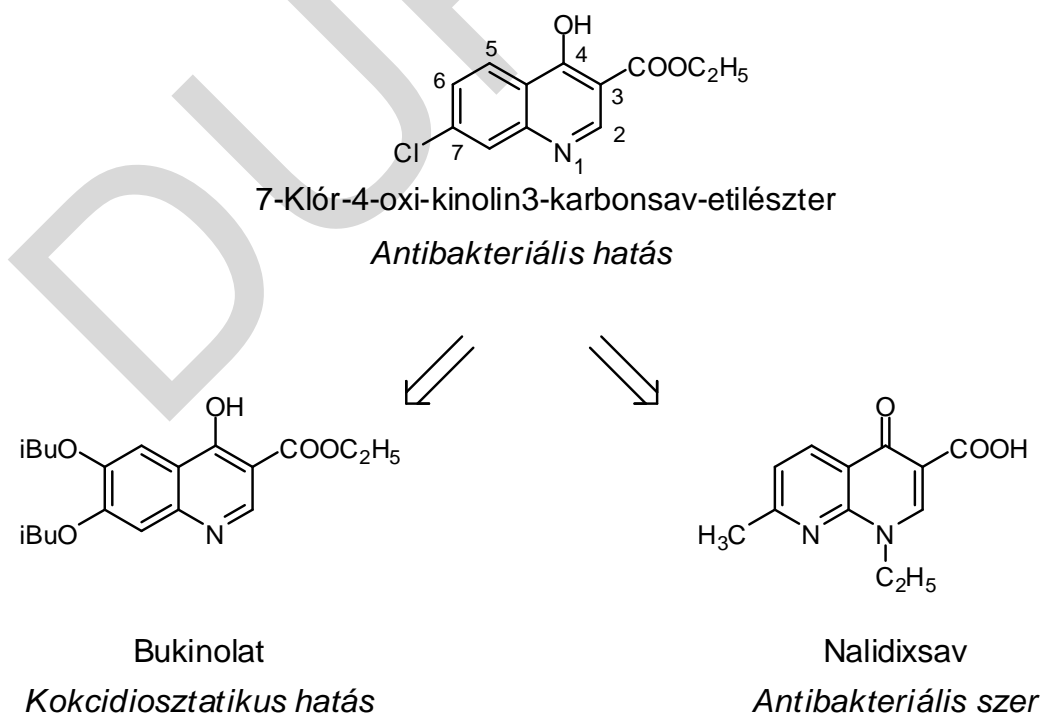


2.11 ábra. A szulfaszalazin biológiai redukciója

Megállapították, hogy a tünetek enyhítéséért a molekulának nem a szulfapiridin, hanem az 5-ASA része a felelős (ami *mesazalin* néven használt). Bár a teljes hatásmechanizmus még nem ismert, annyi már bizonyos, hogy az 5-ASA gátolja az arachidonsav metabolizmusáért felelős ciklooxygenáz enzim működését. Az 5-ASA hatékony antioxidáns és szabadgyökfogó is, valószínűleg ez is összefügg a nyálkahártyavédő hatásával.

2.1.2 Kinolon-karbonsavak (fluorkinolonok)

A kinolon-karbonsavak felfedezése az 1960-as évek elején kezdődött, amikor a maláriaellenes klorokin előállításának egyik fontos közttermékéről (7-klór-4-oxi-kinolin-3-karbonsav-etilészter, 2.12 ábra) kiderült, hogy antibakteriális hatású. A molekula módosítása és továbbfejlesztése egyrészt az állatgyógyászatban használatos és kokcidiosztatikus bukinoláthoz, másrészt a humán felhasználásra is alkalmas nalidixsavhoz vezetett, amely főleg Gram-negatív baktériumok okozta fertőzésekre alkalmas. Hátrányos tulajdonságai miatt a kutatók további származékok előállításával próbálkoztak. Az antibakteriális tesztek során az igaz áttörést a fluortartalmú kinolon-4-karbonsav származékok hozták (H. KOGA és mtsai, 1980), melyek fontosabb képviselőit a 2. táblázat mutatja be.

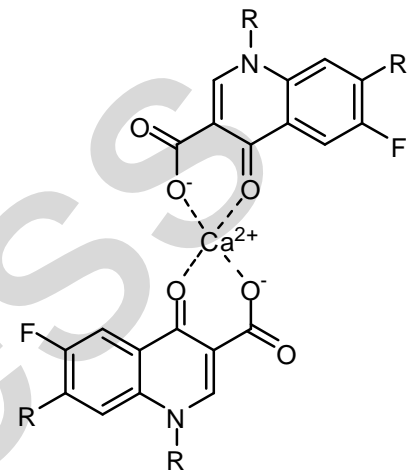


2.12 ábra

Kémiai tulajdonságok

Az antibakteriális kinolonok amfoter vegyületek. Vízben alig vagy gyakorlatilag nem oldódnak, mivel az izoelektromos pontjuk éppen a fiziológiás pH tartomány környékén van. A 3-as karboxil csoport pK_a értéke 5,6–6,4 között van, vagyis gyengébb savak, mint egy átlagos aromás karbonsav. Ennek oka, hogy hidrogénhíd kötés alakulhat ki a karboxil csoport és a szomszédos 4-karbonil csoport között. A 7-piperazin vagy hasonló cikloalifás amin pK értéke általában 8,5–9,0 közötti. Ha a formulázáshoz sóképzésre van szükség, erre alkalmasabbak a viszonylag erős C-7-es aminnal képezett hidroklorid vagy mezilát sók.

Szerkezeti adottságaikból következően a kinolonkarbonsavak sok fémionnal (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , stb.) stabilis és többnyire rosszul oldódó kelátokat képeznek. Erre az alkalmazásnál figyelni kell, mivel ha a táplálék az átlagosnál több fémiont tartalmaz (pl. nyomelemkiegészítők, tej kalcium tartalma), erősen lecsökken a vegyületek biohasznosíthatósága.



2.13 ábra

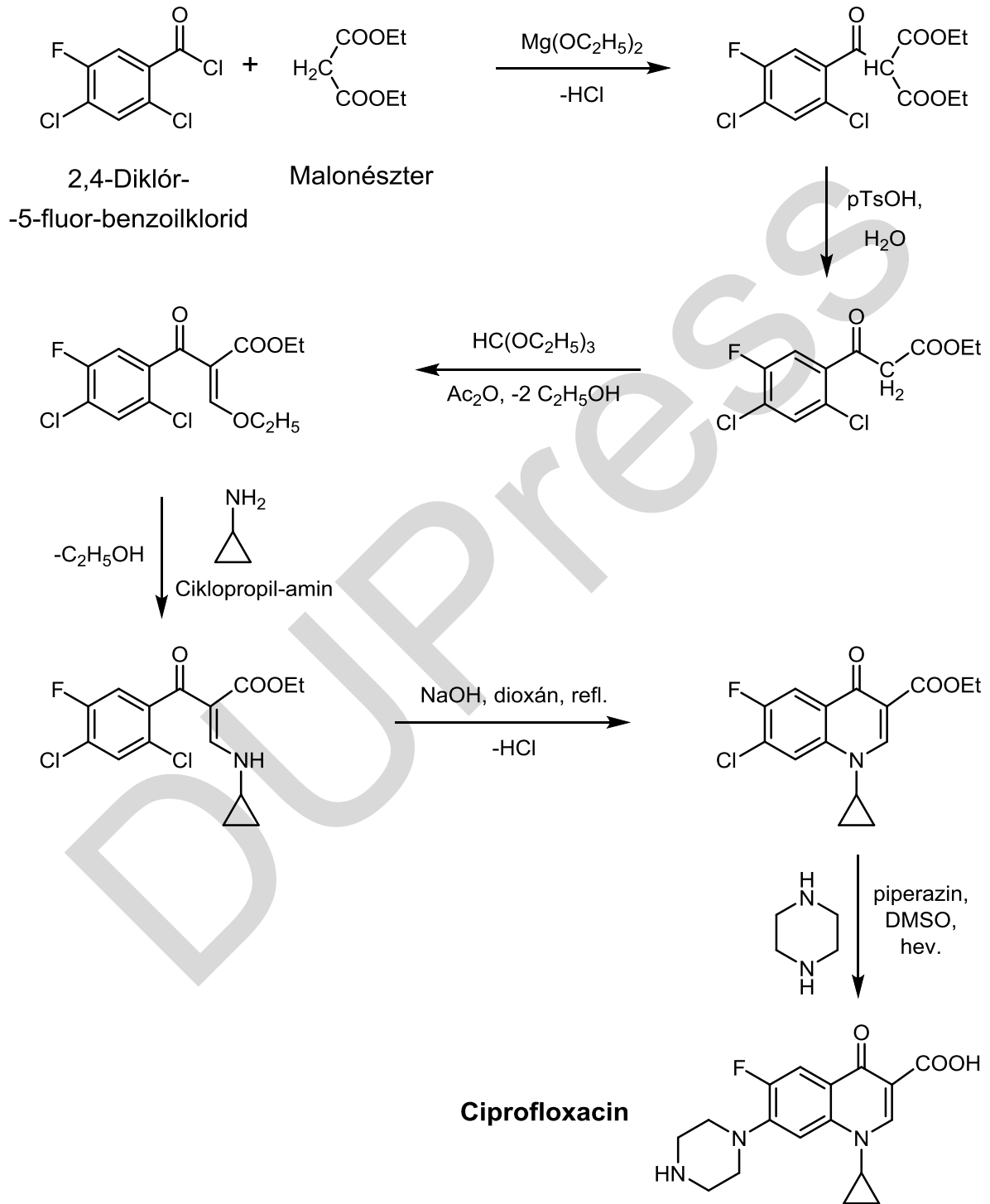
Előállítás

Elég hosszú szintézissel állíthatók elő, emiatt a viszonylag drágább szintetikus anyagok közé tartoznak. A szintézis kulcslépése a kinolon gyűrű zárása, erre sokféle megoldás létezik. Példaként a ciprofloxacín szintézisét mutatja be.

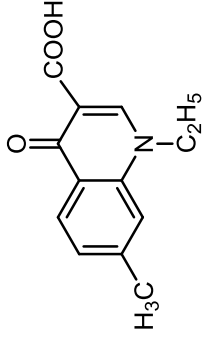
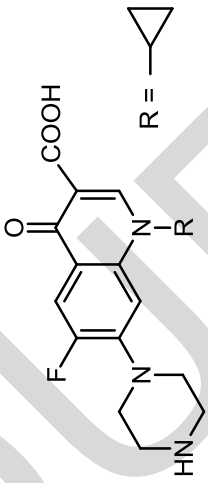
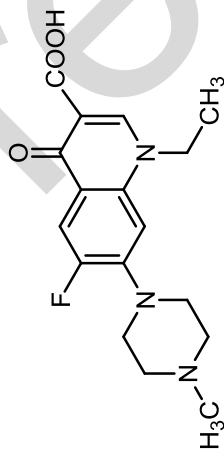
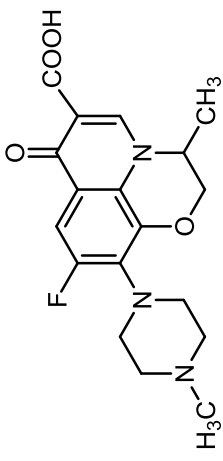
Biológiai aktivitás, felhasználás

A korábbi szintetikus nitrofurán származékokhoz képest ezeknek a vegyületeknek az antibakteriális spektruma a *Proteus*- és *Pseudomonas*-törzsekre és a bélbaktériumokra (*Enterobacteriaceae*) is kiterjed. Ugyanakkor megtartották a nitrofuránokra jellemző előnyös tulajdonságukat: szájon át adagolhatóak, alacsony toxicitásúak, olcsók, stb. Külön előnyük, hogy hatnak a meticillin-rezisztens *Staphylococcusok*-ra is. Klinikailag a fluorokinolonokat húgyúti- és légúti fertőzésekben, STD betegségekben, gyomor- és bélfertőzések esetén, továbbá csontfertőzésekben is sikerrel alkalmazzák. Mivel ezek a vegyületek behatolnak az agyfolyadékba, az agyhártyagyulladás (meningitisz) kezelésére szintén hatásosnak bizonyultak. A ciprofloxacín jól hat az igen magas mortalitású antraxra (lépfene) is. A kinolon-karbonsavakat szokás generációk szerint is osztályozni.

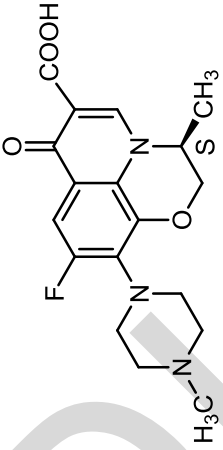
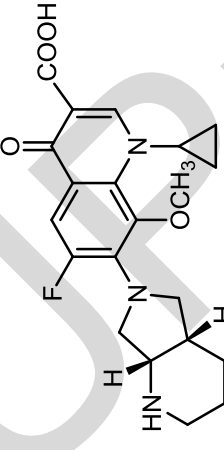
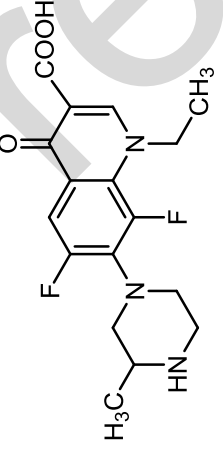
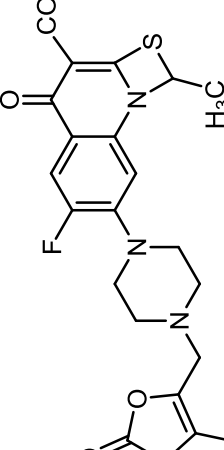
1. Első generációsak: nalidixsav, pipemidinsav, oxolinsav és flumekin. Alacsony szérumbel- és szövetbeli koncentrációjuk miatt főleg húgyúti fertőzésekben alkalmazták. Nálunk a nalidixsav (*Nevigramon*[®]) van forgalomban.



2.14 ábra. A ciprofloxacin szintézise

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Nalidixsav <i>Acidum nalidixicum</i> (Eu. Ph. 8) Nevigramon [®] tablettá		Érzékeny Gram-negatív kórokozók okozta húgyúti infekciók
Ciprofloxacín <i>Ciprofloxacinum</i> (Eu. Ph. 8) Ciprobay [®] , Cifran [®] , Cifloxin [®] , Ciplox [®] , Ciprinol [®] , Ciprolen [®] filmtablettá, infúzió	 R = - C ₂ H ₅	Légúti, szemészeti. Immundeficiens betegek infekciói és azok profilaxisa. Szoptatásnál nem használható. Akut és krónikus hasúri és húgyúti fertőzések, gonorrhoea, dizentéria, szalmonellózis ellen, utazási hasmenés.
Norfloxacín <i>Norfloxacinum</i> (Eu. Ph. 8) Nolicin [®] tablettá		Felnőttkori heveny bakteriális, idült csont és ízületi fertőzések, utazók hasmenésének profilaxisa.
Ofloxacín <i>Ofloxacinum</i> (Eu. Ph. 8) Tarivid [®] filmtablettá, injekció Zanocin [®] , Oflogen [®] filmtablettá		Légúti fertőzések, atipikus pneumónia, csont- és ízületi fertőzések.

2.2 táblázat. Forgalomban levő kinolon-karbonsavak

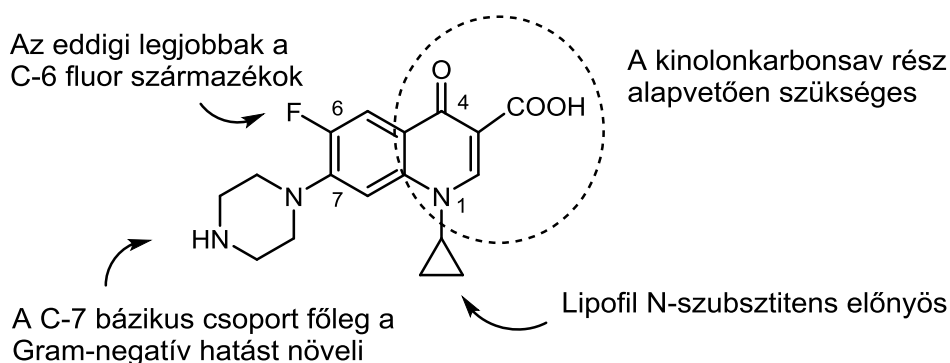
Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
<p>Levofloxacin <i>Levofloxacinum</i> Tavanic[®], Leflokin[®], Levoxa[®], Avatac[®], Savulin[®] filmtabletta, infúzió.</p>		<p>Légúti fertőzések, atípusos pneumónia, szövődményes húgyúti infekciók, csont- és ízületi fertőzések. Az ofloxacinnál kétszer hatásosabb.</p>
<p>Moxifloxacin <i>Moxifloxacinum</i> (Eu. Ph. 8) Avelox[®] infúzió, filmtabletta</p>		<p>Krónikus légúti megbetegedések, bronchitis, pneumonia. Napi egyszeri adagolás elegendő.</p>
<p>Lomefloxacin <i>Lomefloxacinum</i></p>		<p>Heveny bakteriális kötőhártya és szemhéjgyulladás.</p>
<p>Prulifloxacin <i>Prulifloxacinum</i> Unidrox[®] filmtabletta</p>		<p>Akut alsó húgyúti fertőzések, krónikus bronchitisz. Prodrug, a szervezetben a piperazin gyűrű dioxolán szubsztituense lehasad.</p>

2. Második generációsak: ciprofloxacin, enoxacin, ofloxacin és norfloxacin; ezeknek jó a Gram-negatív és elfogadható a *Staphylococcus*-ellenes hatása.
3. Harmadik generációsok: levofloxacin, sparfloxacin, stb. Hatásuk kiterjed a *Streptococcusok* és több atípusos törzs felé. A lassúbb metabolizmus miatt napi egyszeri adagolás is elegendő.
4. Negyedik generációsok: moxifloxacin, gemifloxacin, prulifoxacin, stb. Hatásuk jelentősen kiterjed az anaerob mikrobák felé, kiválóak egyéb antibiotikumokra rezisztens *S. pneumoniae* ellen. Szintén elegendő a napi egyszeri adagolás. A nagymértékben rezisztens kórokozók elleni ún. rezerv gyógyszerekhez tartoznak.

A fluorokinolinok jól elviselhető gyógyszerek, mellékhatásaik enyhék (túlérzékenység, gyomor- és bélpanaszok, idegrendszeri zavarok, stb.) és nem gyakoriak. Általában nem ajánlják első gyógyszerként olyan fertőzéseknél, amit más, „klasszikus” kemoterapeutikumokkal vagy antibiotikumokkal is kezelni lehet. Terhes és szoptató anyáknál valamint idegrendszeri alapú görcskészség, például epilepszia esetén ellenjavalltak. A már említett komplexképző tulajdonságaik miatt bizonyos betegségeknél a hosszú időtartamú szedés gyerekeknél csontképződési zavart okozhat.

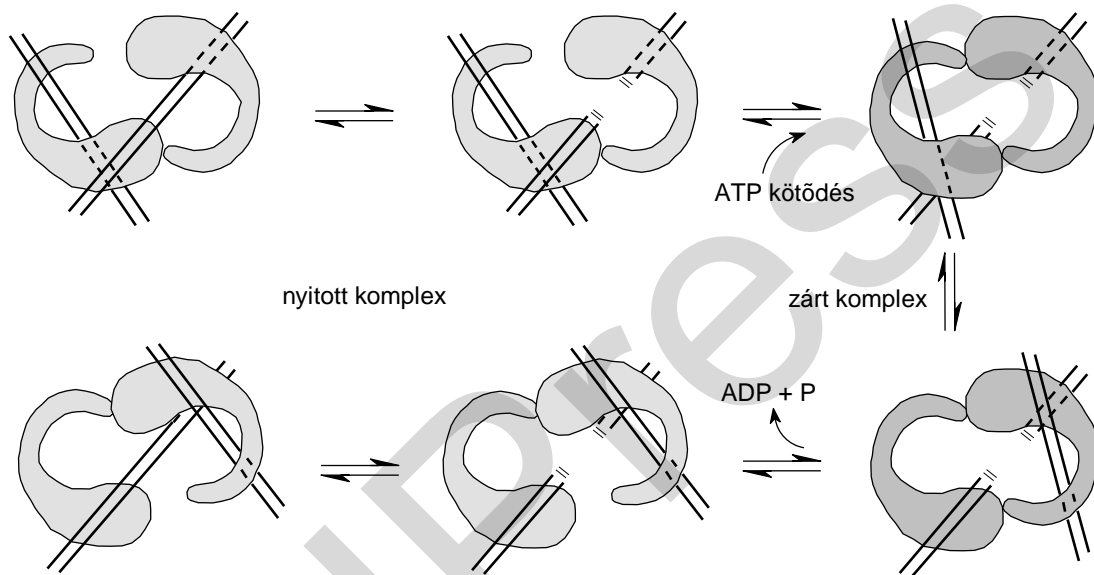
Kémiai szerkezet és hatásmechanizmus

A rendkívül nagy számban előállított kinolonkarbonsavak szerkezetének és biológiai aktivitásának ismerete alapján a gyógyszermolekula optimális hatását a szerkezeti elemek megfelelő kialakításával lehet elősegíteni. (2.15. ábra) A kinolonkarbonsav rész érinthetetlen, alapvetően szükséges a hatáshoz, de a többi részen kisebb módosítások megengedettek. A fluor bevezetése a molekulába fokozta a hatékonyságot a Gram-pozitív baktériumokra, a piperazin vagy hasonló bázikus gyűrű pedig kiterjesztette az antibakteriális aktivitást a Gram-negatív kórokozók felé.



2.15. ábra. Szerkezet-hatás összefüggések

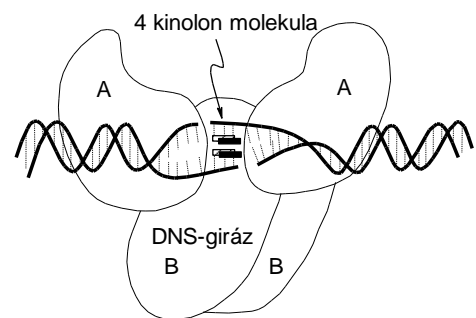
A kinolonkarbonsavak a DNS-giráz enzimre hatnak. A DNS-giráz az ún. topoizomázok közé tartozik, s a feladata a DNS szuperhelix létrehozása ill. kibontása. A kibontott, kiegyenesített két szálból álló DNS duplaspirál ugyanis olyan hosszú lenne, hogy nem férne el rendesen a sejt belsejében, ezért ún. szuperspirál (*supercoil*) formát vesz fel, hasonlóan ahhoz, mint amikor egy kötelet megcsavarunk. A DNS replikációjához, az RNS-be történő átíráshoz azonban szükséges a szuperhelix lokális kibontása, majd a visszaállítása. Ehhez a kettős DNS szál szétkapcsolása, majd egyesítése szükséges, ezt végzi a DNS-giráz enzim s ezt a második lépést gátolják a fluorokinolonok.



2.17. ábra. A DNS giráz az „alsó” DNS szálát áttemeli a „felső” szálon

A baktériumok DNS-giráza négy alegységből áll, amelyek kettesével kapcsolódva két sarlóalakú egységet képeznek, s ezek közrefogják a DNS-szálát (2.16. ábra). A nyitott komplexben az enzim aktív centrumában a két szál elhasad. Egy ATP molekula kötődése után az enzim 'zárt' formát vesz fel, ekkor a nyitott DNS láncon átbújik az ép láncc, ez energiát követelő folyamat, amit az ATP elhidrolizálása biztosít. A következő lépésben a szakadás visszazáródik és az ADP leválása után az enzim konformációja vissza áll, "kinyílik" és elengedi a DNS molekulát.

A kinolonok ezt a nyitás/csukás folyamatot gátolják, maguk azonban kovalensen nem kötődnek sem az enzimhez, sem a DNS-hez: egy terner komplex alakul ki, ebben valószínűleg négy kino-



2.16. ábra.

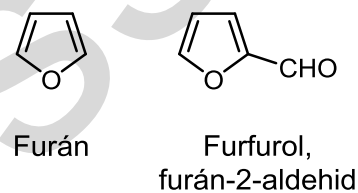
lon molekula asszociálódik egymással és a DNS-sel. A sejtben ezután lineáris DNS töredékek mutathatók ki.

Metabolizáció

Valamennyi fluorokinolon a vesén keresztül ürül ki. A vizeletben az ofloxacin 90 %-a eredeti formában, míg a pefloxacin 11 %-a jelenik meg változatlanul. Az oxidáció, hidroxileződés vagy formileződés útján képződő metabolitok egy része antibakteriálisan aktív marad, míg az *N*-oxidok és glükuronidok inaktívvá válnak. A pefloxacin fő metabolitja az *N*-demetileződés útján keletkezett norfloxacin.

2.1.3 Nitrofurán származékok

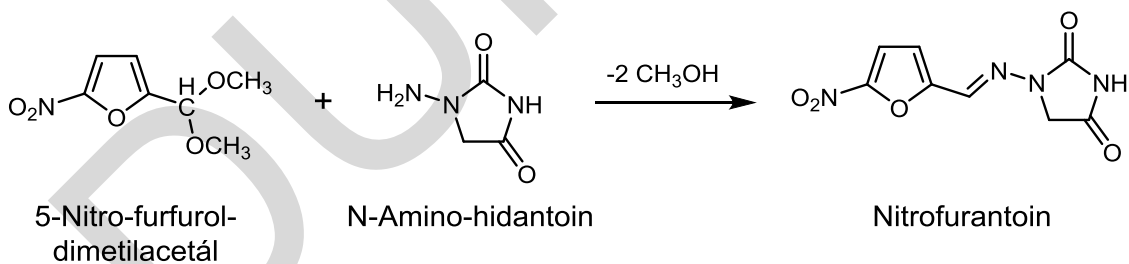
A kellemes illatú és fahulladékból iparilag előállított furfurool az alapanyaga az 5-nitro-furfurool (5-nitro-furán-2-aldehid) aldimin származékainak. Ezek az 1940-50-es évek gyógyszerkutatásának eredményei, s bár nem jelentős az ellenük kialakult rezisztencia, néhány speciális területtől eltekintve használatuk mára visszaszorult.



2.18. ábra

Előállítás:

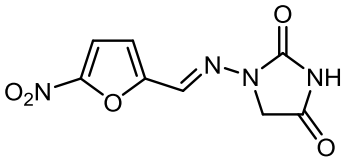
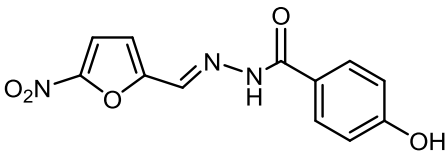
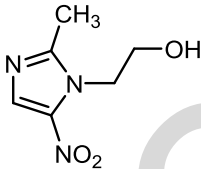
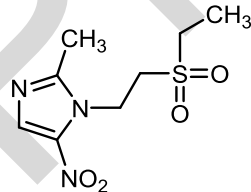
Az 5-nitrofurfurool dimetilacetálja vagy diacetátja könnyen kondenzálható aminokkal:



2.19. ábra

Felhasználás

A nitrofurán származékok sok patogén Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumra hatnak, fontosabb kivétel a *Pseudomonas* törzsek. Gombákra hatástalanok. Protozoonokra (*Giardia*, *Trypanosoma*) is hatnak, azonban ezek ellen inkább egy újabb származék, a *nifurtimox* alkalmasabb (211. oldal). A rosszabbul felszívódó *nifuroxazid* elsősorban a bél fertőtlenítésére ajánlott.

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Nitrofurantoin <i>Nitrofurantoinum</i> (Eu.Ph. 8) Nitrofurantoin [®] tabletta 1-((5-Nitrofurán-2-il)-metilén-amino)-imidazolin-2,4-dion		Húgyúti fertőzések kezelésére és profilaxisára.
Nifuroxazid <i>Nitrofuraxidum</i> (Eu.Ph. 8) 4-Hidroxi-N-[(5-nitrofurán-2-il)metilidén] benzohidrazid		Bakteriális és amőbás dizentéria, enteritisz, kolitisz, "utazási hasmenés".
Metronidazol <i>Metronidazolium</i> (Eu.Ph. 8) Klion [®] hüvelykúp, tabletta Supplin [®] tabletta, infúzió, Rozex [®] gél, krém 2-(2-Metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)-etanol		Anaerob Gram+ és Gram- baktérium GI fertőzések és műtéti profilaxis, <i>Trichomonas</i> okozta húgyivarszervi fertőzések, protozoonok (amőbiázis, giardiázis) ellen.
Tinidazol <i>Tinidazolium</i> (Eu.Ph. 8) Tinidazole [®] filmtabletta 1-(2'-(etilszulfonil)etil)-2-metil-5-nitro-imidazol		

2.3. táblázat. Nitrofurán és –imidazol származékok

A vizeletet sárgásbarnára színezik. Oldatuk NaOH vagy KOH hatására barnás-vörösre színeződik, ami gyors azonosításra is alkalmas. A színváltozás oka, hogy a lúgos közegben keletkező nitronát forma továbbalakul különféle konjugált származékokká. A terhesség 9. hónapjában, csecsemőknek 4 hetes korig és beszűkült vesefunkciók esetén szedésük ellenjavallt.

2.1.4 Nitroimidazol származékok

Az 1950-es évek első felében izolálták japán kutatók a *Streptomyces eurocidicus* fermentlevéből a nagyon egyszerű szerkezetű 2-nitro-imidazolt (azomicin), amely kifejezett trichomonas ellenes hatással rendelkezett. A további szisztematikus kutatás

nyomán 1959-ben szintetizálták a párizsi Pasteur intézetben a jóval erősebb hatású *metronidazolt*. A többi analóg származék közül a *tinidazol* a legjelentősebb (2.3. táblázat).

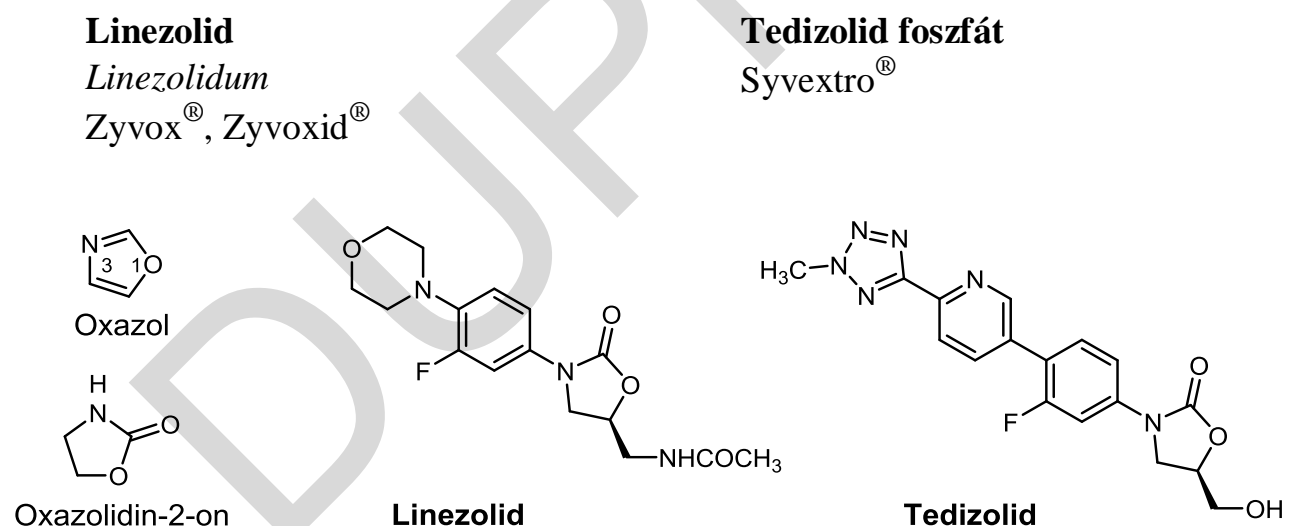
Felhasználás

Bár a metronidazolt eredetileg protozoon ellenes hatása (214. oldal) miatt készítették, ugyanolyan fontos az anaerob Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokra gyakorolt hatása, így elsősorban *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium* és *Peptococcus* törzsek ellen használható. Ugyancsak használják kombinációban *Helicobacter pylori* esetén is.

Hatásmechanizmus

A nitroimidazolok hatása szintén a nitrocsoport redukcióján alapszik: a ferredoxin által valószínűleg hidroxilamin származékká redukált anyag a riboszómákban károsítja a DNS-t, megakadályozza a szintézisét.

2.1.5 Oxazolidinon származékok



2.20. ábra

A DuPont cég kutatói az 1970-es években fedezték fel egyes oxazolidinon származékok antibakteriális hatását, azonban csak 1996-ban került a piacra az első származék *linezolid* generikus néven. Jelentősége napjainkban nőtt meg, mivel hatásos az ún. MRSA törzsek ellen is (meticillin rezisztens *Staphylococcus aureus*). Ezek a sok gondot okozó *Staphylococcus* törzsek a meticillinen kívül sok egyéb antibiotikumra, is rezisztensek. A linezolidot főleg rezisztens *Streptococcusok* és MRSA törzsek által

okozott nozokomiális pneumonia, valamint bőr- és légyszerv fertőzések ellen ajánlják. Kevés Gram-negatív törzsre hat jól. Az új *tedizolid* (illetve prodrog foszfátja) rezisztens (MRSA) *Staphylococcus*, *Streptococcus* és *Enterococcus* okozta bőrfertőzések ellen használható külső és belső kiszerezésben.

Hatásmechanizmus

Hatásuk a fehérjésintézis gátlásán alapszik: az 50S riboszómához kötődve a riboszóma-komplex inicializálódását gátolja (lásd 131. oldal). A májban metabolizálódik, elsődlegesen a morfolin gyűrű oxidációjával és felnyílásával hatástalan származékokká alakul. Trombocitopeniát okozhat, ezt piridoxin adásával lehet ellensúlyozni.

2.1.6 Szintetikus antituberkulotikumok

A tuberkulózis kórokozóját a *Mycobacterium tuberculosis* R. KOCH (1882) fedezte fel. Ez a baktérium család, ellentétben sok más patogén baktériummal nagyon lassan szaporodik, ezért kimutatása (tenyésztése) meglehetősen nehézkes. Ez egyben megnehezíti az eredményes gyógykezelést is, mivel a bakteriosztatikus hatás eléréséhez hónapokon keresztül kell fenntartani a megfelelő antituberkulotikum szintet a szervezetben. Mindez a mellékhatások és a baktériumrezisztencia kialakulása szempontjából veszélyes lehet. Ez utóbbi a magyarázata annak, hogy sokféle antituberkulotikus gyógyszerre van szükség. Bár a betegség terjedését BCG oltással és hatékony kemoterápiás kezeléssel a fejlett országokban sikerült korlátozni, sajnos napjainkban a tuberkulózis nem csak második színpadra lépését ünnepli, hanem egyúttal mindinkább rezisztenssé válását is (MDR-TB és XDR-TB). A fertőzés a tüdőn kívül a nyaki mirigyekre, az urogenitális szervekre, a bőrre és a csontízületekre is kiterjedhet. Az *M. leprae* okozza a főleg melegebb éghajlati területeken előforduló leprát és a *M. ulcerans* az Afrikában újabban elszigetelten bár, de egyre terjedő Buruli-fekélyt. Immunhiányos állapotokban (pl. AIDS) az egyébként veszélytelen *M. avium complex* (MAC) életveszélyes fertőzést okozhat.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai szerint a világon jelenleg évente kb. 8,6 millió ember fertőződik meg (ebből kb. 0,5 millió MDR- és XDR-TB) és 1,3 millió ember hal meg tbc-ben (2012). Különösen veszélyeztetettek a HIV-ben szenvedők az immunhiányos állapot miatt – Afrikában az új tbc-ben megbetegedettek kétharmada egyúttal AIDS-es is volt.

A tbc ellenes szereket általában két csoportra osztják, az elsőbe az élvonalbeli vagy esszenciális anyagok tartoznak, a másodikba az ún. második vonalbeliek, amelyeket a rezisztencia esetén vagy visszaeső betegeknél alkalmaznak. Az egyes szereket

mindig kombinálják a rezisztencia kialakulásának csökkentése miatt, az eleve (multi)rezisztens esetekre többféle kezelési protokoll is napvilágot látott, hogy miként célszerű az anyagokat kombinálni, vagy melyiket kell elkerülni. Mivel a törzsek rezisztenciája erősen különböző s ez a földrajzi hely szerint is változik, a WHO ajánlásokat dolgozott ki, hogy az egyes országokban milyen kombinációkat célszerű alkalmazni.

- *Elsődleges szerek:* sztreptomycin, etambutol, izoniazid, pirazinamid, (első fertőzés nem rezisztens kórokozóval)
- *Második vonalbeli szerek:* kanamicin, amikacin, kapreomicin, rifampin, ofloxacin, etionamid, cikloszerin, bedakilin, p-amino-szalicilsav (visszatérő fertőzés vagy rezisztens kórokozó esetén)

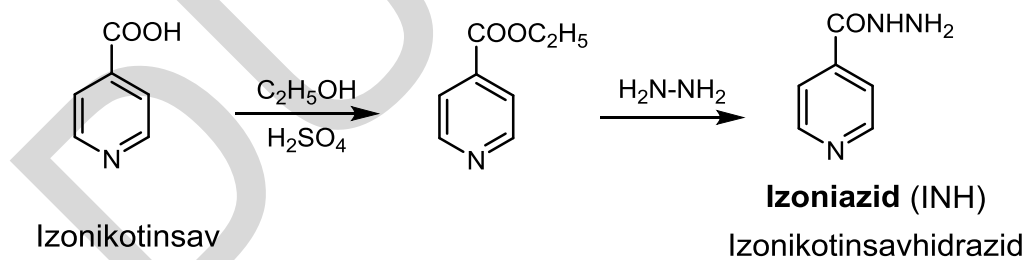
(Régebben volt használatos a kissé eltérő *major* és *minor* antituberkulotikumok beosztás is.)

A továbbiakban itt a vegyes szerkezetű szintetikus antituberkulotikumokat tárgyaljuk röviden, a különféle antibiotikumok (sztreptomycin, kanamicin, cikloszerin, rifampicin, stb.) a 2.2 fejezetben kerülnek sorra.

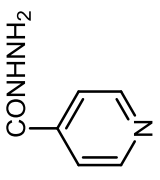
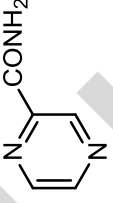
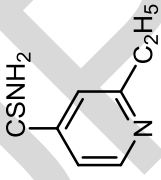
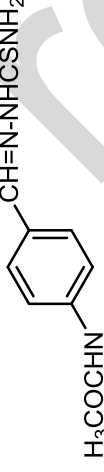
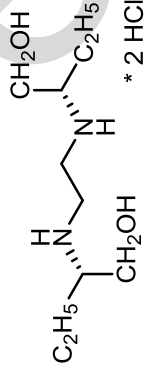
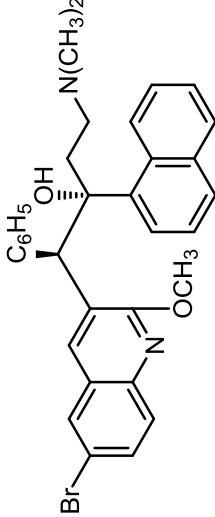
Szintetikus antituberkulotikumok és előállításuk:

Mint a 2.4 táblázatban látható, ezek legtöbbje egyszerű heterogyűrűs származék, amelyek rutin reakciókkal előállíthatók.

Izoniazid



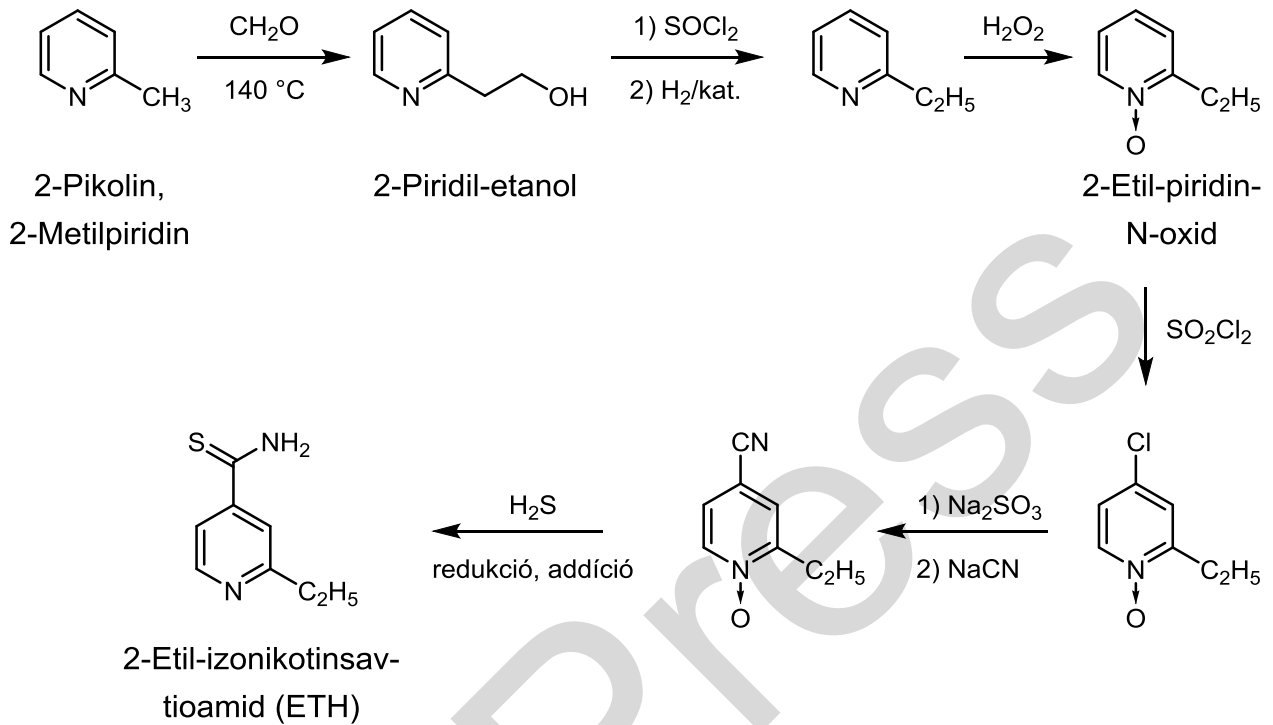
2.21 ábra. Az izoniazid előállítása

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Izoniazid (INH) <i>Isoniasidum</i> (Eu. Ph. 7) Isonicid® tableta Rifazid® tableta komponense		Oralisan jól felszívódik, a májban acetileződik. Rezisztencia esetén kombináció javasolt. Alkohol fokozza az metabolizmusát és hepatotoxicitását.
Pirazinamid (PZA) <i>Pyrazinamidum</i> (Eu. Ph. 7) Pyrazinamide tableta		Igen hasonló az INH-hoz. Hepatotoxikus, köszvényes rohamot válthat ki.
Etionamid (ETH) <i>Ethionamidum</i> (Eu. Ph. 7)		Főleg rezisztens esetekben alkalmazzák alternatív antituberkulotikumként. Erős GI és CNS mellékhatások.
Tioacetazon <i>Thioacetazonum</i>		Önmagában gyenge hatású, csak kombinációban alkalmazható. Erős mellékhatásai miatt kizorulóban.
Etambutol hidroklorid <i>Ethambutoli hydrochloridum</i> (Eu. Ph. 7) Sural® tableta		INH és rifampicin mellett kombinációban alkalmazzák. Nincs keresztrezisztencia az előzőekkel.
Bedakilin <i>Bedaquilinum</i>		Csak multirezisztens tbc esetén használható, kardiális mellékhatásai miatt kellő óvatossággal.

2.4 táblázat. Szintetikus antituberkulotikumok

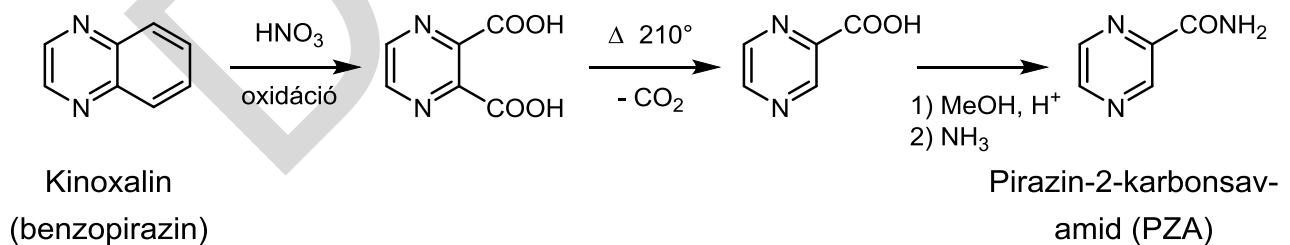
Etionamid (ETH)

A szintézis 3 részből tevődik össze: a 2-methyl csoporthoz egy szénatom hozzáadása formaldehiddel, az N-atom védeje N-oxid formában, a ciáncsoport bevitele és átalakítása kénhidrogén addícióval tioamidá



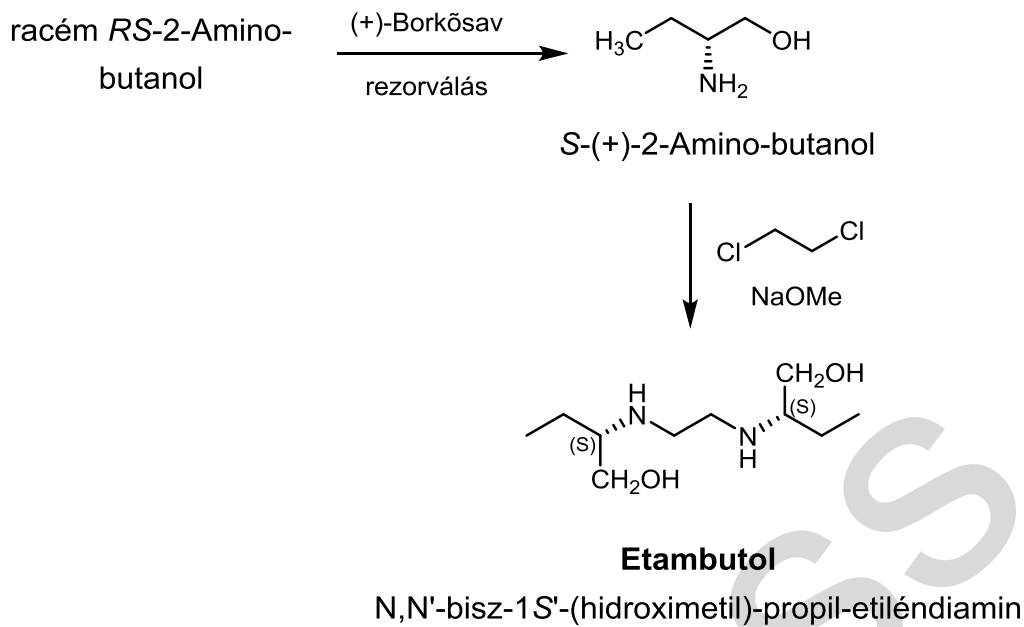
2.22. ábra. Az etionamid előállítása

Pirazinamid (PZA)



2.23. ábra. A pirazinamid előállítása

Etambutol



2.24. ábra. Az etambutol előállítása

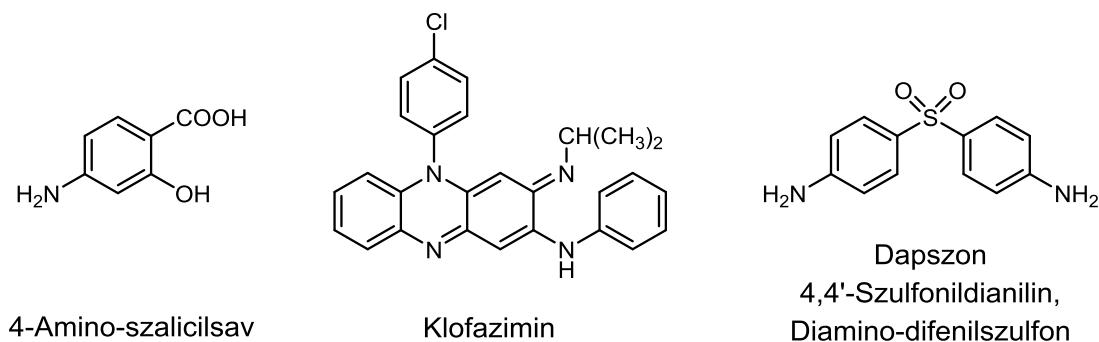
Bedakilin

A tbc ellenes anyagok legtöbbje még a 60-as évekből vagy az előttről származik. A több évtizedes szünet után a 2004-ben megjelent *bedakilin* nevű kinolinszármazék volt az első komoly új anyag. A használatát 2012-ben engedélyezték. A szív ingervezetésére gyakorolt esetleges mellékhatásai miatt azonban csak indokolt esetben, multirezisztens fertőzőskor alkalmazható.

Mikobaktériumokra ható egyéb anyagok

A szulfonamidokhoz hasonló hatásmechanizmussal rendelkező 4-amino-szalicilsav (PAS, 2.25. ábra) 1948-tól kezdődően első vonalbeli gyógyszer volt tuberkulózis ellen. A nagy adagban alkalmazandó anyag gyakran okozott gasztrointesztinális panaszokat. Részben ezért, részben a korszerűbb gyógyszerek miatt a 80-as évekre kiszorult a használatból. Ma azonban ismét kísérleteznek vele az MDR tbc kapcsán.

Az 1969-ben megjelent klofazimin vörös színű fenazin-vázis festék és lepra valamint buruli fekély ellen hatásos. A még 1935-ben felfedezett dapszon a szulfonamidokhoz hasonlóan ható lepraellenes gyógyszer, azonban újabban malária esetén is alkalmazzák, sőt bizonyos típusú bőrfertőzések (pl. acne) esetén is leírták jó hatását



2.25. ábra. Egyéb antimikobakteriális anyagok

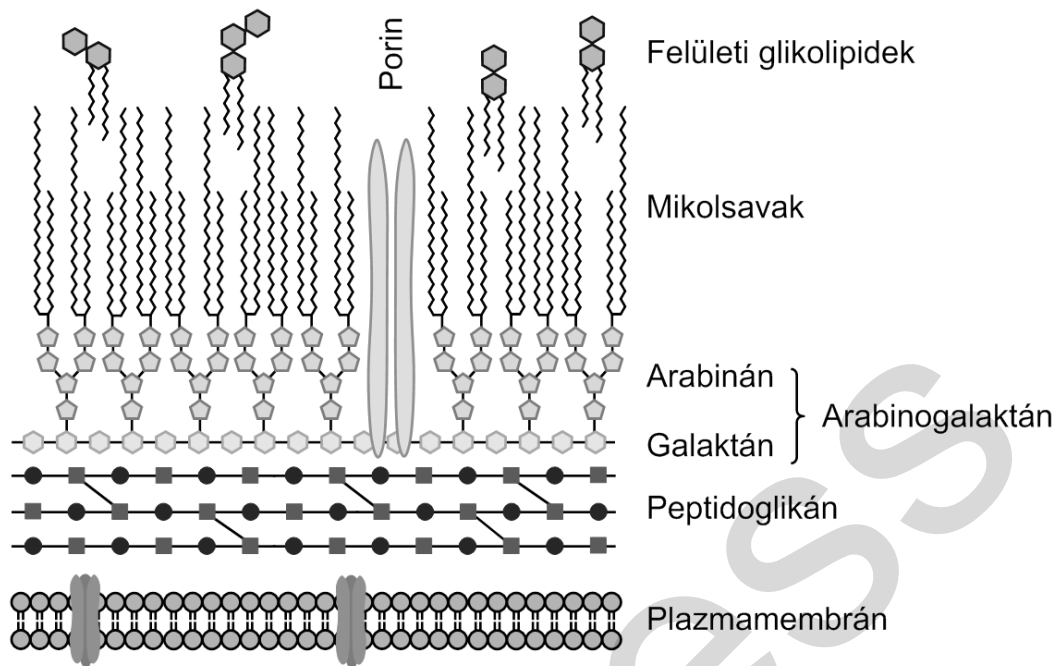
Hatásmechanizmusok:

Az INH és a többi hasonló piridin- illetve pirazin-származék a mikobaktériumok sejtburkának felépítéséhez nélkülözhetetlen ún. mikolsavak szintézisét gátolja. (2.26. ábra)

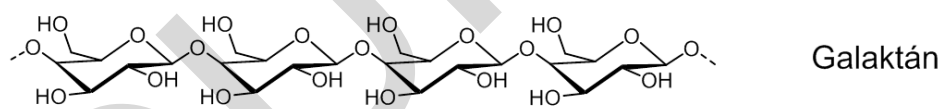
A mikolsavak igen hosszú, elágazó láncú, az α -helyzetben hidroxicsoportot tartalmazó zsírsavak. A zsírsavláncokban általában egy vagy két telítetlen kötés vagy ciklopropilgyűrű is található. Az egyes mikobaktérium alfajokra a mikolsavak szerkezete igen jellemző, így ez megfelelő eljárással alkalmas a baktériumok gyors azonosítására is.

Az etambutol hatása eltérő: az arabinozil-transzferáz enzimet bénítja, amely az arabinán nevű, arabinózból felépülő poliszaccharid bioszintézisét végzi. Az arabinán a mikobaktériumok sejtburkának egyik alkotója. Emiatt nincs keresztrezisztencia a többi tbc-ellenes gyógyszerrel.

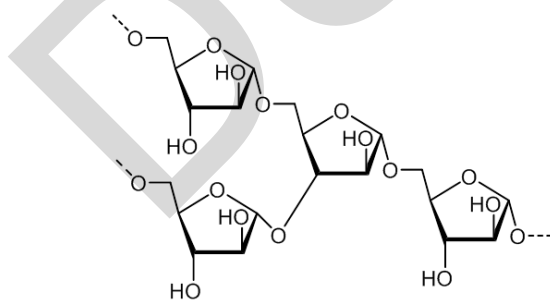
A bedakilin hatásmechanizmusa eltér az összes előbb említett anyagétól, specifikusan bénítja a mikobaktériumok energiatermeléséhez nélkülözhetetlen ATP-szintáz enzimet.



M. tuberculosis mikolsav



Galaktán

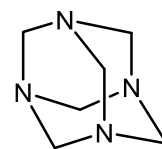


Arabinán

2.26. ábra. A mikobaktériumok külső membránjának vázlatos felépítése

2.1.7 Egyéb antibakteriális anyagok

A fertőtlenítőszerknél tárgyalt formaldehid ammóniával alkotott vegyületének, a meténaminnak (hexametiléntetramin, urotropin) a fertőtlenítő hatásáért az abból igen lassan felszabaduló formaldehid a felelős. Húgy- és epeutak fertőtlenítésére használták, ma már legfeljebb kiegészítő komponens. .



Meténamin

2.27. ábra

A *8-oxi-kinolin* (oxin) halogénezett és metilezett származékai a baktériumok és gombák szaporodását igen alacsony koncentrációban gátolják. Egy részük csak külsőleg, lokális kenőcsökben, bőrfertőtlenítő oldatokban használhatók (pl. kortizon-félékkel kombinálva ekcémaellenes krémekben), más részük belsőleg is alkalmazható bélfertőtlenítő szerekben (pl. *Shigella* okozta diszpepszia) Fő felhasználási területük azonban az amőbiázis kezelése (ld. 213. oldal).

Tejsav: 0,5 %-os oldatát vaginális fluor kezelésére alkalmazzák, hatása közvetve, a fiziológiás pH helyreállításán alapul.

Mandulasav: A mandulasavat (vagy meténamin sóját) enyhe antiszeptikus hatása miatt régen vizeletfertőtlenítőként alkalmazták, mivel gyakorlatilag bomlatlanul választódik ki a vizelettel.

2.1.8 Szintetikus gombaellenes (antifungális) gyógyszerek

A betegséget okozó gombákat alakjuk alapján két csoportra osztjuk: fonalas gombákra és sarjadzó gombákra (élesztő félék). Ezek egy- vagy többsejtű klorofill nélküli mikroorganizmusok, melyeknek hártóval körülvett sejtmagjuk van. A testanyaguk felépítéséhez szükséges vegyületeket, energiát szerves vegyületek anyagcseréje útján nyerik (heterotróf élőlények). A gombák tízszer nagyobbak a baktériumoknál (2-50 μm). A fonalas gombák úgynevezett hifahosszabbodással (vattához hasonló fonalszövedéket hozva létre, micélium), míg a sarjadzó gombák sarjadzással szaporodnak (bár egyes fajok a körülményektől függően mindkét sajátságot mutathatják).

A gombák a természetben igen elterjedtek. Napjainkig több mint 200.000 gombaféleség vált ismertté. Egy gramm talajban kb. 100.000 gombaspóra található.

A humán patogén gombák okozta megbetegedéseket (mikózisok) a fertőzés helye szerint három csoportra osztjuk:

1. *Külső (superficial)* fertőzések, amelyek főleg a keratintartalmú képleteket (köröm, haj, stb.) érintik.

2. A *felületi (cutan) dermatomikózisokat* olyan sarjadzó és penészgombák okozzák, melyek a felületi szöveteket (bőr, haj, köröm, genitáliák nyálkahártyái, stb.) támadják meg.
3. A *mélyebb (subcutan) fertőzések* a bőr alsó rétegeit, a bőr alatti szöveteket, esetleg csontokat, izmokat is érinthetnek.
4. *Szisztémás mikózisok*, amelyek a belső szervek (tüdő, vese, bélcsatorna, stb.) gombás megbetegedéseit okozzák.

A kórokozók szerinti csoportosítás:

1. A *dermatofitonok* a bőrfelületen főleg a szőr és hajhagymákat, körmöt támadják meg (*Trichophyton*, *Microsporum* és *Epidermophyton* fajok).
2. A *sarjadzógombák* bőr- és nyálkahártya-mikózisokat, valamint belszervi (szisztémás) fertőzéseket okoznak. A leggyakoribb *Candida albicans* mindkét típust okozhatja, szisztémás fertőzéseket főleg az *Aspergillus*, *Cryptococcus* és *Coccidioides* fajok okoznak.

A *szisztémás mikózisok* elsősorban az immunrendszer nem kielégítő működése esetén (csecsemők, más betegség miatti legyengült állapot, AIDS, stb.) okozhatnak életveszélyes állapotot.

A világ népességének kb. 20 %-a gombásan fertőzött. Magyarországon a fertőzött városi lakosság 40-60 %-a bőr-, főleg lábmikózisban szenved. Más források szerint az emberiség 70%-nak van lábmikózisa. A nők hüvelyi kandidiózisa szintén világszerte igen elterjedt.

Az antifungális hatású szintetikus gyógyszerek osztályozása kémiai szerkezetük szerint:

1. Egyszerű savak és savszármazékok
2. Imidazolgyűrűs antimikotikumok
3. Triazolcsoportot tartalmazó antimikotikumok
4. Egyéb szerkezetű anyagok

Gyűjtőnéven *azolok* alatt a 2-3. csoport vegyületeit értjük. Az azol-típusú antimikotikumok új korszakot képviselnek a gombás megbetegedések elleni küzdelemben, mert ezek a vegyületek széles spektrumúak és specifikus hatásúak. Igen fontos tulajdonságuk, hogy a szisztémás mikózisok kezelésére *per os* adagolás esetén is alkalmasak, mivel jól felszívódnak, elsősorban a triazolok.

2.1.8.1 Egyszerű savak és savszármazékok

Jó néhány egyszerű karbonsav is rendelkezik gombaellenes hatással: a már említett szalicilsavon és szorbinsavon túlmenően a propionsav – ami a verejtékben is előfordul kb. 0.05%-os mennyiségben, valamint a sütőipar is használja (E280-283) tartósításra –, kapronsav, undecilénsav, stb. Na és Zn sói. Ezeket kizárólag lokális célra alkalmazzák. Közülük az undecilénsav gombaellenes hatása a legerősebb (pl. *Lubex* emulzió bőrlimosásra). A fertőtlenítővel foglalkozó fejezetben több egyéb gombaellenes hatással rendelkező lokális felhasználású szerves és szervetlen vegyülettel is foglalkoztunk.

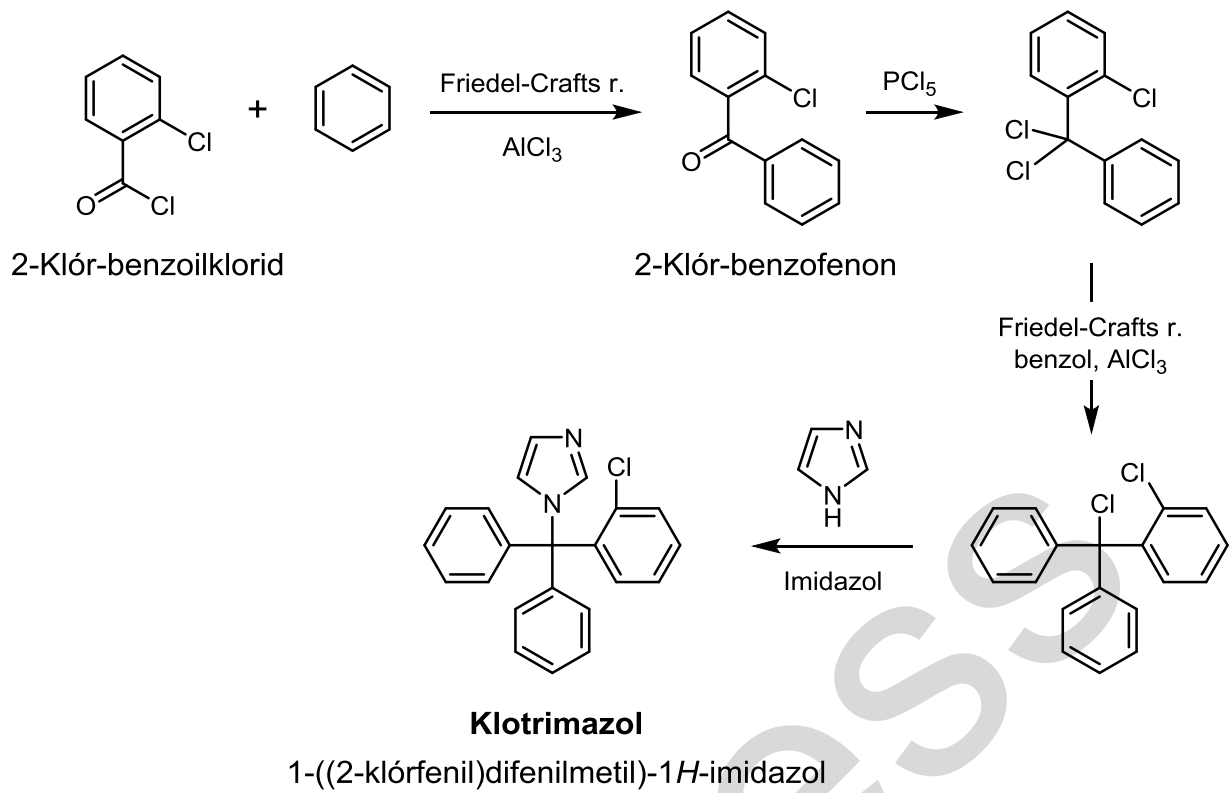
2.1.8.2 Imidazolgyűrűs antimikotikumok

Az azol-típusú antimikotikumok új korszakot képviselnek a gombás megbetegedések elleni küzdelemben, mert ezek a vegyületek széles spektrumúak és specifikus hatásúak. Igen fontos tulajdonságuk, hogy főleg a triazol származékok szisztémás mikózisok kezelésére *per os* adagolás esetén is alkalmasak.

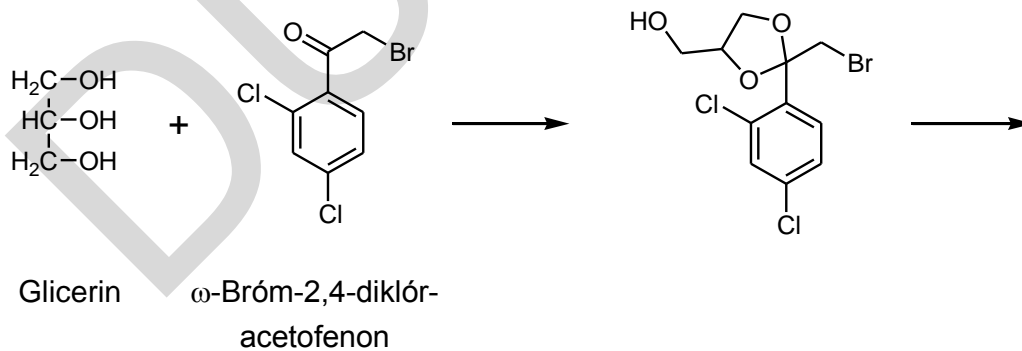
Bár a benzimidazol gyűrűt tartalmazó antifungális vegyületeket már több, mint 60 éve írták le (WOOLLEY, 1944), az első imidazol származékok, a klotrimazol (Bayer AG) és az ekonazol (Janssen Pharm.) csak a 1960-as évek végén jelentek meg. Legtöbbjük széles sávú antimikotikum, dermatofitonokra, *Candida albicans*-ra jól hatnak, sőt egyesek Gram-pozitív baktériumokra is. Protozoonokra gyengén hatnak. Kémiaileg közös bennük az imidazolgyűrű, amihez változatos csoportok kapcsolódnak.

Előállítás:

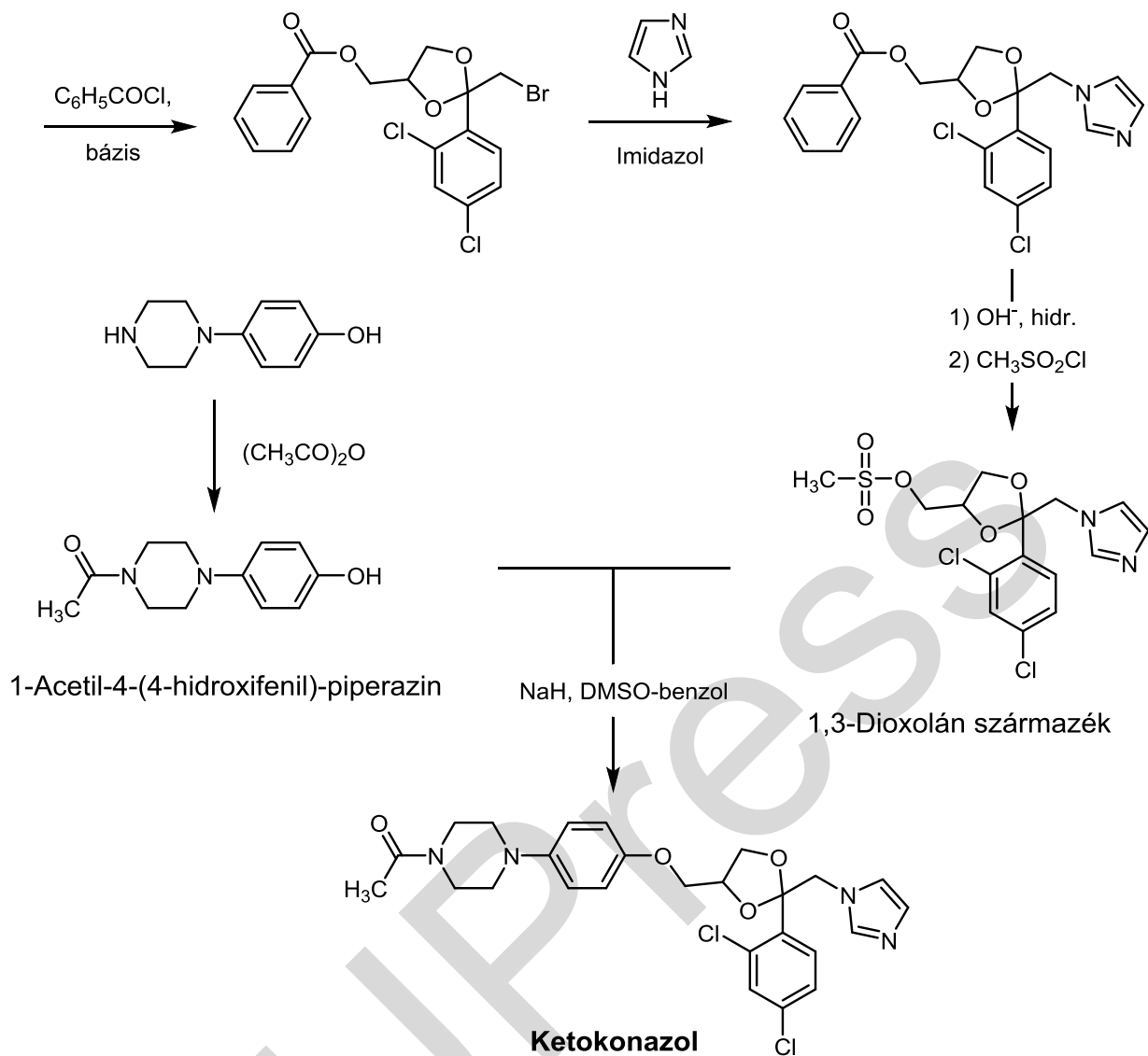
Álljon itt két jellegzetes képviselőjüknek, a klotrimazolnak és a ketokonazolnak a szintézise. A klotrimazol előállításának érdekessége a két Friedel-Crafts reakció:



2.28. ábra. A klotrimazol előállítása kettős Friedel-Craft reakcióval

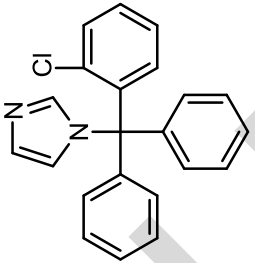
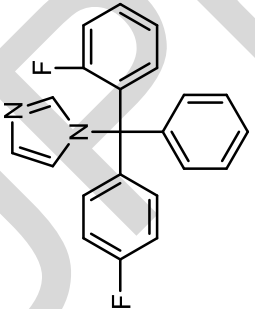
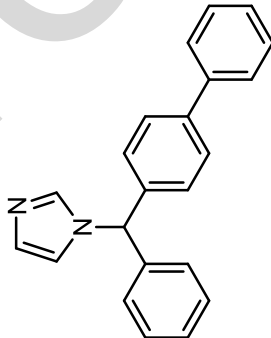


2.29. ábra. A ketokonazol előállítása

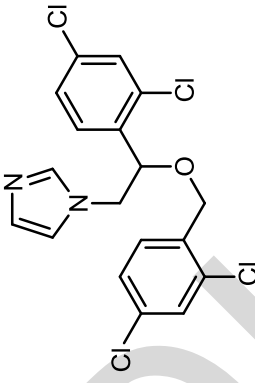
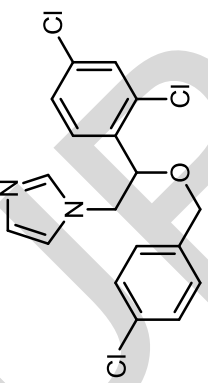
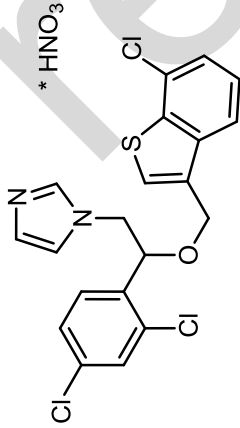
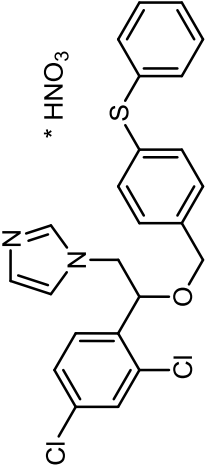


2.29. ábra folytatása

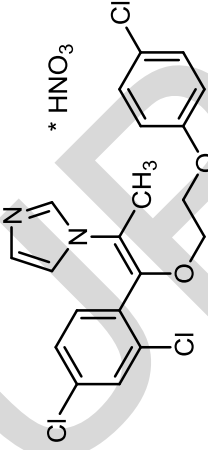
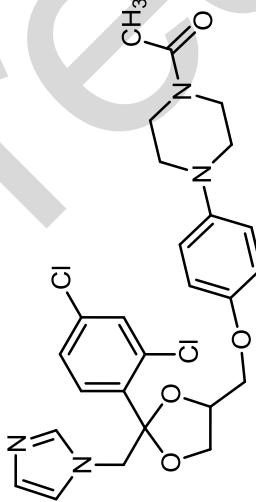
Ennek és a többi hasonló optikailag aktív vegyületnek is a racém formáit forgalmazzák.

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
<p>Klotrimazol <i>Clotrimazolom</i> (Eu.Ph. 8) Canesten[®] hüvelytabletta, kenőcs Candibene[®], hüvelytabl., spray</p>		<p>Széles spektrumú antifungális készítmény. Gátolja a patogén dermatophytonok szaporodását. A <i>Candida albicans</i> és egyéb <i>Candida</i> spp törzsekre igen erős fungicid hatású. Terhesség első 3 hónapjában nem javallt.</p>
<p>Flutrimazole <i>Flutrimazolom</i> (Eu.Ph. 8) Micetal[®] krém, gél és oldat</p>		<p>A klotrimazolhoz hasonló, elsősorban a bőrfelszín gombás fertőzéseinek kezelésére ajánlott</p>
<p>Bifonazol <i>Bifonazolom</i> (Eu.Ph. 8) Canesten Plus[®] spray, krém</p>		<p>Dermatofitonok és sarjadzógombák okozta bőrmikózisok lokális kezelése.</p>

2.5. táblázat. Antifungális imidazol-származékok

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Mikonazol <i>Miconazolium</i> (Eu.Ph. 8) Mycosolon [®] kenőcs és Klion-D [®] hüvelytabletta egyik hatóanyaga		Dermatofitonok és más gombák okozta bőr és körömfertőzések, hallójáratmikozizi- sok kezelésére ajánlható. A szem és környékének bekenése kerü- lendő, terhesség első 3 hónapjában nem javasolt
Ekonazol <i>Econazolium</i> (Eu.Ph. 8) Pevaryl [®] krém Gyno-Pevaryl [®] hüvelykúp		Dermatofitonok és sarjadzógombák okozta bőrmikozisok lokális kezelése.
Sertakonazol nitrát <i>Sertaconazoli nitrás</i> (Eu.Ph. 8)		Széles spektrumú antimikotikum <i>Candida</i> -félék és dermatofitonok ellen. Terhesség alatt nem használható.
Fentikonazol nitrát <i>Fenticonazoli nitrás</i> (Eu.Ph. 8) Gynoxin [®] hüvelykrém és kapszula Lomexin [®] krém		

2.5. táblázat. Antifungális imidazol-származékok

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
<p>Omokonazol nitrát <i>Omoconazoli nitrás</i> Mikogal® krém és hüvelykúp</p>		<p>A bőr és nyálkahártya minden típusú gombás fertőzésének helyi kezelésére, a vaginális kandidiázisok valamennyi típusára javalt. Alkalmazásakor a szemek környékét és a nyálkahártyákat kerülni kell.</p>
<p>Ketokonazol <i>Ketoconazolom</i> (Eu.Ph. 8) Nizoral® tableta, krém, sampon</p>		<p>Számos gombafőzrsre (dermatofitonok, sarjadzógombák). Az egyetlen belsőleg is használható imidazol származék. Hosszas szedésénél a májfunkciók ellenőrzendők.</p>

2.5. táblázat. Antifungális imidazol-származékok

Tulajdonságok

Az imidazol gyűrű miatt gyengén bázikus vegyületek, pK_a értékeik 6-7 közé esnek, ezért erős savakkal jól kristályosodó sókat képeznek. Néhány hatóanyag nitrát sóként van forgalomban. Az apoláros – elsősorban halogénezett aromás – csoportok jelenléte miatt erősen lipofil vegyületek, a szabad bázisok vízben nagyon rosszul oldódnak.

Alkalmazás

A 2.5. táblázat foglalja össze a forgalomban levő származékokat. Látható, hogy szélekorúen használhatók a bőrképletek és nyálkahártyák gombás fertőzéseinek kezelésére. A legtöbb származék hepatotoxicitása jelentős, ezek belsőleg nem használhatók. Az egyedüli imidazol származék a ketokonazol, amely kellő ellenőrzés mellett már alkalmazható szisztémás gombainfekciók kezelésére is, ennek a felszívódása azonban széles határok között ingadozhat a fentebb említett magas lipofilitás és a gyomorsav sóképző hatása miatt.

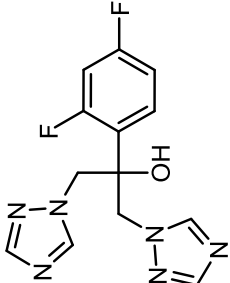
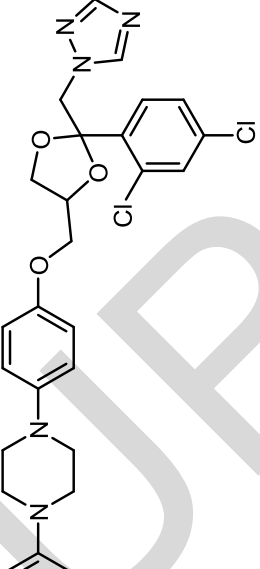
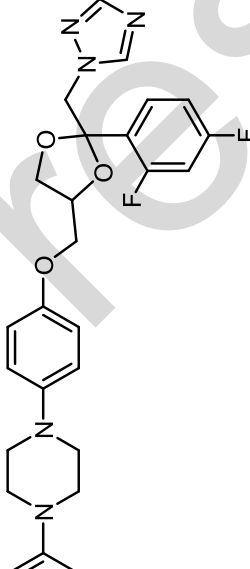
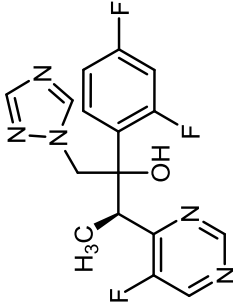
Az azolokat a növényvédelemben is elég kiterjedten használják, pl. déligyümölcsök penészedés-gátlására engedélyezett származék az imazalil (Enilconazol).

2.1.8.3 Triazol-csoportot tartalmazó antimikotikumok

Az 1990-es évek elején került forgalomba a Pfizer kifejlesztette első triazol származék, a *flukonazol*. A triazol származékok több szempontból is jobbak az imidazoloknál. Szélesebb gombaellenes hatással rendelkeznek, szájon át szedve a felszívódás majdnem teljes, parenterálisan is alkalmazhatók csekélyebb mellékhatás mellett. Ezen csoport legfontosabb képviselői a hidroxicsoportot tartalmazó, vízdékony flukonazol és az újabb vorikonazol, valamint a lipidekben jól oldódó itrakonazol és terkonazol. (2.6. táblázat)

Alkalmazás:

E gyógyszereket a vaginális kandidiózis kezelésében manapság „nagyágyúnak” tartják, mivel kedvező farmakokinetikai tulajdonságaik miatt mindössze 1 vagy 2 kapszula bevitelével eradikálni lehet a fertőzést (a partnerek mindig együttesen kezelendők).

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
<p>Flukonazol <i>Fluconazolom</i> (Eu.Ph. 8) Diflucan[®], Mycosyst[®] kapszula, inf. Dermyc[®], Flucohexal[®], Mycosyst[®] Fluconer[®], Femiflo[®] kapszula</p>		<p>Igen jól eloszlik a szövetekben, a felezési ideje kb 30 óra. Kandi-diózis, súlyos dermatomikózis, ok, szisztémás mikózisok kezelésére</p>
<p>Itrakonazol <i>Itraconazolom</i> (Eu.Ph. 8) Orungal[®], Itraconazol-Ratiopharm kapszula Itragen[®], Omicral[®] kapszula</p>		<p>Hatásos a legtöbb dermatofiton és sarjadzó gomba, tüdőaspergillózis ellen. Immunhiányos állapotokban is alkalmazható. Lassan felszívódó és lassan ürülő hatóanyag.</p>
<p>Posakonazol <i>Posaconazolom</i> (Eu.Ph. 8) Noxafil[®] szuszpenzió</p>		<p>Az előzőeknél szélesebb spektrumúak. Flukonazol rezisztens invazív kandida fertőzésekben vagy legyengült immunrendszerű betegeknél alkalmazhatók.</p>
<p>Vorikonazol <i>Voriconazolom</i> (Eu.Ph. 8) Vfend[®] tableta és infúzió</p>		

2.6. táblázat. Antifungális triazol származékok.

A flukonazolnak kb. 13%-a kötődik a szérumfehérjéhez és jól eloszlik a testnedvekben és szövetekben. Mivel felezési ideje igen hosszú, kb. 30 óra, ez teszi lehetővé a kandidiózis egyszeri adaggal való gyógyítását.

A ketokonazolhoz hasonló itrakonazol szintén hatásos a legtöbb dermatofiton és sarjadzó gomba ellen. Klinikailag számos krónikus, területi és szisztémás gombás megbetegedésben, sérült immunrendszerű betegek esetében (pl. sugárkezelés után) is hatásosnak találták. *Per os* szedve lassan szívódik fel. Erősen kötődik a plazmához és nagyon jó a felvétele a bőrbe és szaruképletekbe, ahonnan azután igen lassan ürül, hosszabb kúra után még hetekkel is terápiás koncentrációban van jelen. A tüdő-aspergillozis terápiában is nagy jelentőségre tett szert.

A vorikonazol és az itrokonazolhoz hasonló szerkezetű posakonazol szélesebb spektrumúak, elsősorban flukonazol-rezisztens invazív candida fertőzések és súlyos aszpergillózis esetén javalltak immundeficiens, legyengült betegeknél. A vorikonazolhoz közeli szerkezetű új efinakonazol (*Jublia*[®]) kifejezetten körömgombásodás ellen ajánlott ecsetelőszer.

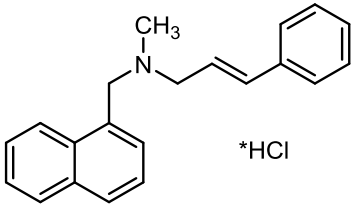
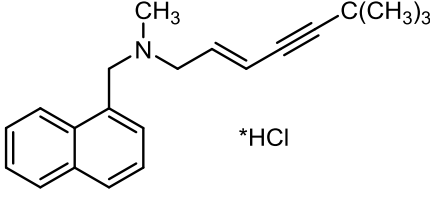
Szoptatás és gyógyszerérzékenység esetén ellenjavalltak. Mindegyik vegyület hosszabb adagolásánál a májfunkció figyelése ajánlott. Az itrakonazol bizonyos szívbetegségek esetén is ellenjavallt. A vorikonazol esetén reverzibilis színlátászavarok fordulhatnak elő.

2.1.8.4 Allilamin származékok

Egyszerű aril-alkilamin származékok, két képviselőjük szerkezete a 2.7. táblázatban látható.

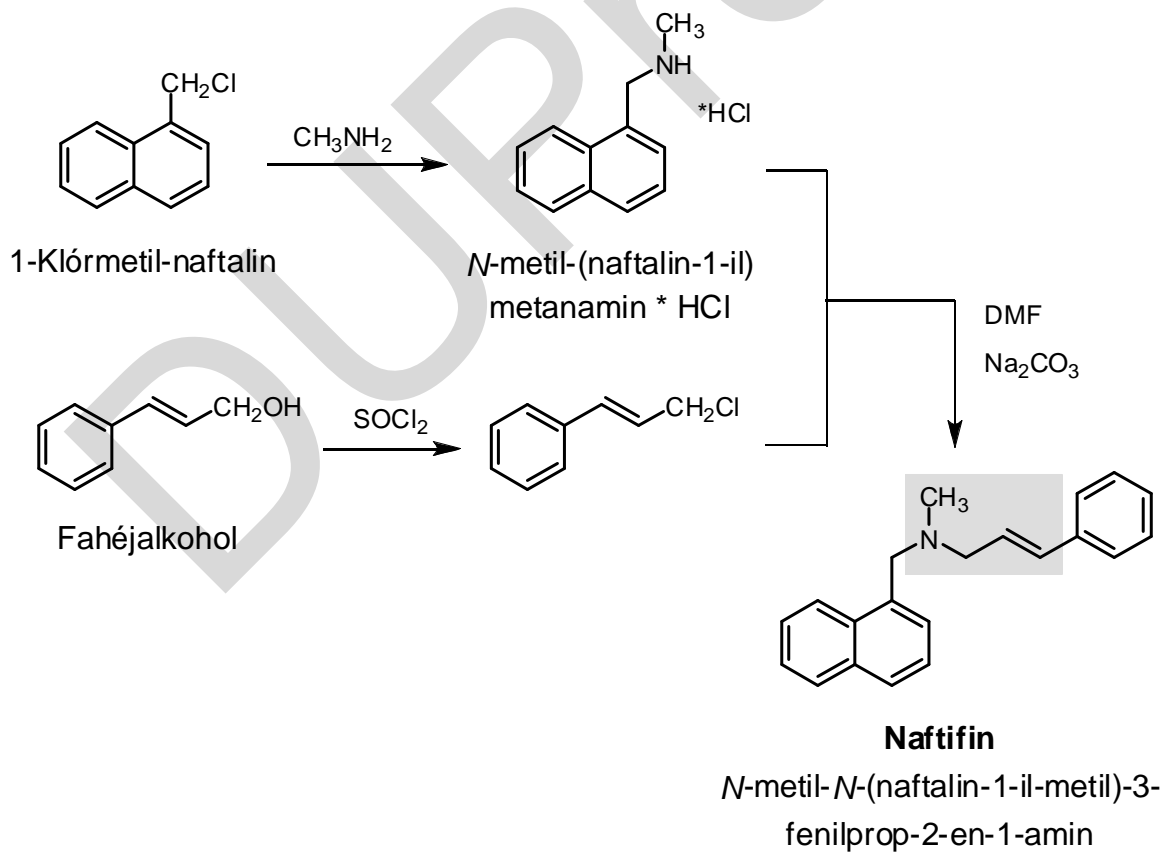
A naftifint külső felhasználásra, a bőr és bőrhajlatok mikózisainak, kandidózisainak kezelésére, láb gombás fertőzéseire ajánlják, 90%-os gyógyulási arányt írtak le. A bőrön át mindössze 3-6%-a szívódik fel. A szervezetben dezalkilezéssel metabolizálódik.

A terbinafint külsőleg (*tinea pedis*, *tinea corporis* stb.) és *per os* főleg a *Candida*-nemzetség okozta fertőzések ellen alkalmazzák. Belső használatnál az azoloknál kevésbé okoz mellékhatásokat.

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Naftifin hidroklorid <i>Naftifini hydrochloridum</i> Exoderil [®] krém, oldat	 *HCl	Csak külső felhasználásra
Terbinafin hidroklorid <i>Terbinafini hydrochloridum</i> Lamisil [®] krém, oldat, spray Terbisol [®] krém, tableta Terbigen [®] , Terfin [®] , Tineal [®] , Myconafin [®] tableta	 *HCl	Külső és belső felhasználásra egyaránt alkalmas

2.7. táblázat. Allilamin típusú antifungális szerek

A naftifin egyszerű alkilezési reakciókkal történik:



2.30. ábra. A naftifin előállítása

Az azolok és allilaminok hatásmechanizmusa:

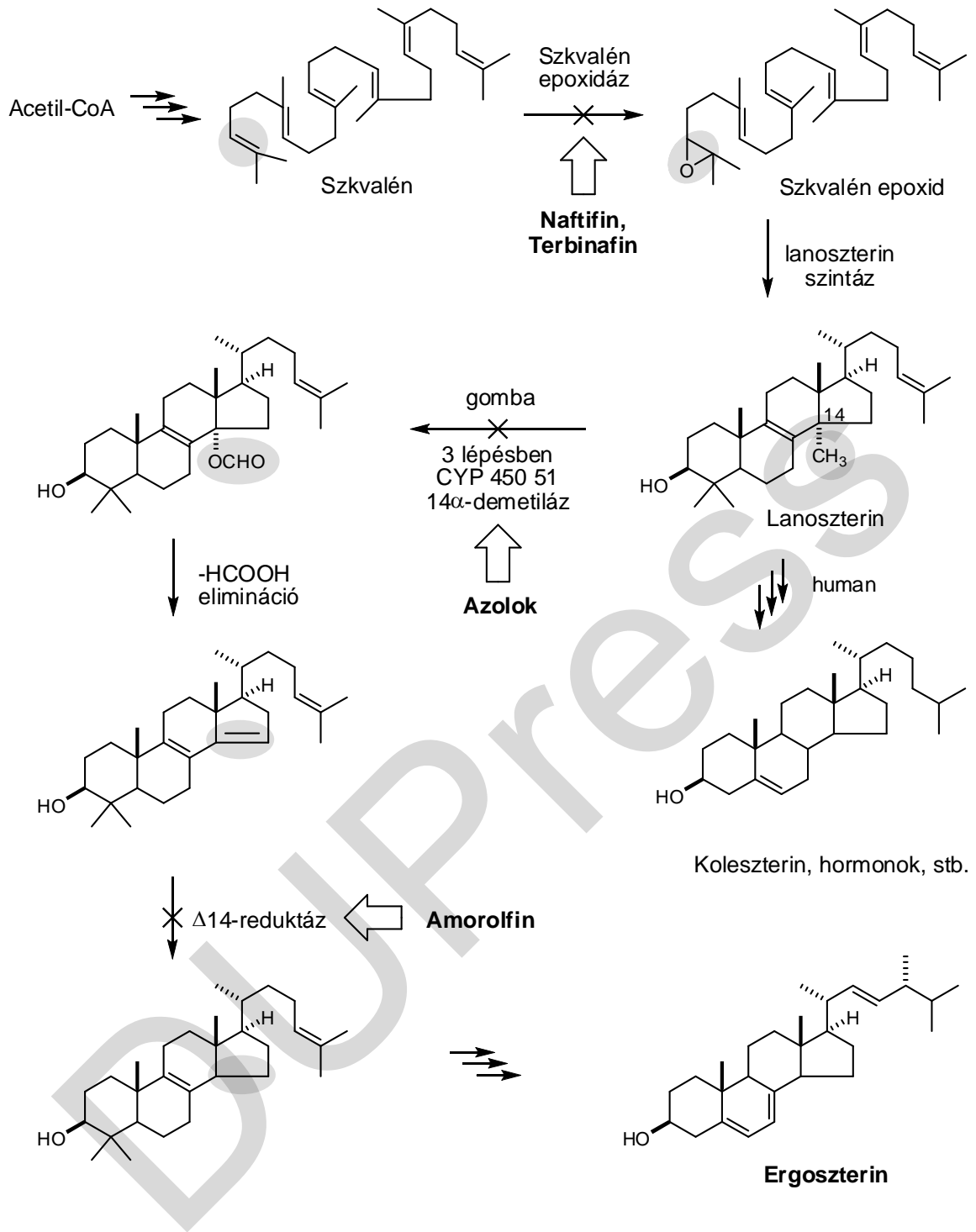
A gombák sejtburkának felépítését vázlatosan a 2.32. ábra szemlélteti. Mindkét vegyületcsoport a szteroidok bioszintézisébe avatkozik bele. Az ergoszterin nélkülözhetetlen eleme a gombák sejtmembránjának, az anyagcseréhez szükséges porinok (transzmembrán szelektív csatornák) strukturális alkotói. Az emberi szervezettől eltérőleg a gombák nem tudják a környezetükben levő szteroidokat felvenni és hasznosítani, ezért ezek bioszintézisének a gátlása végzetes a gombára nézve.

A szteroid gyűrűrendszer kialakítása a szkvalén nevű nyíltláncú vegyületből történik (2.31. ábra). A naftifin-típusú anyagok az ebben résztvevő szkvalén-epoxidáz enzimet gátolják. Az azolok egy későbbi lépést gátolnak. A 14α -metilcsoport eltávolítása egy többlépcsős oxidációs folyamat eredménye, amit egy, a citokróm P450 rendszerhez tartozó demetiláz enzim végez. Az amorolfin a szteroid D-gyűrű kettőskötésének redukcióját akadályozza meg. Így mindegyik anyag végül az ergoszterin szintézisét gátolja. Hasonló lépések, illetve enzimek a humán szervezetben is vannak, ezek gátlása azonban nagyságrendekkel kisebb, másrészt, mint említettük, a koleszterint az állati szervezet fel tudja venni a környezetéből is.

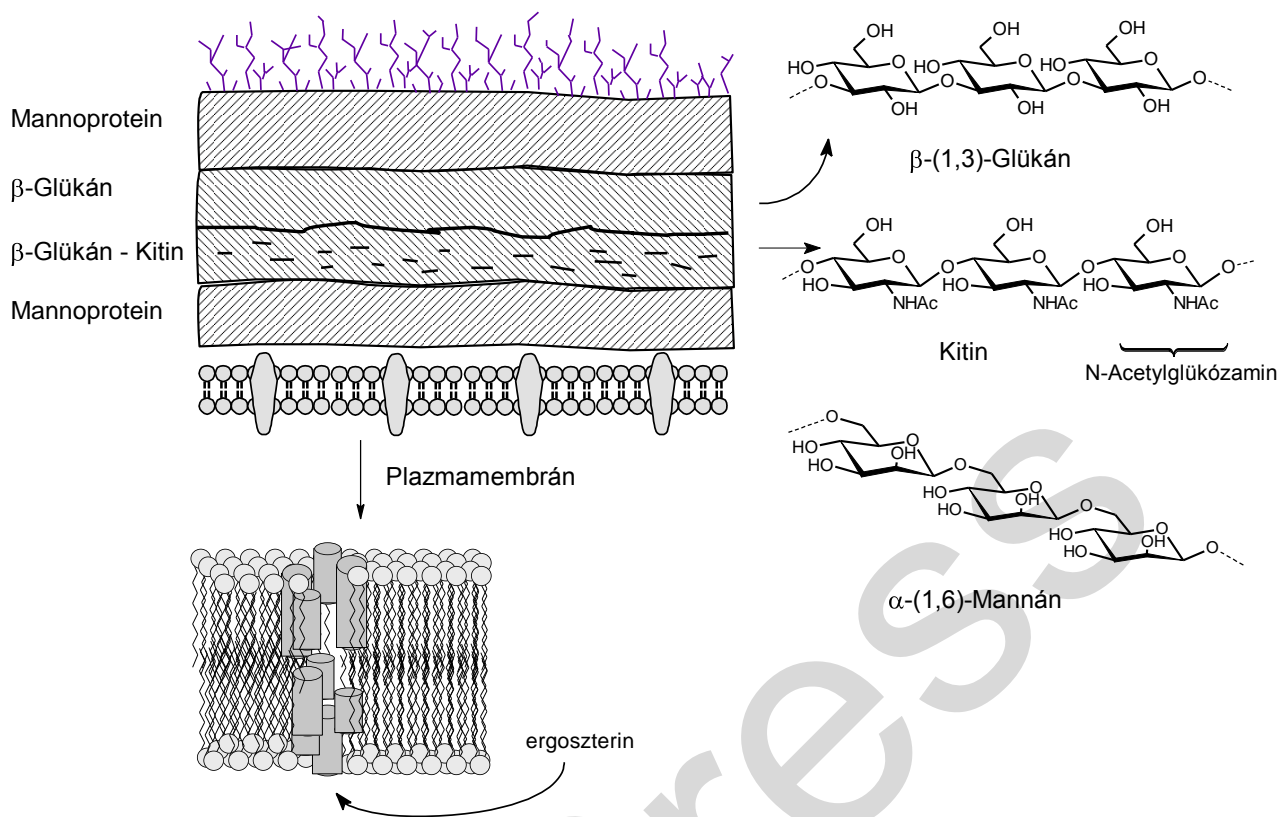
2.1.8.5 Egyéb szerkezetű antimikotikumok

Néhány egyéb, speciális szerkezetű gombaellenes szert foglal össze a 2.8. táblázat. Ezeket jórészt külsőleg alkalmazzák, egy részüket körömlakk formában is.

A flucitozin a csak gombákban előforduló citozin-deamináz enzim hatására 5-fluoruracillá alakul, ami foszforilálódás után a timidin bioszintézisét gátolja (236. oldal). Emberben ez az enzim hiányzik, ezért a szer belsőleg is használható.



2.31. ábra. Az ergoszterin bioszintézise és a különböző típusú antimikotikumok hatáspontjai



2.32. ábra. A gombák sejt falának és sejtmembránjának vázlatos felépítése. A glükán és mannán láncok a valóságban elágazásokat is tartalmaznak. A mannoproteinekben az elágazó mannán láncok N-acetilglükózamin közvetítésével kapcsolódnak a fehérjekomponenshez. A membránba ágyazott porinok felépítéséhez a gombák ergoszterinre van szükségük

Név	Szerkezet	Alkalmazás, hatás
Amorolfin HCl <i>Amorolfinum hydrochloricum</i> Loceryl [®] körömlakk, krém Neolaqoe [®] körömlakk		A dermatofitonok (<i>Trichophyton</i> , <i>Microsporium</i> és <i>Epidermophyton</i> törzsek), élesztő és penészgombák okozta köröm- és bőrmikózisok kezelésére alkalmas. Bőrgomba esetén 3-6 hét a kezelési idő, kézen lévő köröm gyógyulása 6 hónapig, lábköröm gyógyulása 12 hónapig is eltarthat.
Tolnaftát <i>Tolnaftatum</i> (Eu. Ph. 8) Chinofungin [®] spray, hintőpor Digifungin [®] hintőpor		Dermatofitonok és néhány <i>Aspergillus</i> -féleség okozta mikózisok helyi kezelésére használatos. A spray nyílt seben nem alkalmazható.
Ciklopirox-olamin <i>Ciclopirox olaminum</i> (Eu. Ph. 8) Batrafen [®] hintőpor, oldat, hüvelykrém, körömlakk, Kitionail [®] körömlakk		Gátolja a dermatofitonokat, valamint a <i>Candida</i> törzseket és más élesztőgombákat. Közepesen gátolja egyes Gram-pozitív és -negatív baktériumok szaporodását is. Csak külsőleg használható.
Flucitosin <i>Flucytosinum</i> (Eu. Ph. 8)		Szűkspektrumú gombaellenes szer érzékeny <i>Candida</i> és <i>Cryptococcus</i> törzsek ellen. Külsőleg és belsőleg is használható.

2.8. táblázat. Egyes szerkezetű antifungális anyagok

2.2 Antibiotikumok

Régóta ismeretes a mikroorganizmusok szimbiózisa és antagonizmusa. **Szimbiózis** a mikroorganizmusok azon tevékenysége, amikor a képződött anyagcseretermékek révén elősegítik egymás életműködését. Ennek ellentéte az **antagonizmus** (antibiózis), amikor egymás életműködésére gátlólag hatnak. Környezetükbe olyan anyagokat bocsátanak, amelyek más mikroorganizmusokra mérgezőek. Ezek az anyagok az antibiotikumok.

Bár a jelenséget már *L. Pasteur* és utána többen is észlelték, az antibiotikumkutatás A. FLEMING (1928) megfigyelése alapján indult el világszerte. FLEMING a londoni St. Mary kórház orvosa volt s munkája közben megfigyelte, hogy egy *Staphylococcus* agarlemez tenyésztetben a baktériumok elpusztultak, és a helyükön a levegőből odakerült penészgomba alkotott telepet. Feltételezte, hogy a penész termelt és bocsátott a környezetébe egy olyan anyagot, amely a baktériumokat szaporodásukban gátolta, illetve a sejteket feloldotta. A későbbiekben a penicillinnel kapott kitűnő klinikai eredmények folytán angol és amerikai kutatók állították elő a tiszta anyagot és még a II. világháború alatt kidolgozták a penicillin nagyüzemi előállítását. Az antibiotikumok korai felfedezésének, kutatásának nagy nevei közül megemlítendő még S. WAKSMAN (USA, Rutgers University, sztreptomycin, neomicin, stb.) is.

Az antibiotikumok definíciója

Az antibiotikum kifejezés H. M. WARD-tól (1899) származik. Szélesebb körű alkalmazása S. WAKSMAN (1944) munkássága alapján terjedt el: antibiotikumon olyan anyagot értünk, amelyet valamilyen mikroorganizmus termel és gátolni képes más mikroorganizmusok szaporodását, esetleg el is pusztítja azokat.

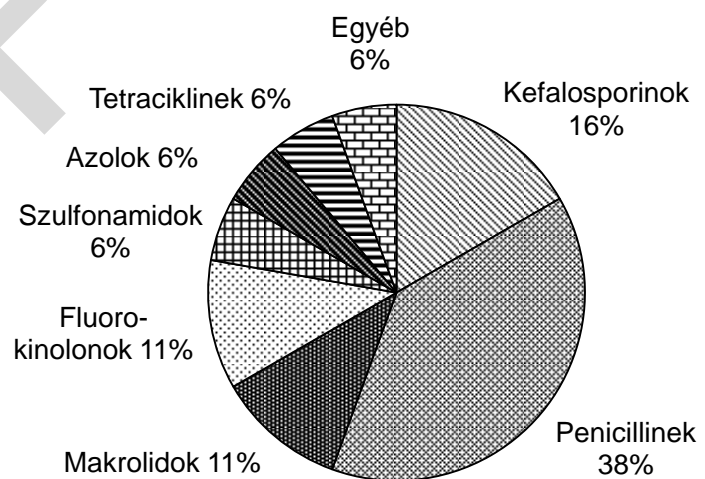
A fenti definíció azóta szélesebb értelmet nyert, mivel számos antibakteriális hatású anyagot állítottak elő magasabb rendű gombákból, növényekből, zuzmókból, algákból, mikroszkopikus állatkákból, állati szervekből, stb. A. L. BARON szerint antibiotikumnak tekintendő egy anyag, ha

- a) valamilyen organizmus aktív anyagcsereterméke (tekintet nélkül arra, hogy szintetikus előállítható vagy sem);
- b) gátolja más mikroorganizmusok szaporodását;
- c) alacsony koncentrációban hatásos;
- d) magasabbrendű növényekre vagy állatokra terápiás szinten nem vagy alig toxikus

Megjegyzendő azonban, hogy a „tumorelles antibiotikumok” sem illenek tökéletesen bele ebbe az osztályozásba, másrészt, mint korábban említettük, a gyakorlati felhasználásuk azonos az antibakteriális kemoterapeutikumokkal, sokszor együtt tárgyalják őket. A hivatalos szóhasználat egyre inkább antibiotikum néven említ minden olyan anyagot, amely a mikroorganizmusok okozta fertőzések leküzdésére szolgál, függetlenül azok eredetétől. A természetes antibiotikumok egy részét szintetikus (is) előállítják, másrésztüket félszintetikus. A félszintetikus (szemiszintetikus) jelző arra utal, hogy magát az alapvázat a mikroorganizmus állítja elő, s ezen végeznek kémiai módosításokat. Sok teljes szintézissel készült analóg is létezik. Az eredeti klasszikus szétválasztás így napjainkra teljesen összerosódott.

Az antibiotikumok megismerését a XX. század legnagyobb felfedezései között tartják számon s fontos szerepe volt P. EHRLICH *magic bullet* – mágikus puskagolyó elképzelésének megvalósulásában. Az antibiotikumok kutatása jelentős mértékben hozzájárult a biotechnológiai eljárások és a fermentációs ipar korszerűsödéséhez. Ennek köszönhetően napjainkig több, mint 10 ezer antibiotikumot izoláltak, melyből kb. 100 nyert gyógyászati alkalmazást. A világ gyógyszerforgalmában az antibiotikumok 25-30%-ot jelentenek, ami évente 100 milliárd dollárnál nagyobb értéket képvisel. Sajnos az antibiotikumok és kemoterapeutikumok túlzott és nem megfelelő használata is jelentősen hozzájárul ahhoz, hogy egyre

másra jelennek meg az eddigi gyógyszerekkel szembeni rezisztens, sőt multirezisztens baktérium törzsek. (A világ antibiotikum-termelésének csak kb. 10 %-a kerül humán felhasználásra.) A gyógyászatban alkalmazott fontosabb antibiotikumok illetve antibakteriális anyagok részarányát a mellékelt ábra szemlélteti, amely az



Forrás: IMS Health/Internet Drug Index, 2012

2.33. ábra

USÁ-ban a 200 leggyakrabban felírt gyógyszer közül az antibiotikumok és kemoterapeutikumok megoszlását mutatja 2012-es adatok alapján. (Megjegyzendő, hogy a kórházi ellátásban használt antibiotikumok megoszlása kissé eltérő)

Az antibiotikumok csoportosítása

A hatásspektrum szerinti osztályozás természetesen az antibakteriális anyagokéval. Használatos még egy nagyon általános hatásspektrum szerinti osztályozás is:

a) *Major (széles spektrumú) antibiotikumok*

Nagyhatásúak és a kórokozók igen széles spektrumára hatékonyak. Toxicitási viszonyaik olyanok, hogy a betegségek nagyon széles körében bátran és nagyobb mennyiségben is alkalmazhatók, mint például a penicillinek, tetraciklinek, stb.

b) *Minor (szűk spektrumú) antibiotikumok*

Kisszámú kórokozóra hatékonyak, némelyek előnytelen mellékhatással is rendelkezhetnek. Általában az előző csoport tagjai iránt rezisztenssé vált kórokozó törzsekkel szemben alkalmazzák őket, ezért csak pontos bakteriológiai diagnózist követően célszerű adni őket.

Külön kategóriát képeznek az immunrendszert befolyásoló és a tumornövekedést gátló antibiotikumok is, ezeket mi is a megfelelő helyeken tárgyaljuk. A hatásspektrum és hatásmód helye szerinti osztályozás természetesen itt is lehetséges és azonos az antibakteriális kemoterápeutikumokkal (2.4. ábra).

A humán terápiában gyakorlati alkalmazást nyert antibiotikumok kémiai szerkezetük figyelembevételével az alábbi csoportokba sorolhatók:

- 1) Peptid típusú antibiotikumok, valamint az aminosavakkal többé-kevésbé kapcsolatban álló kismolekulájú anyagok (pl. cikloszerin);
- 2) β -Laktám antibiotikumok (penicillinek, kefalosporinok, karbapenemek);
- 3) Aminoglikozidok (sztreptomycin, neomicin, kanamicin, stb.);
- 4) Linkózaminidinek (linkomicin, klindamicin);
- 5) Makrolid antibiotikumok
Nem polién makrolidok (eritromicin, klaritromicin, spiramicin, stb.);
Polién makrolidok (amfotericin, stb.);
Anza makrolidok (rifamicinek);
- 6) Tetracén (naftacén) vázas antibiotikumok (tetraciklinek, antraciklinek);
- 7) Egyéb szerkezetű antibiotikumok (kloramfenikol, fuzidinsav, stb.)

Ezek között vannak óriási, több száz vagy ezer tagot számláló családok (pl. makrolidok), és magányos vagy csak 2-3 rokonvegyületet tartalmazó kis csoportok (pl.

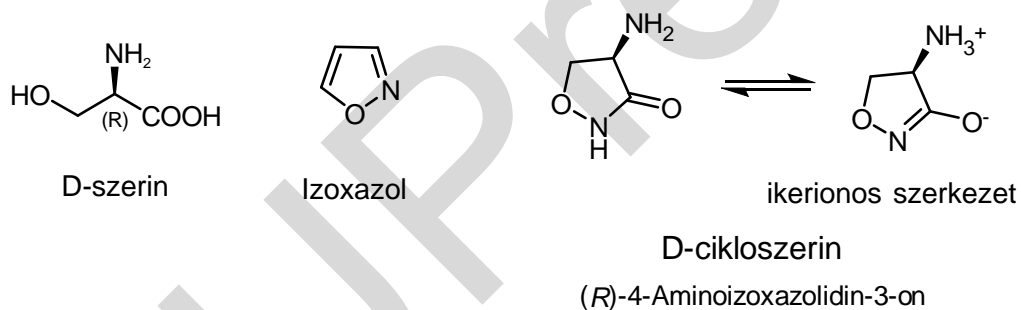
linkomicin, kloramfenikol). Ismét másoknál a néhány természetes származékot igen sok félszintetikus származékkal egészítették ki (pl. β -laktám antibiotikumok). Ritka kivétellektől eltekintve az antibiotikumok bioszintézise során mindig több-kevesebb, szerkezetükben és biológiai hatásukban nagyon hasonló vegyületek elegyei képződnek egy-két főkomponenssel és számos minor komponenssel. Ezeket betű és/vagy számjelzéssel különböztetik meg (példaként lásd bacitracin, 2.41. ábra) A komponenseket egyes esetekben szétválasztják, máskor nem, a gyógyszerkönyvi tisztasági vizsgálatok ezt minden esetben figyelembe veszik.

2.2.1 Aminosav- és peptid-típusú antibiotikumok

2.2.1.1 Egyszerű aminosav származékok

D-cikloszerin

Cycloserinum hydrogentartaricum



2.34. ábra

A cikloszerint eredetileg a *Streptomyces orchidaceus* anyagcseretermékeként fedezték fel 1955-ben. Az egyszerű izoxazolidon szerkezetű antibiotikum szerkezetét még ugyanabban az évben közölte KUEHL valamint HÍDY és munkatársai, s a szintézisére több ipari eljárást is kidolgoztak. Nevét onnan kapta, hogy felfogható a D-szerin amid ciklizált származékának is.

A cikloszerin *in vitro* számos Gram-pozitív és -negatív mikroorganizmusra hat, hatása azonban nem túl erős. A gyakorlatban egyedül a *Mycobacterium tuberculosis* szembeni hatását aknázzák ki. Önmagában nem, hanem kombinációban alkalmazzák rezisztens tbc esetén. Orálisan gyorsan felszívódik, a vesén keresztül ürül ki, szedésekor alkohol nem fogyasztható.

Erős CNS mellékhatásai miatt ma már csak nagyon indokolt esetben használják. Magyarországon jelenleg nincs forgalomban, azonban az extrém rezisztens tbc-vel fertőzött területeken ismét alkalmazzák.

A sejtfalszintézist annak korai fázisában blokkolja, a muopeptidekben előforduló D-ala-D-ala szintéziséhez szükséges alanin-racemáz enzimet gátolja (lásd a β -laktám antibiotikumoknál levő összefoglaló ábrát a 113. oldalon).

2.2.1.2 Peptidek, ciklopeptidek, lipo-, gliko- és depsiptidek

E vegyületek mindegyikére egy néhány aminosavból álló peptidlánc vagy makrogyűrű a jellemző. Egyesekhez kapcsolódhat még egy hosszabb-rövidebb zsírsavlánc is, amely általában a sejtmembránban való horgonyzást segíti elő (*lipopeptid*). Másokhoz egy vagy több szénhidrát rész is kapcsolódhat (*glikopeptidek*). Ha a ciklopeptidben az amidkötéseken kívül lakton (észterkötés) is előfordul, akkor ezeket *depsiptideknek* nevezik. Ezek a szerkezeti elemek kombinálódhatnak is.

A peptid antibiotikumokat felépítő aminosavak igen gyakran nem a szokásos fehérjékben előforduló L-aminosavak közül kerülnek ki. D-aminosavak, szokatlan oldal-láncú aminosavak gyakori komponensek, néha β -aminosavak is előfordulhatnak. Ennek oka az is, hogy egyesek nem a riboszómában szintetizálódnak. Mivel mint a peptidek általában, erősen hidrofil tulajdonságúak és a savas és bázikus csoportok miatt részben ionizáltak is, a gasztrointesztinális traktusból nem szívódnak fel, így *per os* legfeljebb gyomor- és bélfertőtlenítőként használhatók. A szokatlan aminosavak miatt ellenállnak az emésztőenzimeknek is. *Par enterálisan* viszont egyesek toxicitásuk miatt nem használhatók.

A gyakorlatban használt peptid antibiotikumokat a 2.9. táblázat foglalja össze.

Gramicidin

(*Gramicidinum*, Eu. Ph. 8)

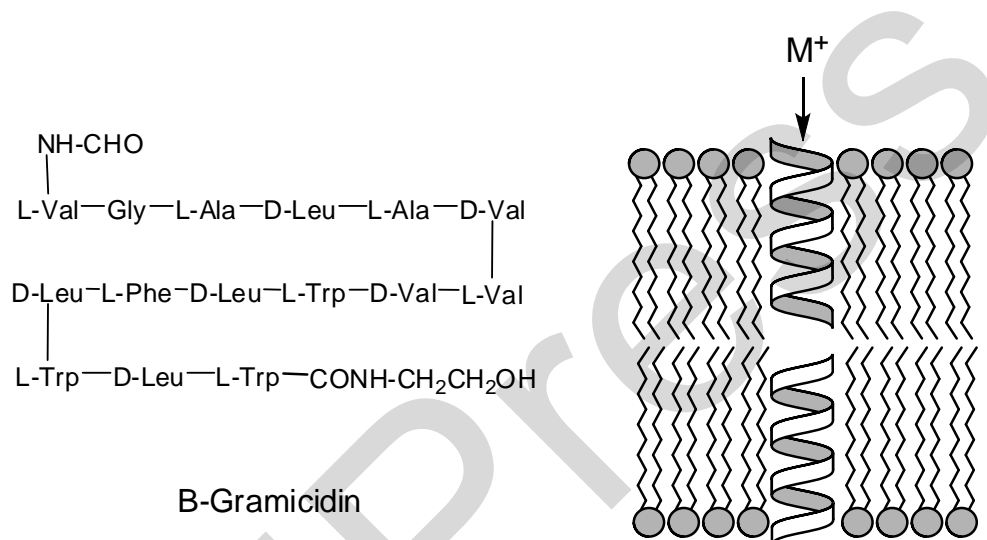
A gramicidin a legelső antibiotikumok közé tartozik, 1939-ben izolálta az amerikai R. DUBOS a tirocidinnel való keverékét *Bacillus brevis*-ből. A gramicidin több, 15 aminosavból álló igen hasonló peptid keveréke. A gyógyászatban a B-gramicidint alkalmazzák. Gyakorlatilag nem szívódik fel, parenterálisan viszont nem adható,

Név	Szerkezet	Hatásmód és hely	Mire hat	Felhasználás módja, helye
Gramicidin	peptid	csatornaképző ionofor	Gram-pozitív	külsőleg
Fuzafungin	ciklodepsipeptid	ionofor	Gram-pozitív, néhány anaerob és gomba	külsőleg, légutak.
Daptomicin	lipociklodepsipeptid	csatornaképző ionofor	Gram-pozitív	belsőleg
Tirocidin	ciklopeptid	membránkárosítás	Főleg Gram-pozitív, néhány Gram-negatív	külsőleg, garat
Polimixin	lipociklopeptid	membránkárosítás	Gram-negatív	külsőleg, GI
Bacitracin	ciklopeptid	sejtfalszintézis gátlás	Gram-pozitív	külsőleg
Kaszpofungin Anidulafungin Mikafungin	ciklopeptid	sejtfalszintézis gátlás	Gomba	belsőleg
Kapreomicin	ciklopeptid	fehérjesszintézis gátlás	<i>Mycobacterium</i> sp.	belsőleg
Kinopristin + Dalfoprisztin	ciklodepsipeptid	fehérjesszintézis gátlás	MRSA és VRE Gram-pozitív	belsőleg
Ramoplanin	glikolipociklodepsipeptid	sejtfalszintézis gátlás	<i>Clostridium difficile</i>	külsőleg, GI
Vankomicin Teikoplanin Telavancin Dalbavancin	gliko(lipo)peptid	sejtfalszintézis gátlás	MRSA Gram-pozitív	belsőleg

2.9. táblázat. Humán felhasználású peptidantibiotikumok összefoglaló

mert hemolízist okoz. Ezért csak lokális felhasználásra szánt készítményekben használható. Elsősorban Gram-pozitív baktériumokra hat, így általában kombinálják egy másik kiegészítő antibiotikummal.

A gramicidin hatásmódját tekintve az ún. csatornaképző ionofor antibiotikumok közé tartozik. (Ionofornak nevezik azokat az anyagokat, amelyek lehetővé teszik az ionok áthatolását a sejteket burkoló lipid kettősrétegen.) Mint a fenti ábrán látható, a sejtmembránba beépülve csatornákat alakít ki, amelyeken az ionok, elsősorban a K^+ és Na^+ szabadon áramolhatnak, s ezáltal a sejt ioneqyensúlyát végzetesen felborítja.



2.35. ábra. A gramicidin szerkezete és csatornaformálása a sejtmembránban

Fuzafungin

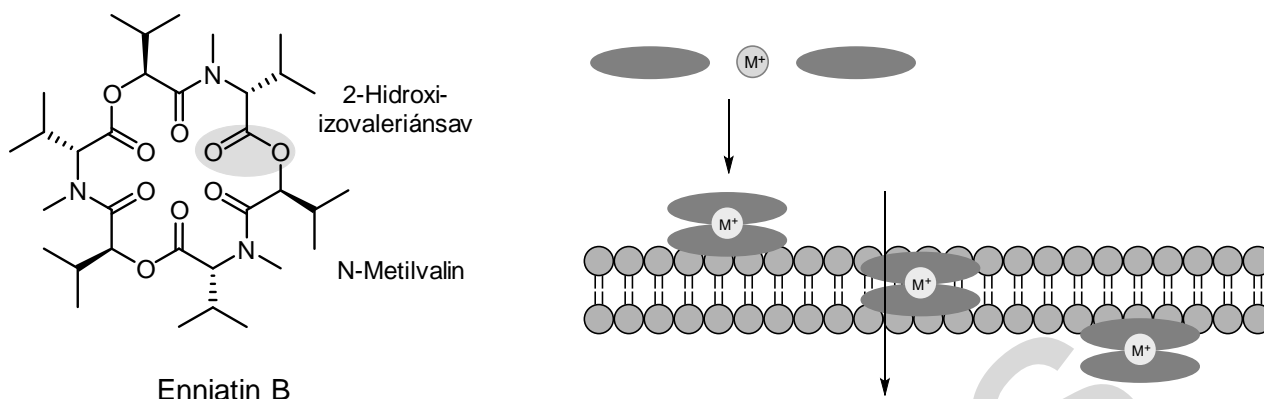
(*Fusafunginum*)

Bioparox[®] inhalációs oldat.

Egy másik típusú ionofor antibiotikumot, az enniatint még 1947-ben izolálta egy *Fusarium* fajból PLATTNER és NAGER. Hamar kiderült, hogy az enniatin több igen hasonló ciklopepszipeptid elegye, a szerkezetüket véglegesen SEMJAKIN, OVCSINNYIKOV és munkatársai állapították meg 1965-ben. Mivel a gabonák *Fusarium* fertőzése eléggé általános, gabonában, sőt a kenyérben is kimutatható ppm nagyságrendben.

A hat egységből álló gyűrűs molekula hidrofil belseje képes az alkáli fémionokkal, főleg a káliummal szendvicsszerű kelátokat képezni (hasonlóan a szerves kémiából ismert koronaéterekhez). A kelát külső oldala az alkil oldalláncok (*i*-propil, *i*-butil vagy *s*-butil) miatt lipofil, ezért képes áthatolni a kettős foszfolipid membránokon,

látszólag tehát megnöveli a membrán permeabilitását a fémionok számára és ezzel felborítja a sejt ionegyensúlyát.



2.36. ábra. Az ionofor enniatin B szerkezete és fémkomplexének áthatolása a sejtmembránon

A kereskedelmi fuzafungin több enniatin variáns elegye. Főleg Gram-pozitív baktériumok és egyes anaerob törzsek ellen jó, de hatásos *Candia albicans* és *Mycoplasma pneumoniae* ellen is. Enyhe gyulladáscsökkentő hatással is rendelkezik

Daptomicin

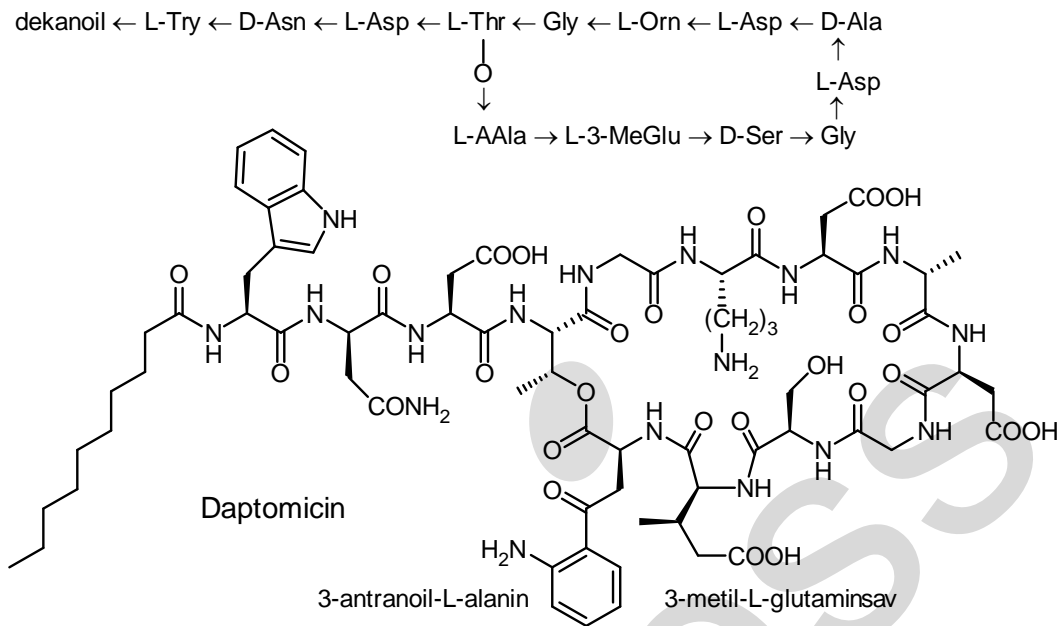
(*Daptomycinum*)

Cubicin[®]

Az 1980-as évek elején az Eli Lilly cég kutató egy *Streptomyces roseosporus* tenyészetből izolálták az A21978C új lipopeptidcsaládot, amelynek tagjai csupán az acilező zsírsav csoportban különböztek egymástól. 1987-ben DEBONO és mtsai a zsírsavlánc szisztematikus módosítása során úgy találták, hogy a legjobb biológiai hatással a dekanoil származék rendelkezik, ez kapta a továbbiakban a daptomicin nevet. A zsírsavlánc nélküli amino alapvegyület biológiailag inaktív. A daptomicin végül 2003-ban került forgalomba *Cubicin*[®] néven (2.37. ábra)

Hatása alapján a legelfogadottabb nézet szerint ioncsatornaképző depolarizáló anyag közé tartozik. Az antibiotikum molekulák a zsírsav láncukkal a Gram-pozitív baktériumok sejtmembránjába kötődnek, asszociátumokat képeznek (ehhez Ca²⁺-ra van szükségük) és csatornát nyitva a membránon szabad utat biztosítanak a kálium

ionoknak. Újabban kimutatták, hogy a membrán károsításával egyúttal a sejtfalat építő enzimek működését is megzavarja,



2.37. ábra

A daptomicin csak a Gram-pozitív baktériumokra hat. Rezisztens *Staphylo-* és *Streptococcusok* (MRSA), *Enterococcus* (VRE) törzsek okozta súlyos bőr és lágyrész fertőzésekben, bakterémiában alkalmazzák. Szérum felezési ideje hosszú (kb. 8 óra) ezért napi egyszeri injekció vagy infúzió elegendő.

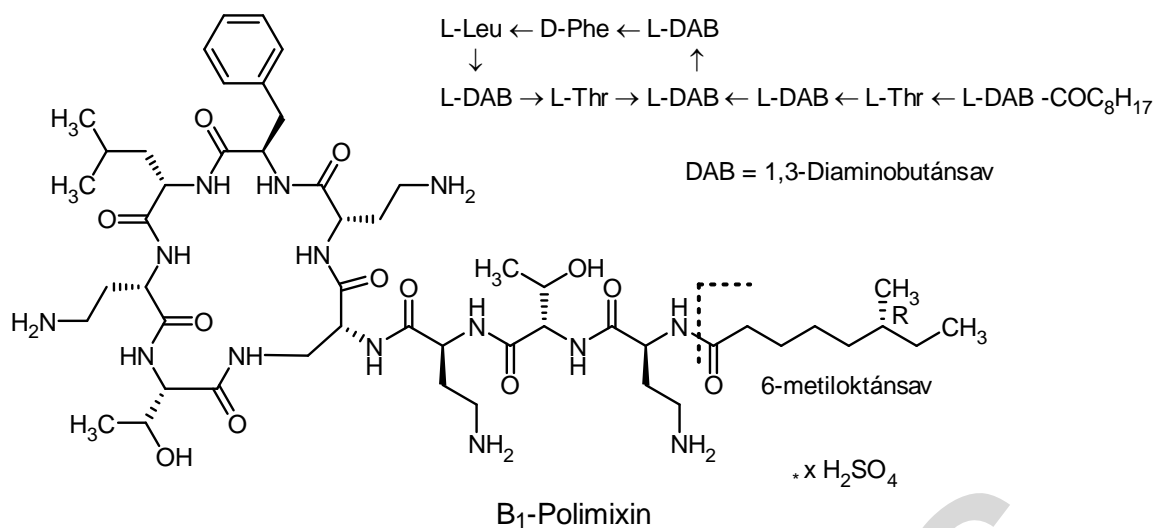
Tiroidin

(*Tyrothricinum*, Eu. Ph. 8)

Dorithricin[®], Tyrosur[®]

A tirocidin tulajdonképpen 9 nagyon hasonló peptid keveréke, ebből 4 nyíltláncú gramicidin analóg, 5 pedig ciklikus dekapeptid. Felfedezése szintén a francia R. DUBOS nevéhez fűződik. Hatását szintén a Gram-pozitív baktériumok sejtmembránjának megzavarásán keresztül fejti ki, azonban a hatás pontos módja nem ismeretes.

Toxikus, ezért parenterálisan nem alkalmazható. Mivel rosszul szívódik fel, jól használható viszont égési sebek, fekélyek kezelésére (*Tyrosur*[®] gél) és torokfájással, nyelési nehézségekkel járó száj-garat fertőzések kezelésére (benzokainnal és benzalkónium kloriddal kombinálva *Dorithricin*[®] bukkális tabletta).



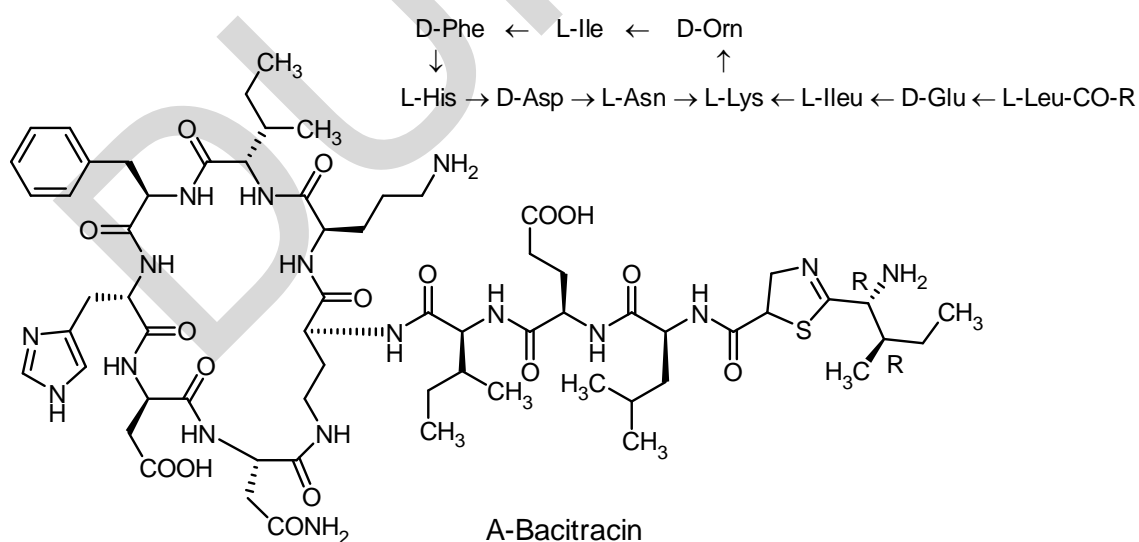
2.39. ábra

Bacitracin

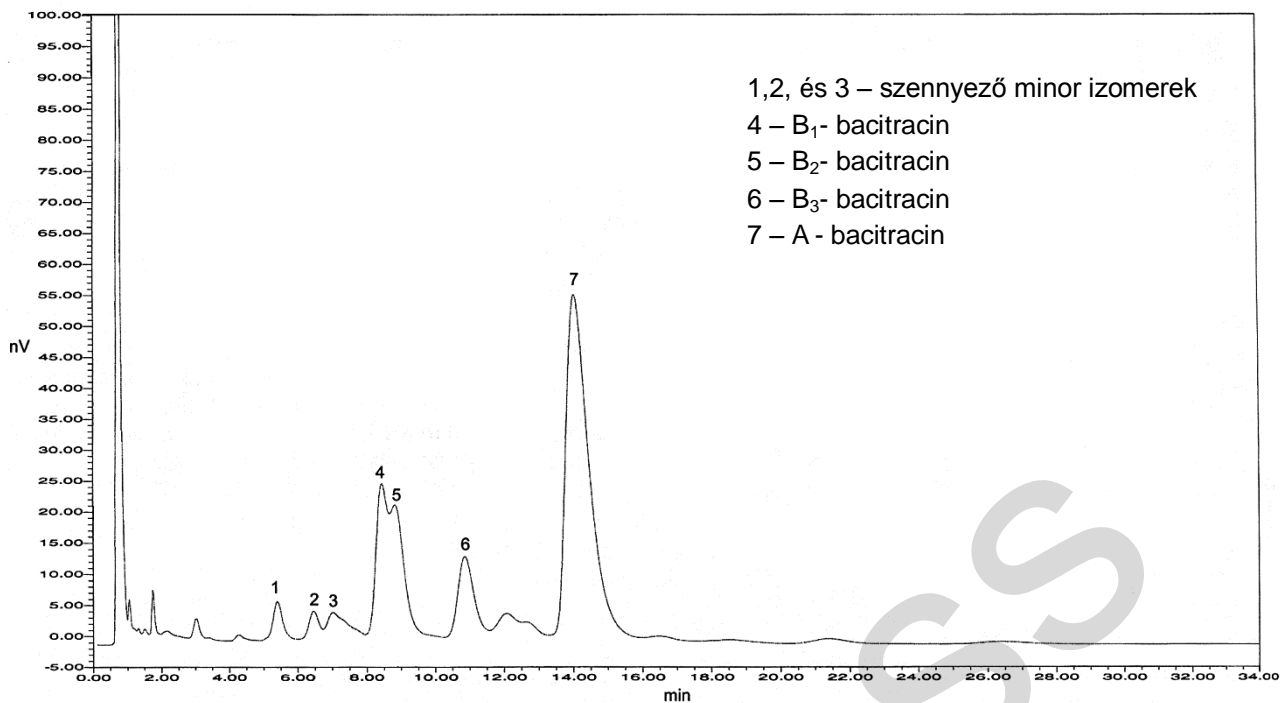
(*Bacitracinum*, Eu. Ph. 8)

Baneocin[®]

Az 1945-ben felfedezett, *Bacillus subtilis* vagy *B. licheniformis* által termelt antibiotikumkomplex fő komponense a ciklopeptid A-bacitracin. Lúgos oldatban gyorsan inaktiválódik. Érdekes, hogy hatásához Zn²⁺ ionra is szükség van, ezért sokszor cinkkomplexe formájában kerül forgalomba (*bacitracinum zincum*).



2.40. ábra



2.41. ábra. A bacitracin fordított fázisú rendszerben UV detektálással, az Eu. Ph. szerint felvett folyadékromatogramja (A kiadó engedélyével reprodukálva)

A 2.41. ábra mutatja a bacitracin elegy folyadékromatogramját, amely egyúttal tipikus példája a legtöbb peptid antibiotikumnak A 7-tel jelölt főkomponens (A-bacitracin) mennyisége legalább 40%, a 4+5+6+7 komponensek összege legalább 70%. A 4. csúcs előtt eluálódó csúcsok összege (1+2+3) max. 20% lehet.

A bacitracin elsősorban Gram-pozitív baktériumokra hat. A tápcsatornából gyakorlatilag nem szívódik fel, főleg lokális készítményekben alkalmazzák, *Staphylococcusok* és *Streptococcusok* okozta pirogén bőr és szemfertőzésekben, stb. Gyakran kombinálják egyéb antibiotikumokkal, például a *Baneocin*[®] neomicint is tartalmaz a Gram-negatív hatás kiegészítése végett.

A bacitracin a baktériumok sejtfalszintézisét gátolja, mégpedig a glikopeptid alap-egységeknek az undekaprenol-foszfát hordozóról történő leválását akadályozza (lásd a 113. oldalon levő ábrát).

**Kaszpofungin
acetát**

(*Caspofungini
acetat*)

Cancidas[®] infúzió

Anidulafungin

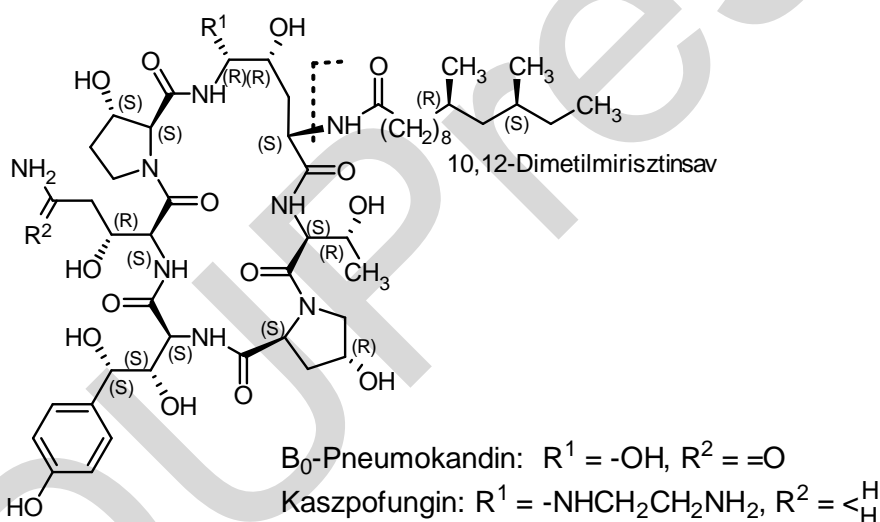
Ecalta[®] infúzió

Mikafungin

Mycamine[®]

infúzió

Új, mindössze néhány éve forgalomba került lipociklopeptid típusú félszintetikus antibiotikum, amely az ún. echinokandinok családjába tartoznak. E család első tagját, a B-echinokandint 1974-ben izolálták egy *Aspergillus nidulans* fajtából, amelynek kísérleteztek ugyan a származékaival, azonban vesetoxicitása miatt nem került forgalomba. 1992-ben SCHWARTZ és munkatársai a *Glarya lozyensis*-ből izolálták a hasonló B₀-pneumokandint, ennek félszintetikus módosításával született a kaszpofungin. A vegyület egy szokatlan aminosavakból felépülő bázikus ciklohexapeptid, amelyhez még egy dimetilmirisztoil oldallánc is csatlakozik.



2.42. ábra

A kaszpofungin (Cancidas[®] infúzió) súlyos, főleg immunhiányos, legyengült állapotban fellépő invazív kandidiózis vagy aszpergillózis kezelésére javasolt, amikor egyéb antifungális szerek nem hatnak vagy a beteg szervezete nem tűri őket. Nagyon hasonló szerkezetileg és hatástanilag az anidulafungin és mikafungin (Mycamine[®] infúzió)

Hatástanilag eltér a már régen ismert és a gombák sejtmembránját támadó polién makrolid antibiotikumoktól (149. oldal). A kaszpofungin gátolja a gombák sejtfa-lyának egyik esszenciális poliszaccharid komponensének, az 1,3-glukánoknak a szintézisét (2.32. ábra), nem-kompetitív inhibitora a β-1,3-D-glukán-szintáz enzimkomplexnek.

Mivel ez az enzim nem fordul elő a magasabb rendű állatokban, a kaszpfungin toxicitása nagyon alacsony, eltekintve az intravénás infúziót kísérő mellékhatásokat.

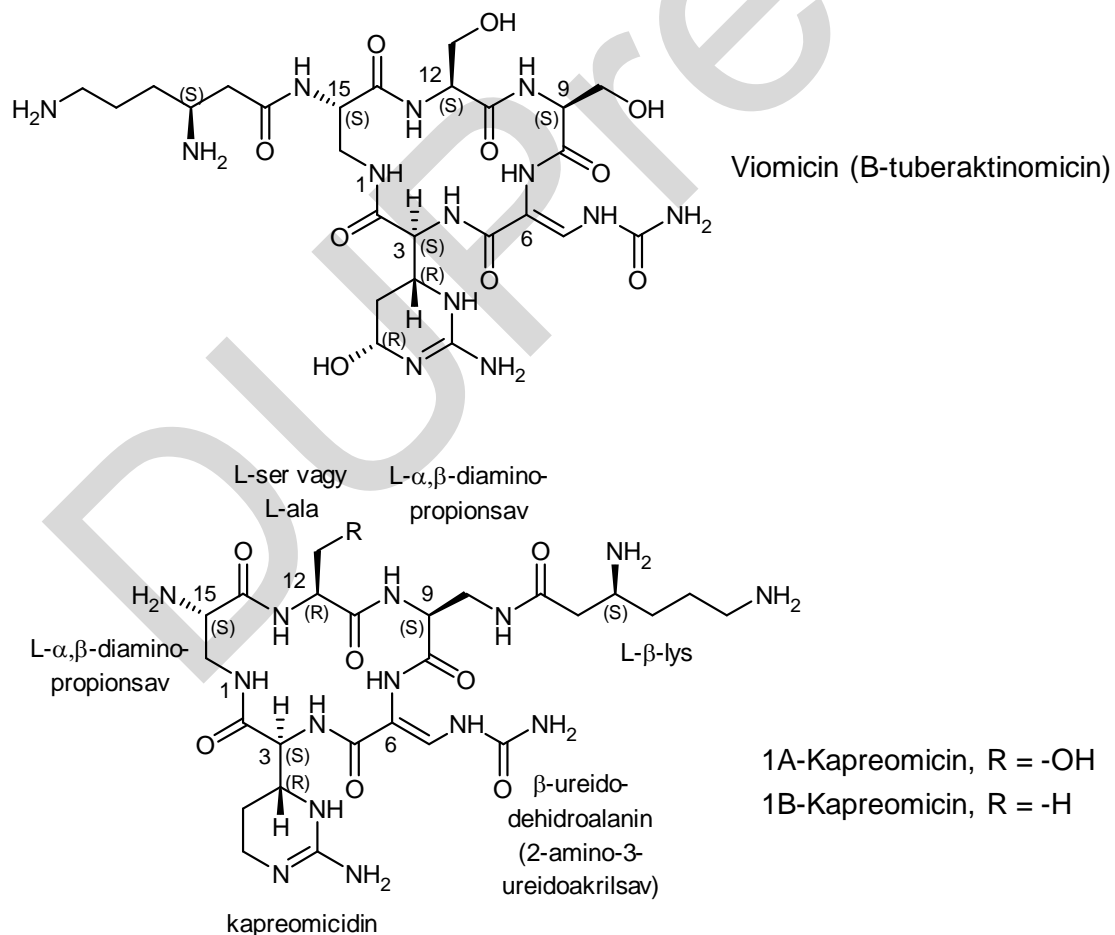
Kapreomicin

(*Capreomycinum*)

Capastat[®] infúzió

1953-ban szabadalmaztatott a Ciba gyógyszergyár egy 5+1 aminosavból álló ciklopeptidet, a viomicint, majd 1960-ban HERR és munkatársai írták le a kapreomicint. Mindkettő az ún. tuberaktinomicin családba tartozó székspektrumú antibiotikum: a legtöbb mikróbára csak közepes-gyengén hatnak, azonban kiváló a mikobaktérium-ellenes hatásuk. A viomicint sztreptomycinre rezisztens tbc esetén használták, mára azonban kiszorult a gyakorlatból főleg toxicitása miatt.

A kapreomicin négy anyag keveréke, az 1A- és 1B-kapreomicin a két fő komponens, míg a két minor komponensből (2A és 2B) hiányzik az L-β-lizin oldallánc.



2.43. ábra

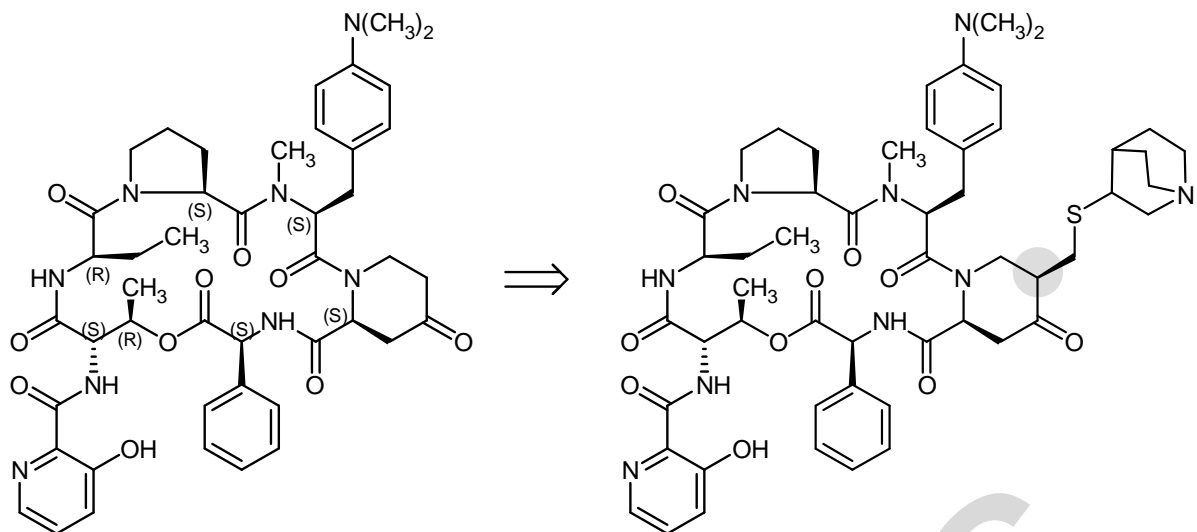
Az aminosavak egy kivételével szokatlanok, például a telítetlen β -ureidodehidroalaninnak elnevezett aminoakrilsav származék, vagy a gyűrűs kapromicidin. Ez utóbbi a bioszintézis során arginin oxidatív ciklizációjával képződik. A kapreomicint vízben jól oldódó szulfátja formájában forgalmazzák (*Capastat*[®] infúzió) kizárólag a multirezisztens tbc (MDR-TB) elleni felhasználásra. Önmagában nem, csak kombinációban használják. Mivel hatásmódja és hatásmechanizmusa is igen hasonló az aminoglikozidokéhoz (pl. keresztrezisztencia kanamicinnel), ezért gyakran helytelenül az aminoglikozidokhoz sorolják be.

Kinoprisztin és Dalfoprisztin
(*Quinopristinum, dalfopristinum*)
Synercid[®] infúzió

Több *Streptomyces* faj termel egy már több, mint 40 éve ismert antibiotikumkeveréket, amelynek a párhuzamos felfedezések miatt több neve is van: virginiamicin, prisztinamicin és sztreptogramin. A prisztinamicin két, kémiaiilag erősen különböző antibakteriális anyag keveréke, ezeket A és B-vel vagy I és II-vel jelölik (2.44. ábra). Elsősorban Gram-pozitív baktériumokra hat. A két komponens egymás hatását szinergista módon erősíti, a fehérjeszintézist gátolják: a riboszómák 50S egységén belül a 23S riboszomális RNS-hez kötődve gátolják a transzlációt. Humán célokra korábban az antibiotikumkeveréket csak Franciaországban és Algériában használták, viszont állati takarmányokban adalékanyagként mind Amerikában, mind Európában elterjedt volt virginiamicin néven.

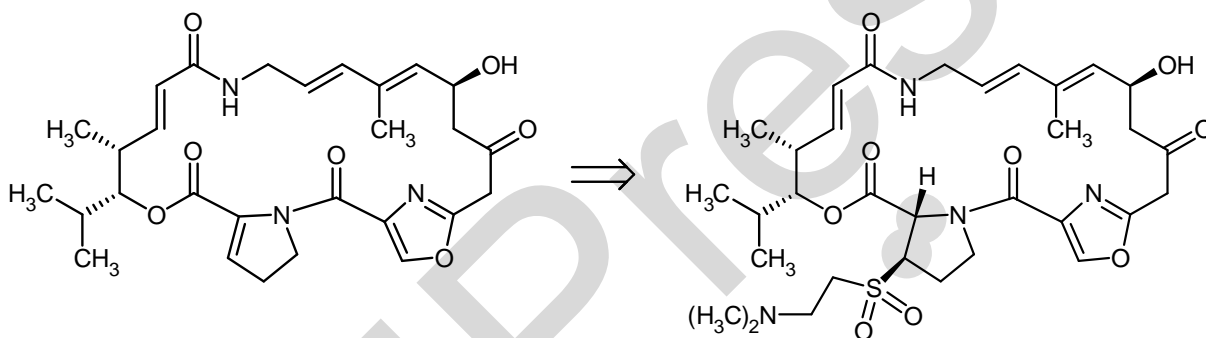
Az I-prisztinamicin ciklikus depszipeptid, míg a IIA-komponens váza inkább a poliketidekhez tartozik és egyszerre makrolakton és makrolaktám.

1999-ben került forgalomba e kettős antibiotikum félszintetikus származéka, a kvinoprisztin és dalfoprisztin kombinációja. Gram-pozitív kórokozók ellen hatásos és használatát csak akkor javasolják, ha más antibiotikum hatástalan, így elsősorban multirezisztens Gram-pozitív baktériumok, valamint a vankomicin rezisztens *Enterococcus faecium* okozta fertőzések ellen.



I-Prisztinamicin
(B-sztreptogramin)

Kinoprisztin



IIA-Prisztinamicin
(A-sztreptogramin,
M1-virginiamicin)

Dalfoprisztin

2.44. ábra

Vankomicin HCl
(*Vancomycini hydrochloridum*, Eu. Ph. 8)
Vancocyn[®]

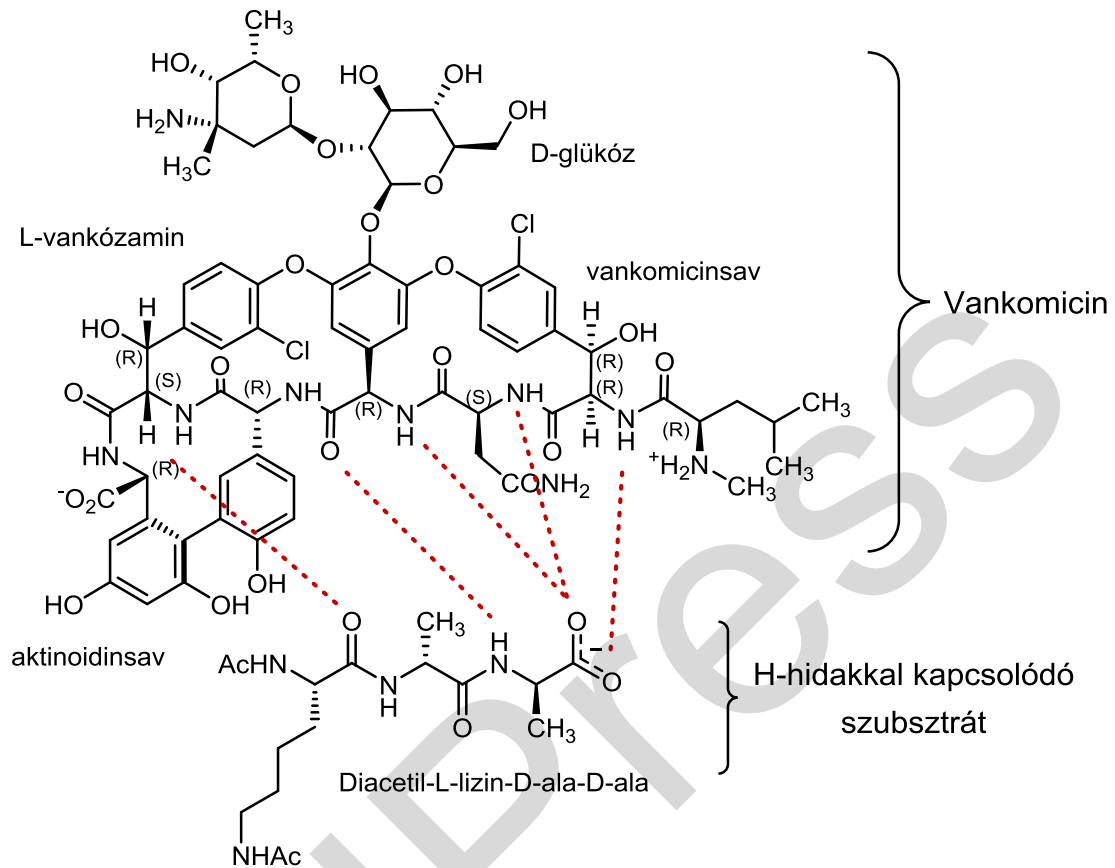
Teikoplanin
(*Teikoplaninum*
Eu. Ph. 8)
Targocid[®]

Telavancin HCl
Vibativ[®]

Dalbavancin
Dalvance[®]

A vankomicin az antibakteriális hatású glikopeptid antibiotikumok első képviselője. Az Eli Lilly cég kutatói izolálták (1956) a Mississippi folyó iszapjában talált *Streptomyces orientalis* fermentfolyadékából. Szerkezetét D. H. WILLIAMS cambridge-i csoportja kémiai lebontásokkal és röntgendiffrakciós mérésekkel igazolta (1978). A vankomicint és a többi hasonló glikopeptidet 7 szokatlan aminosav alkotja,

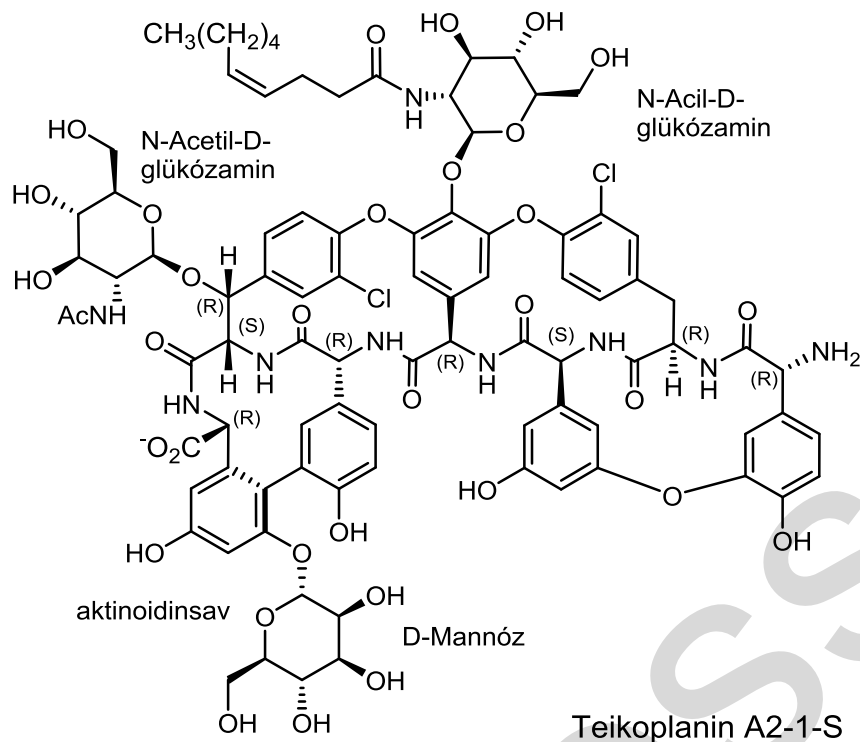
ezek aromás gyűrűi közvetlenül vagy éterkötéssel is kapcsolódnak egymáshoz, és klóratomot is tartalmazhatnak. Az aromás hidroxicsoporthoz különféle szénhidrátok is kapcsolódnak.



2.45. ábra. A vankomicin szerkezete. Az ábra egyúttal megmutatja, hogy hol kapcsolódik a vankomicin molekula hidrogénhíd kötésekkel a peptidoglikán monomer D-alanin-D-alanin végéhez.

A vankomicin szűk spektrumú, elsősorban *Staphylococcus*-ellenes baktericid hatású antibiotikum (*Vancocyn*[®] injekció). A meticillin-rezisztens törzsek (MRSA) okozta fertőzések növekedése miatt kemoterápiás jelentősége megnőtt. Sajnos idővel megjelentek a vankomicin rezisztens *Enterococcus* törzsek (VRE). Ez a rezisztencia plazmid-kódolt, így könnyen átadódik más Gram-pozitív törzseknek is. A vankomicin Gram-negatív baktériumok ellen nem hat, mivel nem tud áthatolni a vastag külső membránon. Mellékhatásai: allergiás reakció, bőrpirosodás.

Igen hasonló a több komponensből álló glikopeptid antibiotikum, a teikoplanin (2.46. ábra), amelyet az *Actinoplanes teichomycetus* törzs termel. Az egyes komponensek a glükózaminhoz csatlakozó zsírsav komponensben különböznek. Európában a klinikai gyakorlatba 1988-ban vezették be.



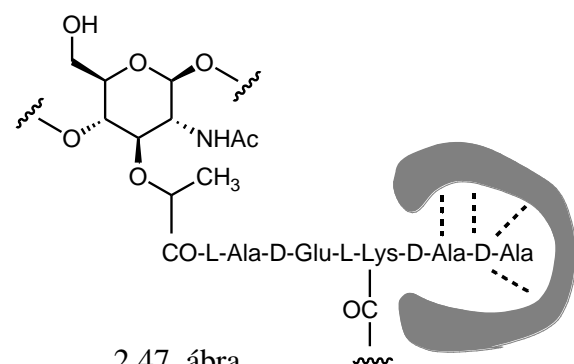
2.46. ábra

Enterococcus ellen aktívabb, *Str. epidermitis* és *Str. haemolyticus* törzsekkel szemben viszont kevésbé hatásos, mint a vankomicin. Ugyancsak hat egyes vankomicin-rezisztens törzsek ellen is. Hosszú felezési idejű (40-70 óra), és jól kötődik (90-95%) a szérumfehérjékhez (*Targocid*[®] injekció).

A kilencvenes évektől mind nagyobb számban felbukkanó vankomicin rezisztens MRSA és VRE törzsek többnyire más antibiotikumokra is rezisztensek. Ezek ellen hatnak az újonnan kifejlesztett félszintetikus származékok, a *telavancin*, *dalbavancin* és a még nem engedélyezett *oritavancin*. A telavancin 2009 óta használatos MRSA okozta bőrfertőzések és bakteriális eredetű nozokomiális pneumonia ellen. A dalbavancin 2014 óta engedélyezett MRSA és MRSE törzsek okozta súlyos bőrfertőzések esetén.

Hatásmechanizmus:

Elsőként NIETO és PERKINS (1971) tételezte fel, hogy a vankomicin és a rokon antibiotikumok a baktériumok sejtfalának bioszintézise folyamán a peptidoglikán N-acil-D-alanil-D-alanin egységéhez kötődve fejt ki hatását. Mint az ábrán is vázlatosan látható, a



2.47. ábra

kehely alakú aglikon rész körbefogja és öt hidrogénhiddal megköti a peptidoglikán alapegység C-terminális D-ala-D-ala részét. Ezáltal sem a karboxipeptidáz, sem a transzglykoláz enzim nem tudja feladatát elvégezni és kialakítani a keresztkötésekkel ellátott peptidoglikánt (lásd a sejtfal szintézis ábráját a β -laktám antibiotikumoknál a 113. oldalon).

* * *

Egyéb peptid antibiotikumok

Egy 16 aminosavból, egy zsírsav oldalláncból és egy diszacharidból álló glikolipodepsziptid a *ramoplanin*. CAVALLIERI és mtsai izolálták 1984-ben egy *Actinoplanes* törzsből. Gram-pozitív baktériumokra hatásos, köztük MRSA és VRE törzsekre is. A sejtfal szintézisét gátolja. Csak külsőleg használható, illetve előrehaladott engedélyezési státuszban van a GI traktus *Clostridium difficile* fertőzései ellen.

Röviden említsük meg néhány, egészen más felhasználási területet nyert peptid antibiotikumot.

A vankomicin családba tartozó *risztocetint* amerikai kutatók (Abbott Lab.) az *Amicolaptosis orientalis* törzsből, míg szovjet kutatók a *risztomicint* a *Proactinomyces fructiferi* mélykultúras tenyészetéből izolálták. A két antibiotikum azonosságát ill. szerkezeti felépítését SZTARICSKAI és munkatársai (1980) igazolták. HOWARD és FIRKIN ismerte fel (1971), hogy az egészségesekkel szemben a vérzékenység egy speciális esetében (Von Willebrand-kór) a betegek trombocitáit a risztocetin nem aggregálja. A rutinszerűen alkalmazott aggregálószer (ADP, adrenalin, kollagén) mellett az A-*risztocetint* diagnosztikumként alkalmazzák a Von Willebrand-kór gyors kimutatására (*AggRecetin*[®]). Ez a betegség örökletes, így kimutatása elsődleges fontosságú, különösen a műtéti beavatkozások előtt.

A szintén glikopeptid, de citotoxikus hatású bleomicint a tumorellenes anyagok között tárgyaljuk (263. oldal)

Az 1972-ben felfedezett 11 aminosavból felépülő ciklopeptid, az *A-ciklosporin* gyenge antifungális hatással rendelkezik. 1976-ban fedezték fel a limfocitákra kifejtett specifikus toxicitását és azóta is fontos immunszuppresszív anyag a szervtranszplantációk és egyes autoimmunbetegségek kezelése terén.

2.2.2 β -Laktám antibiotikumok

Miként korábban az antibakteriális anyagok használatát, megoszlását bemutató diagramból is láthattuk, a β -laktám antibiotikumok pályafutása 60 év után is töretlen és a használt antibakteriális gyógyszereknek kb. 55-60%-a közülük kerül ki.

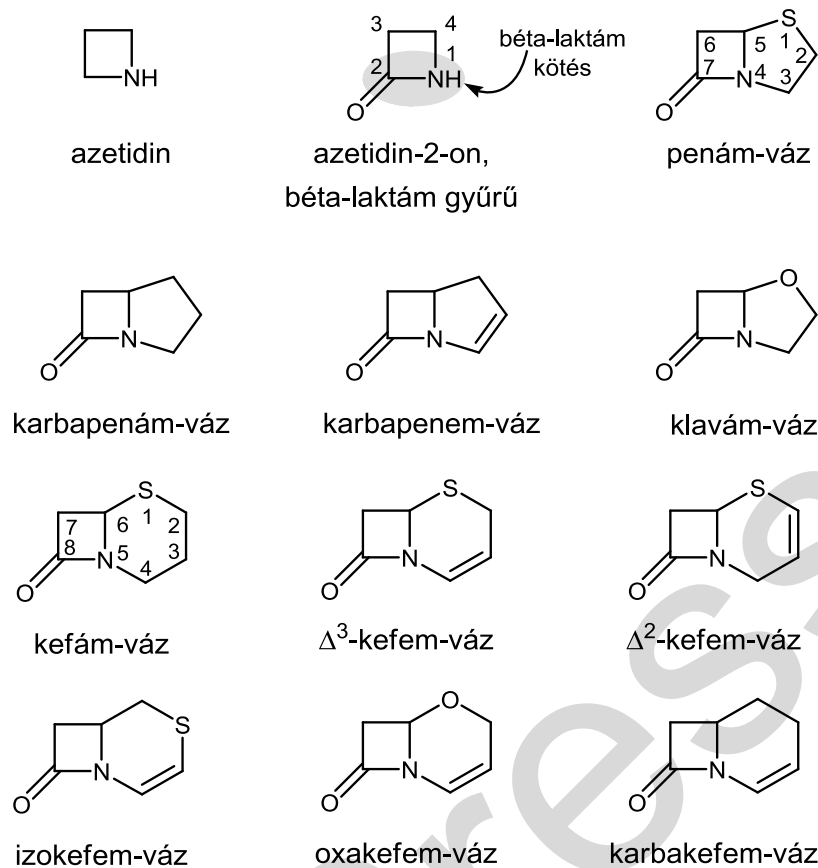
FLEMING 1928-as korábban már említett felfedezését követően a penicillin izolálására tett kezdeti kísérletek eredménytelenek voltak. FLEMING a penészt folyékony táptalajra átoltva elkészítette annak tiszta tenyészetét, majd sejtmentes tiszta szűrletét, amit sikeresen alkalmazott súlyos szemfertőzések gyógyítására. Az oldat hatóanyagát penicillinnek nevezte el, mivel a penészgombát a már ismert *Penicillium notatum*-mal azonosították. A savra, lúgra, hőre nagyon érzékeny penicillin izolálásával FLOREY és CHAIN 1938-ban Oxfordban kezdett foglalkozni, majd ROBINSON és ABRAHAM közreműködésével 1941-ben sikerült először klinikai célra is előállítani. A 40-es évek elején Oxfordban és az USA-ban párhuzamosan folyó izolációs és szerkezetmeghatározási munkák eredményei titkosítva voltak, s csak a II. világháború után jelent meg összesítve a *The Chemistry of Penicillin* c. könyvben. 1943-ban Oxfordban ABRAHAM és CHAIN a benzilpenicillint, Amerikában a Squibb Institute-ban WINTERSTERNER és MCPHILLAMY a 2-pentenil-penicillint állította elő kristályos formában.* A β -laktám szerkezetet először ABRAHAM és CHAIN javasolta 1943-ban, majd HODGKIN és LOW igazolta röntgenkristallográfiával. CHAIN, FLOREY és FLEMING 1945-ben megosztva kapták az orvosi és fiziológiai Nobel díjat a penicillin felfedezésért.

Szerkezet, nevezéktan

A β -laktám antibiotikumok az aza-ciklobután (azetidín) illetve az aza-ciklobután-2-on (2-azetidín) származékainak tekintendők. Ez utóbbit egyszerűen csak β -laktám gyűrűnek nevezzük, amely különböző heterociklusokkal lehet még kondenzálva, így a penicillinek esetén tiazolidinnel, míg a kefalosporinoknál 2,3-dihidrotiazinnal (2.47. ábra).

A szabályos IUPAC nomenklatura mellett e biciklusos rendszereknek meggyökerezett triviális neveik is vannak és a SHEEHAN (1953) és MORIN (1962) által javasolt egyszerűbb nem hivatalos elnevezési és számozási módot ma is gyakran használják. A számozás a kénatomtól indul ki és a β -laktám karbonilnál fejeződik be. Ezt az elvet alkalmazzuk, ha a kénatomot más atommal (O, N, CH₂) helyettesítjük, vagy más pozícióba helyezzük át.

* Az oxfordi történetről bővebben lásd: <http://www.path.ox.ac.uk/about-us/discovery-penicillin>. A β -laktám antibiotikumokról nagyon részletesen: http://web.unideb.hu/~tgunda/blaktam_rev/betalakt.htm

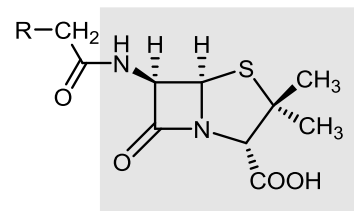


2.48. ábra. A β -laktám vázas antibiotikumok alapvázai

2.2.2.1 Természetes penicillinek

A természetes vagy bioszintetikus penicillineket biotechnológiai úton, mélykultúras tenyésztésben, fermentációval állítják elő.

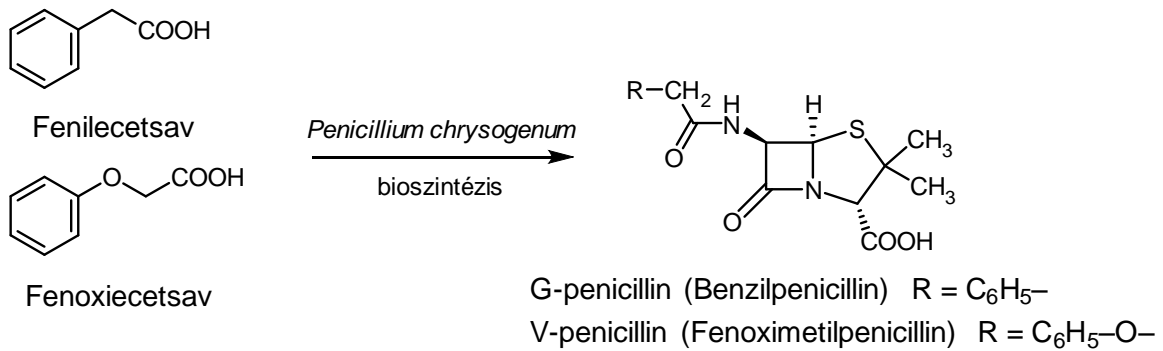
A penicillinek közös vázát 6-amino-penicillánsavnak (6-APS, 6-APA) nevezzük, és ennek az aminocsoportját különböző szerkezetű savak acilezik. Amikor még nem ismerték a penicillinekben lévő oldalláncok ($R-CH_2-CO-$) jellegét, akkor ezeket egymástól F-, G-, V-, X-, stb. betűkkel különböztették meg, ma ezek közül már csak a G- és V-penicillin (benzil- illetve fenoximetilpenicillin) elnevezéseket használjuk.



2.49. ábra. A penicillinek alapvegyülete, a 6-amino-penicillánsav

A *Penicillium chrysogenum* táptalajához adagolt karbon-savakkal befolyásolni lehet a bioszintézis irányát, illetve fokozni az antibiotikumtermelés hozamát. Ezeket az anyagokat prekursor savaknak nevezzük. A gomba ezeket változatlanul beépíti a molekulába. Ilyen módon azonban csak az $R-CH_2-CO-$ apoláros acilcsoportok illetve

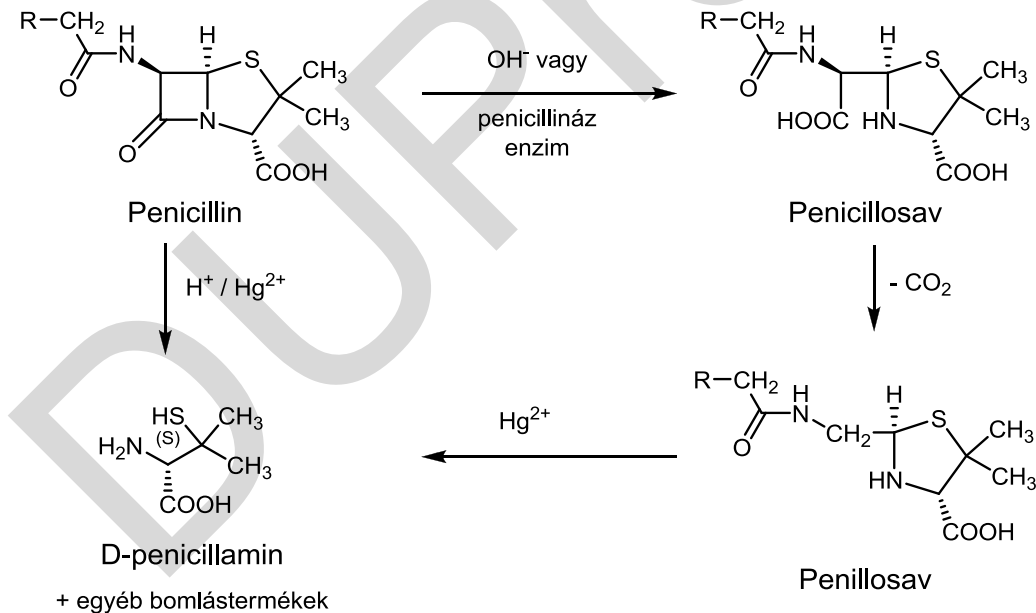
a megfelelő savak építhetők be, melyek maximum fenolos hidroxicsoportot tartalmazhatnak. Manapság a G-penicillint és a V-penicillint állítják így elő.



2.50. ábra. A természetes penicillinek előállítására prekursor sav felhasználásával

Kémiai tulajdonságok

A penicillinek savas karakterű vegyületek, így szerves és szervetlen bázisokkal stabil, jól kristályosodó sókat képeznek. A feszült β-laktám gyűrűs szerkezet meglehetősen nagy reaktivitást mutat a különféle savakkal, lúgokkal, szerves nukleo-



2.51. ábra. A penicillin legalapvetőbb bomlásreakciói

filekkel, fémsókkal, stb. szemben, s az idők folyamán igen nagy mennyiségű tapasztalat halmozódott fel a kémiai és biológiai tulajdonságok értelmezéséhez. Miként a fenti ábrán látható, a β-laktám gyűrű felnyílása vizes közegben könnyen bekövetkezik akár enyhe lúgok, akár a bakteriális β-laktamáz enzim hatására és ez a penicillinek (és az összes többi β-laktám antibiotikum) hatásvesztését eredményezi (2.51.

ábra). Ugyancsak a biológiai hatás elvesztésével jár a penicillinek kénatomjának oxidációja szulfoxiddá vagy szulfonná, a karboxilcsoport átalakítása vagy a három aszimmetria centrum valamelyikénél a konfiguráció változása. Nehézfém ionok jelenlétében is változatos lebomlási reakciók mennek végbe, ezek közül a Hg-ionok hatására keletkező D-penicillamin jelentős.

Analitika

A penicillinek tartalmi meghatározására sok analitikai módszert kidolgoztak (jodometria, merkurimetria, stb.). Mivel a meghatározás során a molekulák több párhuzamos reakcióban elbomlanak, ezért az összefolyamat sokszor nem sztöchiometrikusnak tűnik. Emiatt is a meghatározások nagyon precíz körülményeket kívántak. Ma már a folyadékkromatográfiás meghatározás a hivatalos.

Természetes penicillinek alkalmazása

A ma még használt anyagokat a 2.10. táblázat tartalmazza. A „klasszikus” penicillinek hatóanyagtartalmát régebben nemzetközileg megállapított egységekben (NE, IU) fejezték ki. Eszerint pl. 1 mg G-penicillin kálium-só = 1598 NE. Ez egyes gyártóknál még ma is használatban van, azonban az új félszintetikus származékok esetén a gyógyszer antibiotikum tartalmát ma már mindenütt mg-ban adják meg.

A benzilpenicillint *per os* készítményként ma már nem alkalmazzák, mivel savérzékenysége miatt a gyomorban nagy része elbomlik. A vízben rosszul oldódó prokain és benzatin (dibenzil-etiléndiamin) sója ún. depo készítmény, i.m. adagolva lassan szívódik fel és elnyújtott hatást eredményez.

A nagyfokú rezisztencia miatt csak akkor alkalmazható, amikor a törzs bizonyítottan érzékeny penicillinre. Egyes kórokozók rezisztenciája azonban nem jelentős, így alkalmazása ma is javasolt szifilisz, skarlát, egyes *Treponema* fertőzéseknel, Lyme kór esetén, stb.. Mivel oldatban a penicillin gyorsan bomlik, az elkészített injekciós oldat nem tárolható, azonnal fel kell használni.

A fenoximetilpenicillin a gyomorsav hatásával szemben sokkal ellenállóbb, mint a benzilpenicillin, ezért tablettás kiszerezésben is forgalmazzák. Hatásspektruma hasonló a benzilpenicillinhez. Nem rezisztens *Streptococcus* törzsek okozta bőr (orbánc) és légúti fertőzések ellen használatos, valamint skarlát, reumás láz, Lyme kór ellen főként megelőzési céllal.

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Benzilpenicillin (G-penicillin) K-só <i>Benzylpenicillinum kalicum</i> (Eu. Ph. 7) Penicillin injekció		Penicillinre érzékeny <i>Streptococcusok</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>Lyme borelliosis</i> , antrax, endokarditisz, stb.
Benzilpenicillin prokain só <i>Benzylpenicillinum procainum</i> (Eu. Ph. 7) Promptcillin® szuszp. injekció		
Benzilpenicillin benzatin só <i>Benzylpenicillin benzathinum</i> (Eu. Ph. 7)	$C_6H_5CH_2NH_2^+CH_2CH_2NH_2^+CH_2C_6H_5$	
Fenoximetilpenicillin (V-penicillin) K-só <i>Phenoxymethylpenicillinum kalicum</i> (Eu. Ph. 7) Oспен® filmtabletta és szuszpenzió		Penicillinre érzékeny fül-orr-gégészeti főleg <i>Streptococcus</i> fertőzések

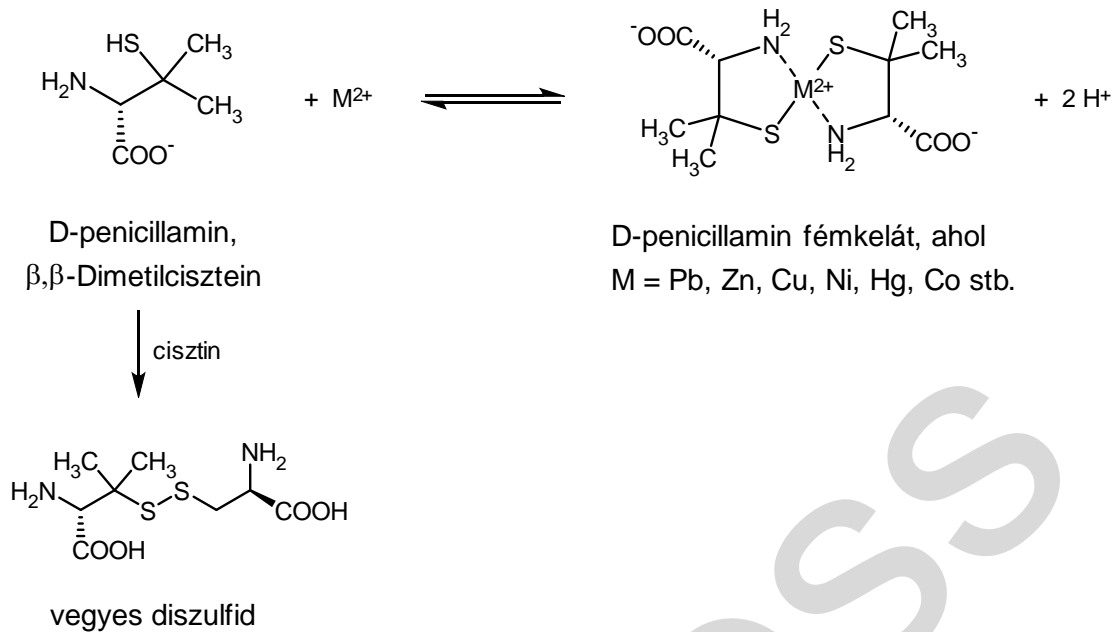
2.10. táblázat. A gyakorlatban használt természetes penicillinek és sóik

Noha a penicillinek nem toxikus vegyületek, nem ritka a penicillinérzékenység, amely súlyos allergiás reakciókat (bőrkiütés, asztma, láz, stb.), sőt halálos kimenetelű anafilaxiás sokkot is kiválthat. A penicillinallergiában szenvedő betegek mind a természetes, mind a félszintetikus készítmények iránt túlérzékenyek. Ezért ilyen esetben más antibiotikum terápiára kell áttérni.

Penicillamin

Bár nem antibakteriális hatású, itt említjük meg a penicillinek lebontásával nyerhető aminosav, a D-penicillamin gyógyászati alkalmazását. A penicillamin tiol- és aminocsoportján (néha a karboxilcsoportján) keresztül kétértékű fémekkel igen stabil fémkomplexeket, kelátokat képez (2.52. ábra). Ezúton eltávolítható a különböző fémionok feleslege a szervezetből, e célból főleg ólom-mérgezésnél alkalmazzák. A penicillammal különösen jelentős sikereket értek el a Wilson-kór kezelésében, amikor a szervezet nem képes elegendő cöruoplazmint szintetizálni és a felszívódott réz nem ürül ki s idült mérgezést idéz elő. Ezenkívül a D-penicillamint az urológiában a rosszul oldódó, a húgyutakban kicsapódó cisztines vesekövek oldására is alkalmazzák: a penicillamin a cisztinnel kicserélődési reakcióba lépve egy vízben jobban oldódó vegyes diszulfid keletkezik.

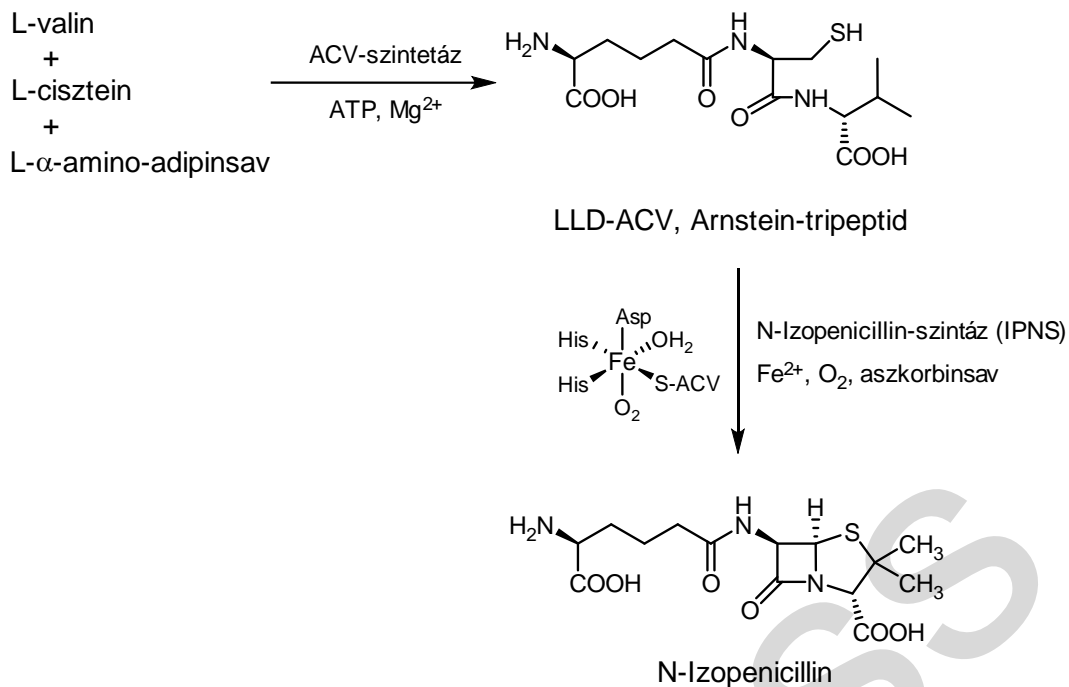
Újabban a penicillamint reumatoid artritisz kezelésére is alkalmazzák. A penicillamin alkalmazása ellenjavallt terhesség és szoptatás, valamint veseelégtelenség esetén.



2.52. ábra. A penicillamin kelátképzése és reakciója cisztinnel

Bioszintézis:

Aránylag hamar sikerült izolálni a penicillint közvetlenül megelőző prekuzort, az úgynevezett Arnstein-tripeptidet, amely L-valinból, L-ciszteiből és L-α-amino-adipinsavból szintetizálódik, egyúttal a valin konfigurációja is megváltozik (2.53. ábra). Sokáig vita tárgya volt azonban, hogy a penicillinek bioszintézise során a β-laktám gyűrű vagy a tiazolidin gyűrű záródik-e először, sok biomimetikus szintézissel próbálták mindkét véleményt bizonyítani. Ezt végül BALDWIN és munkatársai tisztázták hosszas munkával a 90-es évek közepére. Kiderült, hogy a kettős gyűrűrendszert egyazon enzim alakítja ki, egy vastartalmú oxidáz enzim, az izopenicillin N szintáz (IPNS). Az enzim működéséhez Fe²⁺, O₂ és aszkorbinsav szükséges. A képződött N-izopenicillin további lépésekkel alakul a fermentációs folyamat végtermékévé: vagy a prekuzor savtól is függő megfelelő penicillinné, vagy egy gyűrűbővüléssel (a deacetoxi C-kefalosporin szintetáz (DAOCS) enzim hatására) a kefalosporinok irányába. Az enzimkomplexek pontos szerkezetét Uppsalában HAJDÚ és csoportja (1997) határozta meg.



2.53. ábra. A penicillin bioszintézisének kulcslépései

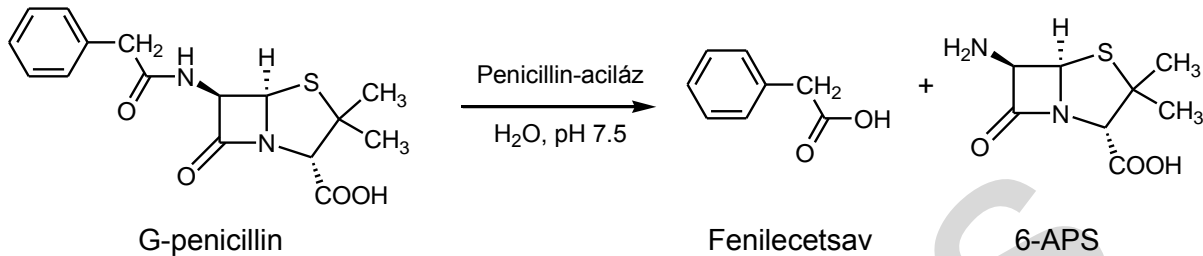
2.2.2.2 Fél szintetikus penicillinek, 6-amino-penicillánsav

A baktériumok rezisztenciájának kifejlődése miatt a természetes penicillinek terápiás alkalmazhatósága egyre inkább korlátozódik. Amíg 1941-ben a *Staphylococcus* törzseknek a kórházakban csak 1%-a, 1946-ban 14%-a, addig napjainkban több mint 95%-a rezisztens a „klasszikus” penicillinekre.

A természetes penicillinek hátrányait (viszonylag szűk hatásspektrum, penicillináz érzékenység, egyeseknél savérzékenység) a fél szintetikus penicillinek segítségével sikerült enyhíteni. A sok tízezer előállított fél szintetikus penicillinből az évek során körülbelül 20-30 darab nyert gyakorlati felhasználást, a β -laktamáz gátló kombinációk megjelenése után számuk tovább apadt, viszont ezek jelentős százalékát fedik le az antibiotikumpiacnak.

6-Amino-pencillánsav (6-APS)

A 6-amino-penicillánsavat először KATO (1953) mutatta ki a gomba prekurzormentes fermentlevében, majd BACHELOR és munkatársai izolálták (1959). A hatvanas években több ipari eljárás is született a G-penicillin oldalláncának enzimatiskus úton történő előállítására. A penicillin-aciláz enzim termelésére számos mikroorganizmus



2.54. ábra

képes (*Escherichia*, *Bordatella*, *Pseudomonas*, stb.). Bár az enzim közvetlenül is felhasználható, napjainkban a korszerű technológiák cellulóz-triacetát szálra rögzített vízdoldhatatlan enzimet alkalmaznak, amellyel a G-penicillin 80-90%-os hatásokkal konvertálható 6-APS-vá.

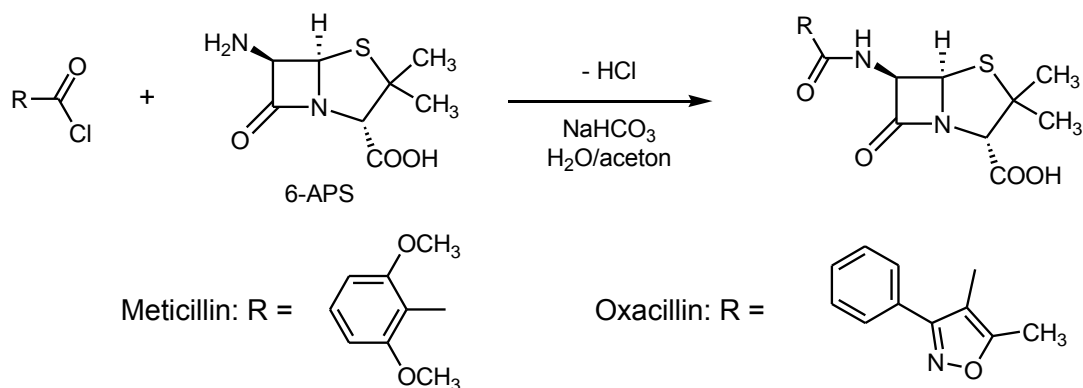
A penicillin oldallánc eltávolítása kémiai úton is elvégezhető, ez azonban a molekula érzékenysége miatt hidegen végzett, precíz technológiát igényel. Bármelyik eljárást is alkalmazzák, a gazdaságosság alapvető feltétele, hogy olcsó természetes penicillin álljon rendelkezésre.

6-Amino-penicillánsav acilezése, félszintetikus penicillinek előállítása

A félszintetikus penicillinek előállítására azok a peptidkötés kialakítására szolgáló módszerek alkalmasak, amelyek figyelembe veszik az érzékeny penicillin váz sajátosságait.

A) A savkloridos módszer az egyik legegyszerűbb és legrégebbi módszer, ezzel állították elő először a meticillint és oxacillint (DOYLE és munkatársai, 1962, 2.55. ábra)

B) A másik gyakran alkalmazott módszer a vegyes-anhidrides eljárás. Ezt az utat követték a D- α -amino-benzilpenicillin (ampicillin) előállításánál (2.56. ábra). Az aminocsoportot az acilezés előtt acetecetészterrel kondenzálva ún. Dane-só formájában védik, ami utólag sav hatására könnyen távozik.



2.55. ábra. Félszintetikus penicillinek előállítása savkloriddal történő acilezéssel

C) Az ún. ureido penicillinekben az ampicillin aminocsoportját foszgénnel izocianáttá konvertálják, majd ezt egy heterociklikus aminnal reagáltatják. Így készül pl. a piperacillin (2.57. ábra).

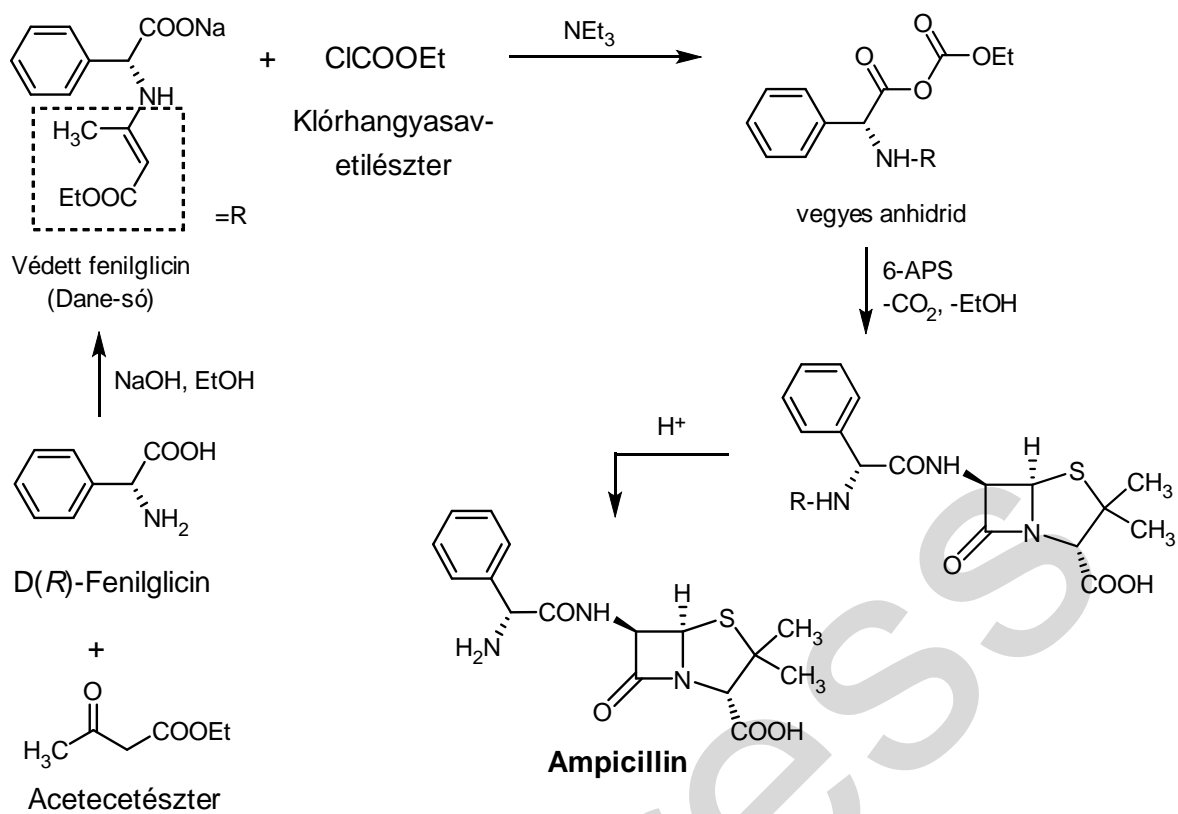
Hatás, alkalmazás

A korábbi évtizedekben a meticillin és oxacillin (2.11. táblázat) ellenállt a *Staphylococcus* és a Gram-pozitív baktériumok többsége által termelt penicillináz (β -laktamáz) enzimnek, azonban idővel sajnos ezek iránt is kialakult a kórokozók rezisztenciája.

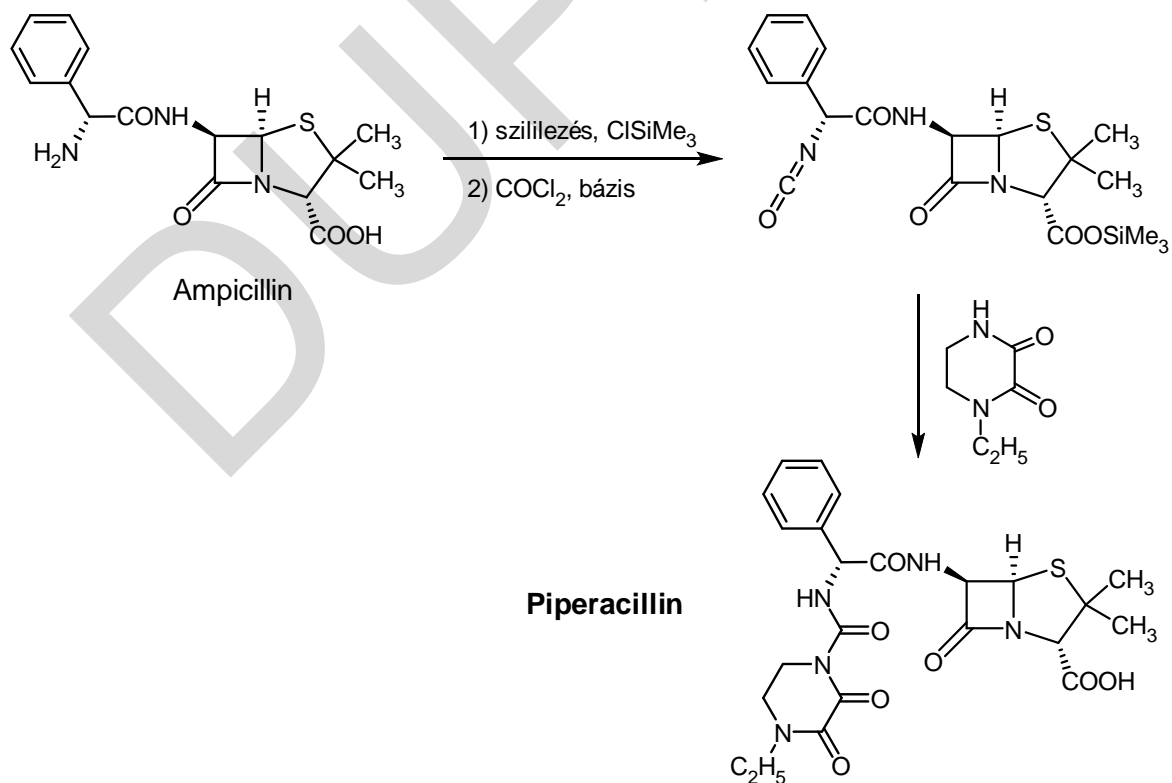
Az aminocsoport bevezetése a penicillinek oldalláncába jelentős antibakteriális spektrumszélesedést eredményezett, főleg a Gram-negatív törzsek irányába (*E. coli*, *P. mirabilis*, *Haemophilus*, *Salmonella* és *Shigella* törzsek).

Ezek a vegyületek savállóak és *per os* is szedhetők. Főleg felső légúti és húgyúti fertőzések kezelésére alkalmasak. A szerkezet-hatás összefüggések elemzése szerint a D-(R) konfigurációjú oldallánc a hatásosabb. Az aromás gyűrűhöz *para*-helyzetű hidroxicsoprotot adva (amoxicillin) az antibakteriális spektrum nem sokat változik, viszont jelentősen javulnak a vegyület farmakodinamikai tulajdonságai: míg az ampicillinnek kb. 40%-a szívódik fel a gyomor-bél traktusból, addig az amoxicillinnél ez 70%, s ez jóval magasabb szérumszintet eredményez (hasonlóan a következőkben tárgyalt bacampicillinhez és aktív észterekhez, 89. oldal)

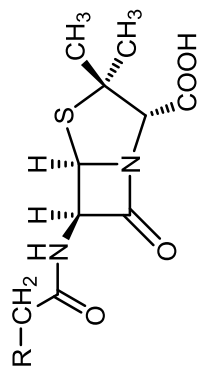
Az ampicillin hiányossága, hogy antibakteriális hatásuk nem terjed ki a Gram-negatív kórokozók mindegyikére. Az α -helyzetű aminocsoport karboxil- vagy szulfocsoporttal történő cseréje ezt a problémát kiküszöbölte. A karbenicillint a *Staphylo-*



2.56. ábra. Az ampicillin előállítása vegyes-anhidrid módszerrel

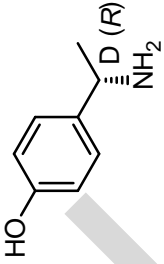
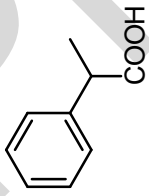
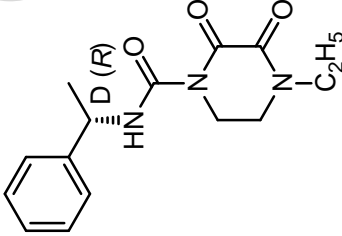


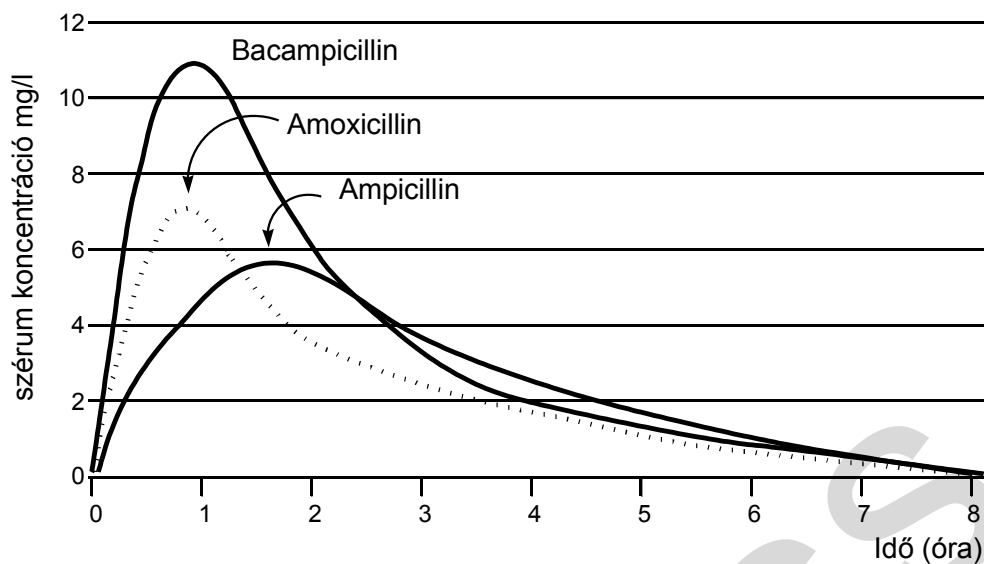
2.57. ábra. A piperacillin előállítása izocianáton keresztül



2.11. táblázat. Néhány fontosabb felszintetikus penicillin

Név	Oldallánc (R)	Alkalmazás, hatás
Meticillin Na-só <i>Methicillinum natricum</i>		Parenterális, nem saválló, β -laktamáz ellenálló. Gram-pozitív baktériumtörzsekre hatásos. Napjainkra meticillin- és multirezisztens <i>Staphylococcus</i> törzsek is kifejlődtek (MRSA).
Oxacillin Na-só $R^1 = H$ $R^2 = H$ <i>Oxacillinum natricum</i> (Eu. Ph. 8)		Orális, saválló, β -laktamáz ellenállóak. Gram-pozitív törzsek ellen hatásosak, <i>Enterococcus</i> okra nem hatnak.
Cloxacillin Na-só $R^1 = Cl$ $R^2 = H$ <i>Cloxacillinum natricum</i> (Eu. Ph. 8)		A β -laktamáz gátló kombinációk megjelenése után visszaszorultak.
Dicloxacillin Na-só $R^1 = Cl$ $R^2 = Cl$ <i>Dicloxacillinum natricum</i> (Eu. Ph. 8)		Parenterális és orális, β -laktamáz érzékeny. Spektruma Gram-negatív irányban kiterjesztett. Légúti és gasztrointesztinális fertőzések kezeléséhez érzékeny kórokozók esetén.
Flucloxacillin Na-só $R^1 = F$ $R^2 = Cl$ <i>Flucloxacillinum natricum</i> (Eu. Ph. 8)		
Ampicillin trihidrát <i>Ampicillinum trihydricum</i> (Eu. Ph. 8) Semicillin [®] kapszula Standacillin [®] injekció Unasyn [®] injekció komponense		

Név	Oldallánc (R)	Alkalmazás, hatás
<p>Amoxicillin trihidrát <i>Amoxicillinum trihydr.</i> (Eu. Ph. 8) Amoxillin, Duomox[®], Co-Amoxi[®] tableta, szuszpenzió; klavulánsavval kombinálva: Augmentin[®], Aktül[®], Xivulan[®], Curam[®], Oxamoran[®], Forcid[®] tabl.,</p>		<p>Igen hasonló az ampicillinhez, jobb farmakodinamikai tulajdonságokkal. <i>Per os</i> elég napi kétszeri adagolás. Klavulánsavval kombinálva hatása kiterjed a rezisztens törzsek ellen is.</p>
<p>Karbenicillin Na-só <i>Carbenillinum natrium</i></p>		<p>Parenterális, a <i>Staphylococcus</i> laktamáz bontja, de ellenáll <i>Proteus</i> és <i>Pseudomonas</i> laktamáznak. Jó Gram-negatív hatás, főleg <i>Pseudomonas</i> törzsek ellen.</p>
<p>Piperacillin <i>Piperacillinum</i> (Eu.Ph. 8) Tazocin[®], Zytobact[®] inj. tazobaktámmal kombinálva</p>		<p>Széles spektrumú, parenterális ureido-penicillin, jó <i>Pseudomonas</i>-ellenes hatással. Jól eloszlik a szervezetben, magas epekoncentráció. Húgyúti, nőgyógyászati, csont, ízületi stb. fertőzésekben javasolt. Laktamázgátlóval kombinálva kiterjesztett hatás.</p>



2.58. ábra. Az ampicillin, amoxicillin és bacampicillin szérumszintjének időbeli változása

coccus penicillináz enzim elbontja, de a *Proteus* és *Pseudomonas* törzseknek ellenáll. Az aminocsoportból heterociklusos ureidet kialakítva ($R-NH_2 \rightarrow R-NH-CO-N(H)-$ het) szintén jelentősen fokozódik az egyes Gram-negatív és főleg a *Pseudomonas* törzsek elleni hatás. E csoport legértékesebb tagja a piperacillin.

2.2.2.3 Penicillin aktívészterek

A penicillinek egyszerű (alkil- és aralkil) észterei *in vitro* és *in vivo* gyakorlatilag hatástalanok, ezért csak a kémiai átalakítások szempontjából van jelentőségük. Egyes észtereket azonban *in vivo* körülmények között a makroszervezetek aspecifikus acetilészteráz enzimjei képesek hidrolizálni és ezáltal ismét aktívvá tenni a molekulát.

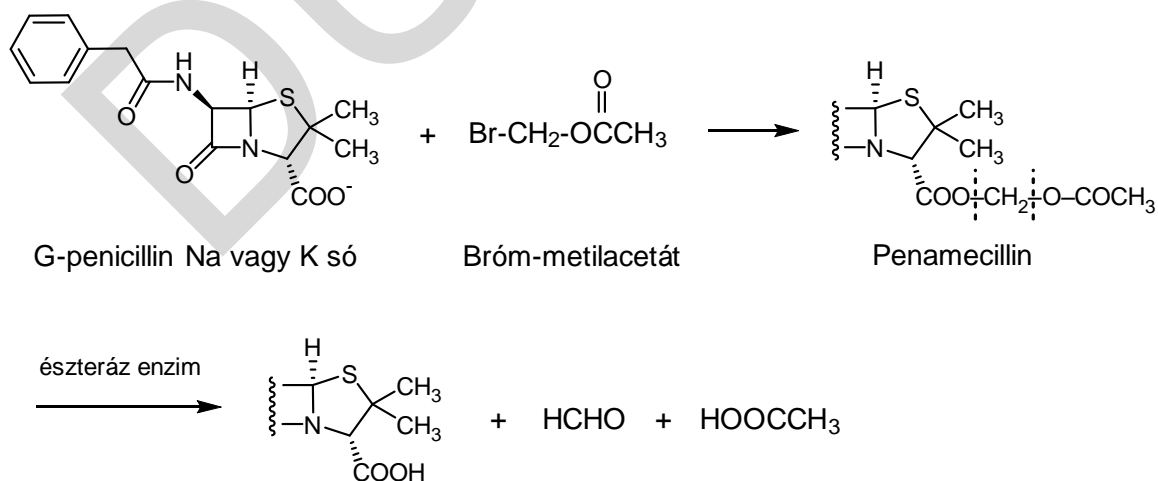
JANSEN és RUSSEL (1965) számos G-penicillin aciloxi-alkilésztert állított elő azt remélve, hogy e kettősészterek savállóbbak lesznek az anyamolekulánál. A G-penicillin acetoxi-metilészter csakugyan saválló és ugyanakkor *per os* jóval gyorsabban szívódott fel. Antibakteriális spektruma azonban megegyezik a G-penicillinével, mivel a humán szervezet aspecifikus észteráz enzimjei hatására

G-penicillinné alakul vissza (penamecillin, Magyarországon *Maripen*[®] néven került forgalomba).

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Penamecillin <i>Penamecillinum</i> Maripen [®] tableta G-penicillin-acetoximetil-észter		A G-penicillin és ampicillin jobban felszívódó, magasabb plazmaszintet elérő prodrugjai
Bacampicillin <i>Bacampicillini hydrochloridum</i> (Eu. Ph. 8) Ampicillin-1-(propioniloxi)-etil-észter		

2.12. táblázat. Penicillin aktív észterek

A penamecillin szintézisét és biotranszformációját a 2.59. ábra mutatja. Az észteresített molekulák mint *prodrug* jutnak a szervezetbe és a gyors felszívódás után a plazmafehérjékhez kötődnek. Az észteráz enzim hatására felszabaduló eredeti hatóanyag magas vérszintet biztosít, a bacampicillin és az ampicillin összehasonlítását lásd a 89. oldalon. Mint látni fogjuk, hasonló aktívésztereket egyes kefalosporinok esetében is készítenek.

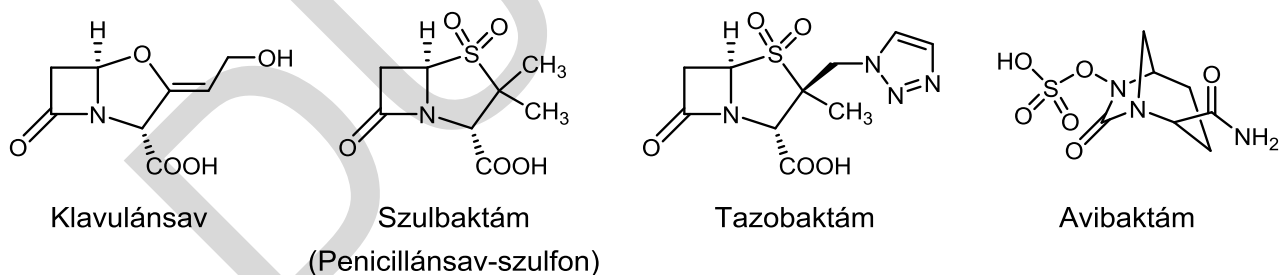


2.59. ábra. A penamecillin előállítása és *in vivo* hidrolízise

2.2.2.4 β -laktamáz enzimek és enzimgátlók

Már az előzőekben is többször volt szó a penicillináz, vagy általánosabban β -laktamáz enzimet. Ez a patogén ellenálló kórokozók által termelt enzim a β -laktamáz gyűrű hasításával inaktiválja az antibiotikum molekulát. Ez volt az egyik legfontosabb mozgatórugója az újabb és újabb félszintetikus, az enzimmel szemben ellenálló hatóanyagok kifejlesztésének. Nagyon sokfajta β -laktamáz enzimet írtak le, ezek lehetnek kromoszomális vagy plazmid eredetűek, szerin-proteáz vagy cink-metalloproteáz típusúak.

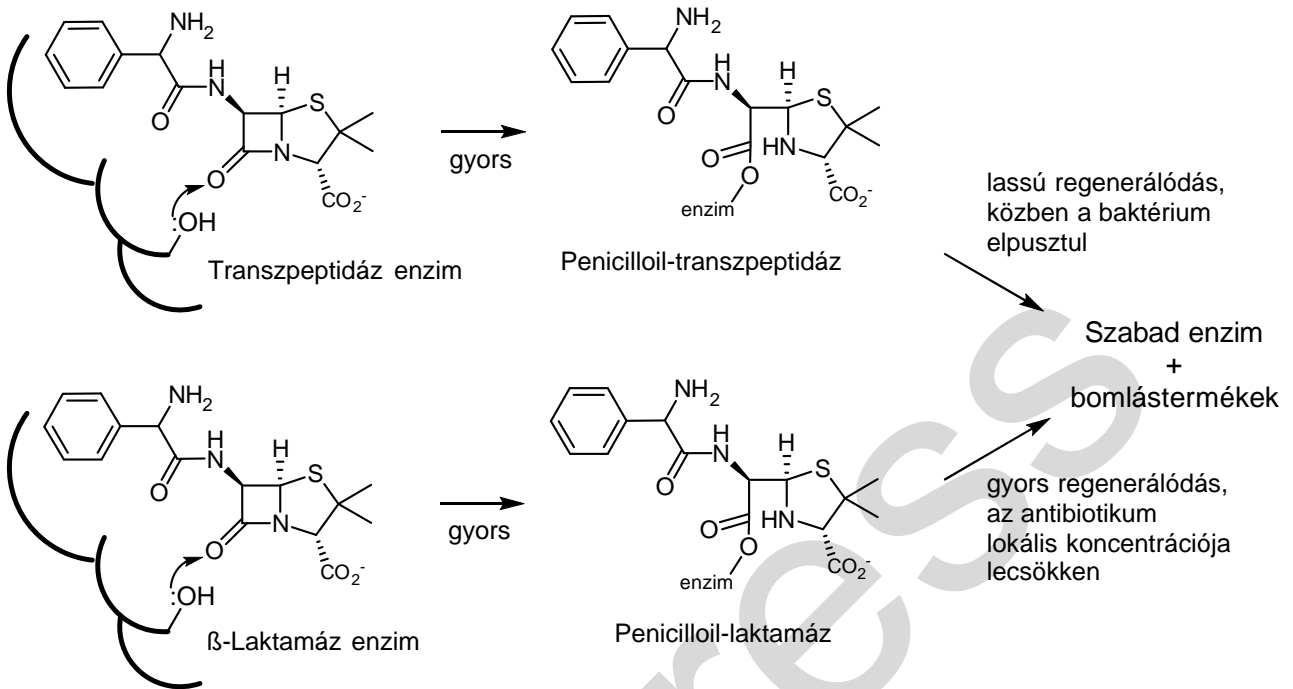
A hetvenes évek közepén a Merck cég kutatói izolálták egy *Str. clavuligerus* törzsből a klavulánsavat, amely nagy meglepetésre egy kén helyett oxigénatomot tartalmazó új, ún. klavámvázis β -laktám gyűrűs származéknak bizonyult. A klavulánsav gyenge antibakteriális hatású vegyület, de már alacsony koncentrációban irreverzibilisen gátolja a különböző penicillin- és kefalosporin-rezisztens Gram-pozitív és -negatív mikróbák termelte különféle β -laktamáz enzimeket – más szóval klavulánsav jelenlétében „visszatér” egy laktamázérzékeny penicillin hatása. Ezen felismerés az alapja a Beecham cég által kifejlesztett amoxicillin + klavulánsav kombinációnak, az *Augmentin*[®]-nek (ez a kombináció ma már igen sok egyéb néven is forgalomban van, ld. 2.11. táblázat). A további célzott kutatás vezetett több félszintetikus β -laktamáz gátló előállítására, ezek egyfajta „elrontott” antibiotikum molekulának is felfoghatók.



2.60. ábra

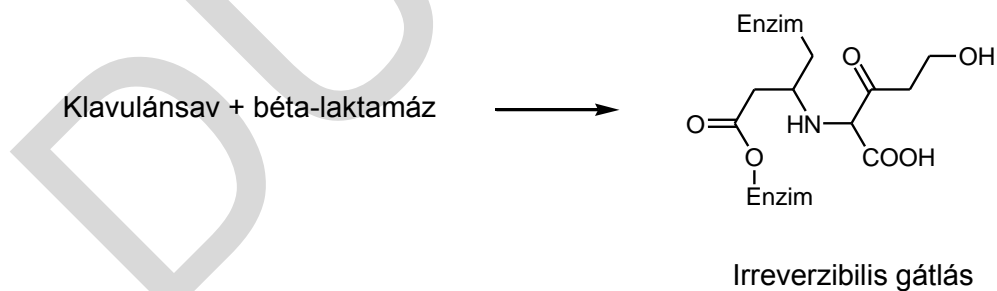
A piperacillin és a tazobaktám kombinációja *Tazocin*[®], az ampicillin és szulbaktám kovalensen kötött kombinációja (szultamicillin) *Unasyn*[®] néven van forgalomban. Ez utóbbiban a β -laktamáz gátlószer egyúttal a felszívódást elősegítő aktív észterként is működik. 2014-ben engedélyezték az új avibaktám és a ceftazidim kombinációját *Actavis*[®] néven.

A β -laktamáz enzim hasonló a transzpeptidáz enzimhez, azonban a kovalensen kötődött, majd elbontott antibiotikum molekula könnyen távozik, az enzim gyorsan regenerálódik és újabb molekulákat tud elbontani:



2.61. ábra. A transzpeptidáz és a β -laktamáz hatásmódja közti különbség.

A klavulánsav és a többi gátlószer az ún. öngyilkos inhibitorok (*suicid inhibitor*) közé tartozik: a gátlószer, miközben elbomlik, két helyen is kötődik az enzimhez, így az már nem tud regenerálódni:



2.62. ábra. A klavulánsav kétptontos kötődése a β -laktamáz enzimhez

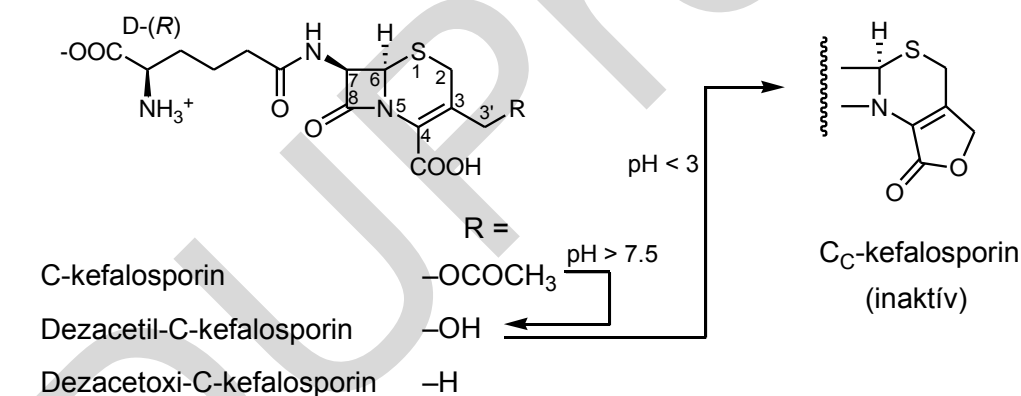
2.2.2.5 Természetes kefalosporinok

Felfedezés, szerkezet

Az antibiotikumkémia egyik jelentős fejezete kötődik a kefalosporinokhoz. Ennek a korszaknak a kezdetét az olasz G. BROTZU (1945) által izolált *Cephalosporium acremonium* törzs jelentette, amely többféle antibiotikus hatású anyagot is termelt. Ezek közül a C-kefalosporin a legjelentősebb. A szerkezetét Oxfordban E. P. ABRAHAM és G. G. F. NEWTON (1953) derítette fel.

A kefalosporinok esetében a β -laktám gyűrű egy 6 tagú dihidrotiazin heterogyűrűvel van kondenzálva, s a 7β -helyzetben egy ikerionos D-(R)- α -adipil oldallánc található. A C-kefalosporin kinyerésére kicsapásos, adszorpciós és ioncserélő-kromatográfiás, valamint extrakciós módszereket dolgoztak ki. Ez utóbbi esetben az oldalláncot előzőleg a szerves oldószerekben jobban oldódó N-acil származékká kell átalakítani.

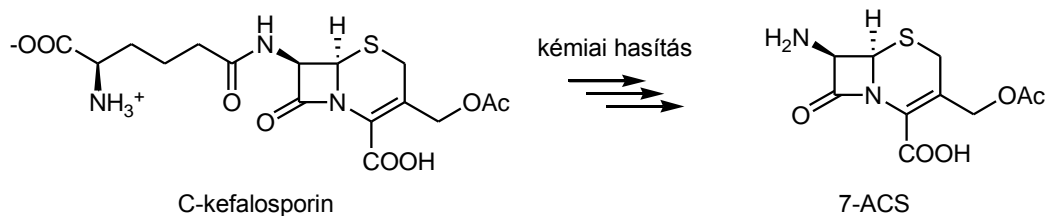
A 3-as helyzetű acetoxi csoport lúgos vagy erősen savas pH-n könnyen elhidrolizál, az utóbbi esetben ekkor spontán gyűrűzáródással az inaktív laktongyűrűs származék keletkezik (2.63. ábra).



2.63. ábra

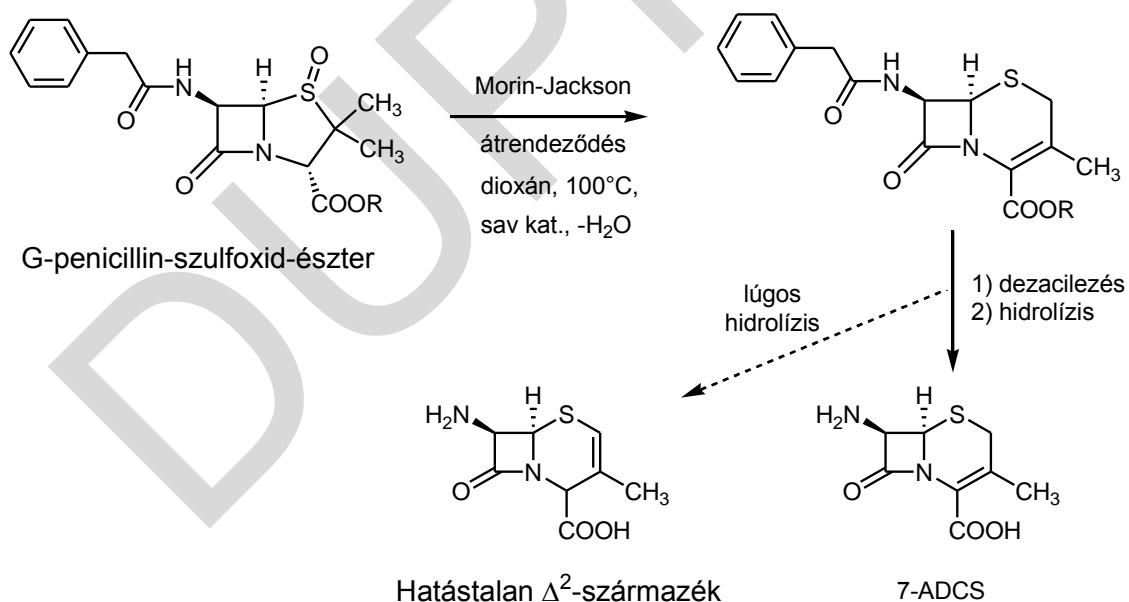
7-Amino-kefalosporánsav, 7-amino-3-dezacetoxi-kefalosporánsav előállítása

A C-kefalosporin D- α -amino-adipinsav oldalláncának eltávolítása a 7-amino-kefalosporánsavat (7-ACS) eredményezi. Amíg a természetes penicillinek oldalláncának eltávolítása megoldható aciláz enzimekkel, addig a kefalosporinoknál ez nem megvalósítható, ezért kémiai úton kell elvégezni a -CONH- kötés hasítását.



2.64. ábra

Sajnos a kefalosporinok esetén nem sikerült a fermentáló gombatörzs mutációjával az antibiotikumtermelést olyan magas szintre felhozni, mint a penicillinek esetén. Sikerült azonban megoldani a penicillinből történő kémiai előállítását: a G-penicillin-szulfoxid észterek alkalmas oldószerben savkatalizátor jelenlétében forralva az ún. Morin-Jackson féle gyűrűbővítési reakcióval jó hozammal a megfelelő 3-dezacetoxikefem származékká alakulnak. Ezekből pedig a 7-amino-3-dezacetoxikefalosporánsavat (7-ADCS) állítható elő. Itt (és általában a kefalosporin-kémiában) csak olyan észterek alkalmazhatók, amelyek semleges vagy savas közegben eltávolíthatók; lúgos közegben a kefalosporin nukleusz Δ^3 -helyzetű kettőskötése Δ^2 -helyzetbe izomerizálódik át, ami az antibiotikus hatás elvesztésével jár. Kémiailag megoldott a 7-ADCS \rightarrow 7-ACS átalakítás is.



2.65. ábra. A 7-amino-dezacetoxikefalosporánsav előállítása penicillinből

2.2.2.6 Félszintetikus kefalosporinok

A félszintetikus kefalosporinok esetében két helyen is módosítani lehet a molekulát, a 7 β -amino-csoporton és a C-3' szénatomon. A C-3'-acetoxi-csoport a metabolizáció szempontjából kedvezőtlen, mivel az észteráz enzimek elhidrolizálhatják. Ennek a reakcióképes allilészternek a módosításával (vagy 7-ADCS-ból kiindulva a C-3' metil-csoport megfelelő szubsztituálásával) stabilabb és kedvezőbb farmakokinetikai tulajdonságú újabb kefalosporinok állíthatók elő. Valójában a legegyszerűbb C-3' helyzetben módosított származékok a dezacetoxi-kefalosporinok. Kémiai megoldható a C'-metil-csoport teljes cseréje is, például klórra (cefaklór), bár ez több lépéses folyamat. Nagyon közelítőleg az mondható, hogy a 7 β -amido szubsztituens inkább az antibakteriális spektrumért, míg a C'-3 szubsztituens inkább a farmakokinetikáért felelős.

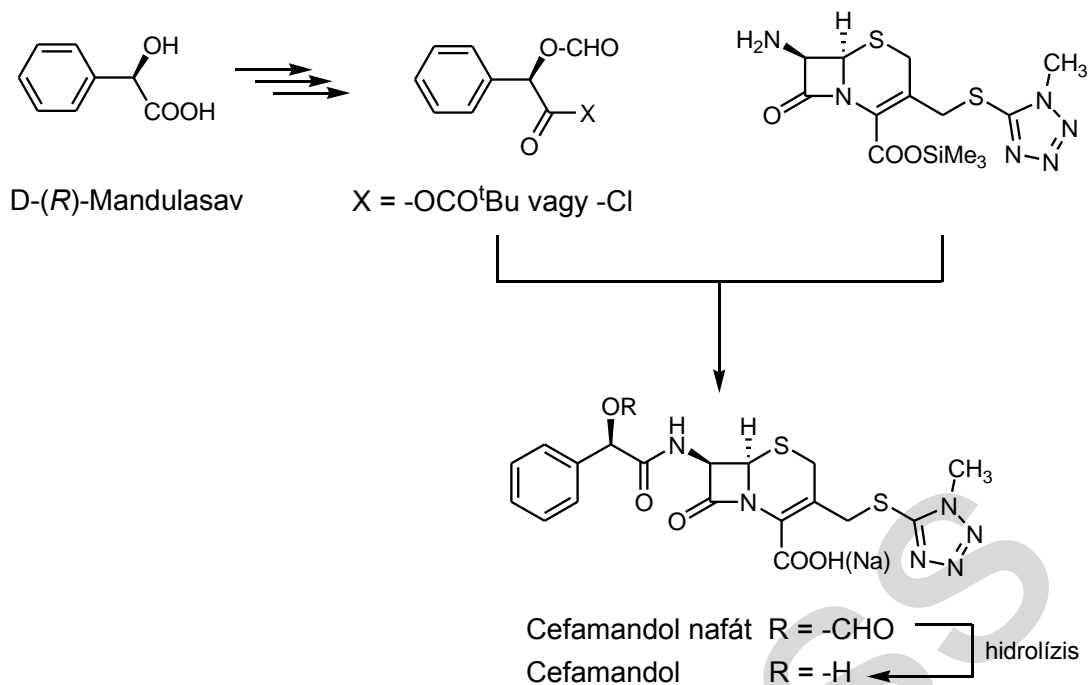
Az orvosi gyakorlatban elterjedt praktikus generációs osztályozás (lásd 2.14. táblázat, 105. oldal) nem a kefalosporinok előállításának időrendjére, hanem a terápiás szempontból fontos mikrobiológiai (szűk vagy széles, Gram-pozitív vagy -negatív spektrumúak, β -laktamáz érzékenyek vagy stabilak) és farmakokinetikai tulajdonságokra, valamint az adagolás módjára (parenterális, orális) utal.

7 β -Acilamido származékok

Általánosságban itt is ugyanaz mondható el, mint a penicillineknél: olyan, a peptid-kémiában is használt acilezési módszerek és védőcsoportok használhatók, amelyek figyelembe veszik a kefalosporin váz kémiai tulajdonságait. A kefalosporin váz azonban kevésbé érzékeny, mint a penicillin gyűrűrendszere.

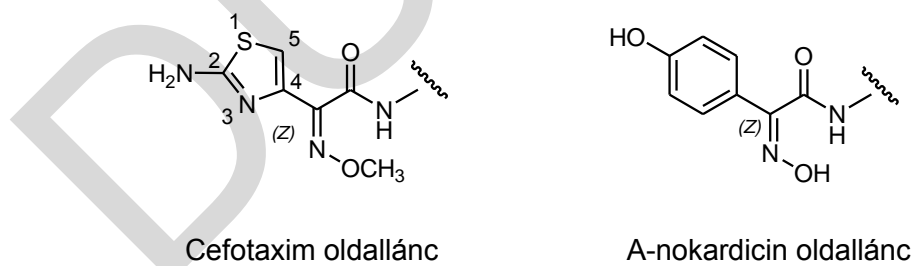
A forgalomban levő félszintetikus kefalosporinok egy részének, főleg a második generációsoknak az oldalláncában zömében a D- α -amino-benzil-csoportot alkalmazták (cefalexin, cefadroxil, cefaklor, stb.). Ennek bevitele egy megfelelően védett fenilglicin származékból kiindulva ugyanolyan vagy hasonló vegyes-anhidrid módszerrel történhet, mint ahogy azt már a penicillineknél ismertettük.

Ugyancsak második generációs kefalosporin a cefamandol, amelyben az acilező ágens a hidroxicsoporthoz formil csoporttal védett D-(R)-mandulasav, ezt kapcsolják az előzetesen elkészített és védett 7-ACS származékkal (2.66. ábra). Ezzel két lépést oldanak meg egyszerre, mivel így azonnal a cefamandolnak a stabilabb, kedvezőbb aktívészter formáját, a cefamandol nafátot kapják.



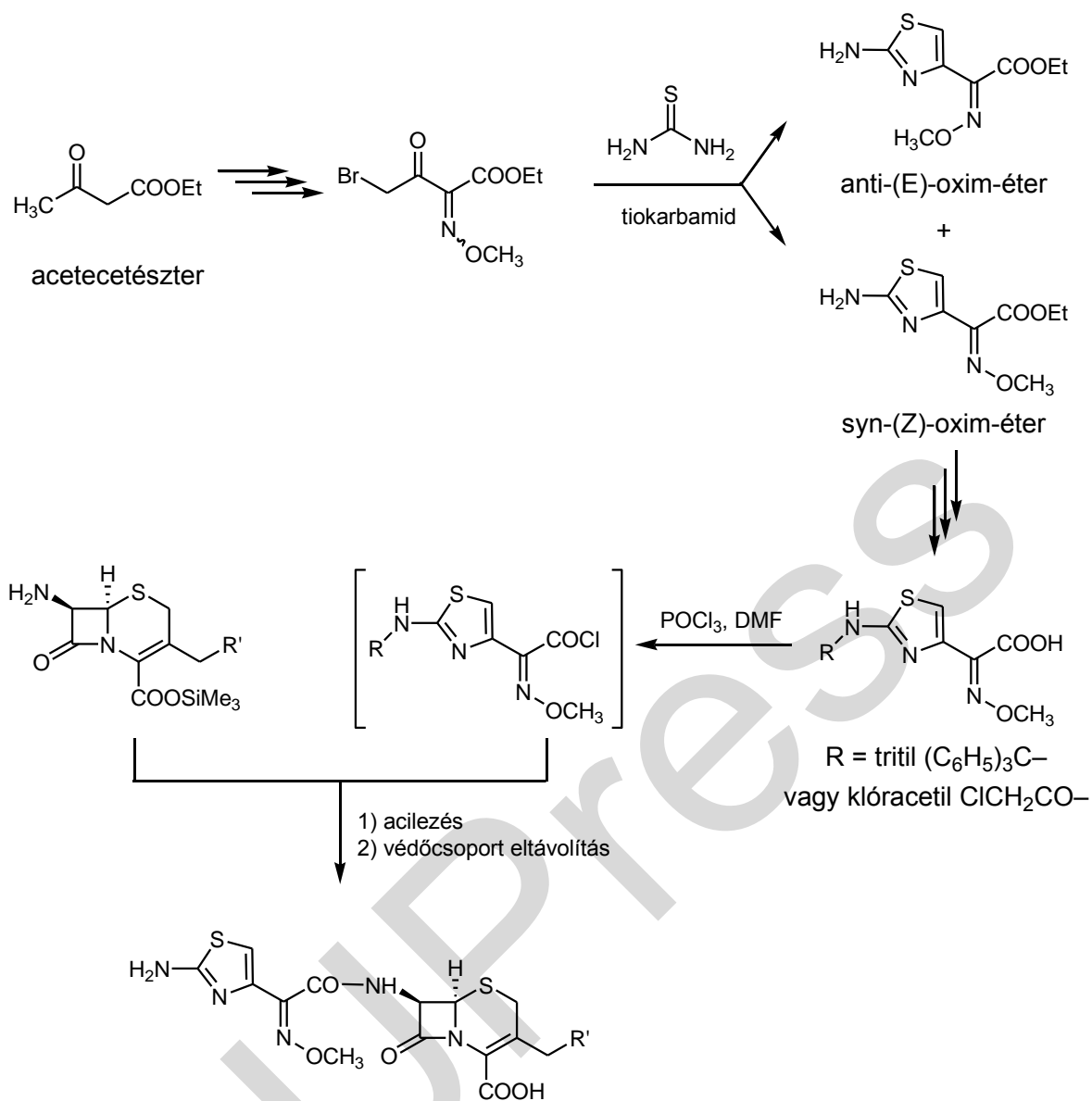
2.66. ábra. A cefamandol előállítása

A harmadik generációs kefalosporinoktól kezdődően szinte kizárólag 2-amino-tiazolil-ecetsav származékokat használnak (2.67. ábra). Az első reprezentánst a Hoechst és a Roussel-Uclaf cég fejlesztette ki. A 7-ACS-nek 2-amino-tiazol-4-il-ecetsavval végzett acilezése igen hatásos terméket szolgáltatott, csupán a β -laktamáz stabilitása nem bizonyult kielégítőnek. Végül is az oldalláncba bevezetett Z (*syn*) metoxi-imino csoporttal ezt a hátrányt sikerült korrigálni, amelyhez az ötletet az A-nokardicin megismerése szolgáltatta (lásd 108. old.)



2.67. ábra

A biológiai hatás szempontjából a metoxi-imino csoport geometriai izomériája alapvető fontosságú, mivel az *E:Z* izomerek biológiai hatása között kb. tízszeres a különbség.

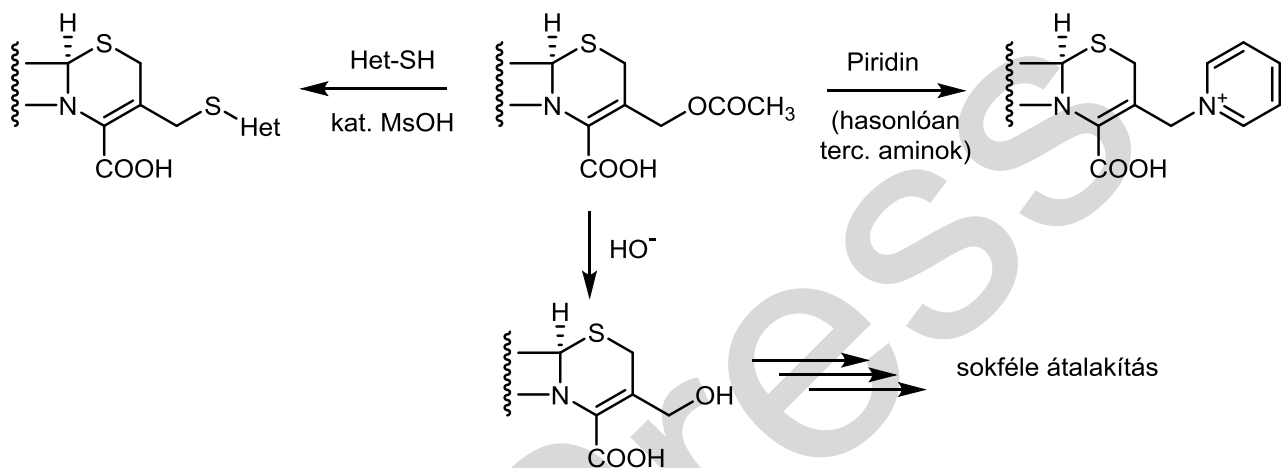


2.68. ábra. A 3.-4. generációs kefalosporinokra jellemző metoximino-aminotiazolil oldallánc szintézise

A 2.68. ábra az ilyen származékok egyik általánosan használt szintézisét mutatja. Az oldallánchoz szükséges savat acetecetészterből és tiokarbamidból kiindulva szintetizálják, a két oximéter izomer egyszerűen szétkristályosítható. A végtermék kialakítása tulajdonképpen savklorid módszerrel történik, azonban a savkloridot nem izolálják, hanem *in situ* készítik foszfor-oxikloriddal DMF-ben, s azonnal kapcsolják a szilil csoporttal védett megfelelő 7-ACS származékkal.

3'-származékok

A fermentációs eredetű természetes kefalosporinok a 3'-helyzetű acetoxi csoportja sokféleképpen továbbalakítható. Ezek a módosítások a metabolizáció szempontjából kedvezőtlen acetoxi csoport átalakítását célozták s egyúttal a farmakokinetikai tulajdonságok javítását. Mint a 2.13. táblázatban is láthatjuk, több félszintetikus származékban is itt egy heterociklusos csoport csatlakozik kénatomon keresztül. Ezek a származékok a megfelelő heterogyűrűs tiolokból állíthatók elő. Ugyancsak könnyen



2.69. ábra. A 3-acetoxi csoport fontosabb átalakításai

reagál az acetoxi csoport terciér aminokkal vagy N-tartalmú heteroaromás vegyületekkel a megfelelő kvaterner ammónium sókat adva (lásd a 4. generációs kefalosporinokat). Az óvatos lúgos hidrolízissel előállítható hidroxiszármazék szintén sokoldalúan alakítható tovább. 7-ADCS használata esetén a C-3 helyzetben metilcsoport van (dezacetoxi-kefalosporinok). Egyes esetekben ezt használják, azonban kémiai szintén továbbalakítható. Néhány származékhoz viszont bonyolultabb átalakítások vezetnek (például a cefaklór vagy ceftizoxim), ekkor a gyűrűrendszer felnyitására és újrazárására is szükség lehet a kémiai manipulációk során.

Alkalmazás és generációk

A 2.13. táblázatban vannak összefoglalva a hazánkban jelenleg forgalomban levő félszintetikus kefalosporinok. Mint már említettük, a gyakorlatban elterjedt a generációs osztályozás, ezt külön is összefoglaltuk a 8. táblázatban, röviden pedig az alábbiakban jellemezhetjük:

Mint a táblázatból is látszik, a generációkon túlmenően (amely a hatásspektrum-

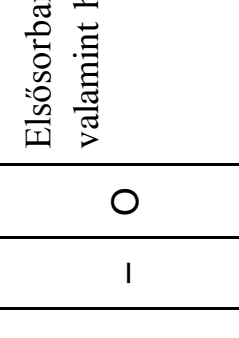
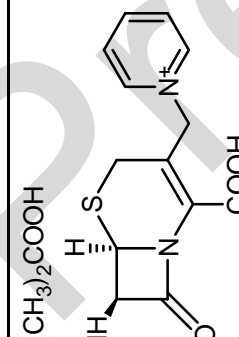
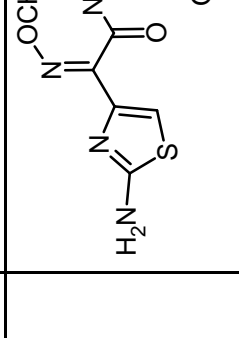
2.13. táblázat. Fontosabb felszíntetikus kefalosporinok

G	Név	β	A	Alkalmazás, hatás
1	Cefazolin Na-só <i>Cefazolinum natriicum</i> (Eu. Ph. 8) Cefazolin inj.	+	P	Légúti, húgyúti, bőr-, csont- stb. fertőzésekben javasolt. 80%-ban kötődik a fehérjékhez. Ma már nem korszerű kefalosporin.
2	Cefalexin hidrát <i>Cefalexinum monohydr.</i> (Eu. Ph. 8) Pyassan [®] kapszula Cephalexin kapszula	+	O	Savstabil, gyorsan felszívódik. Légúti, húgyúti, bőr- és csontinfekciók, felfertőzések, akut prosztata-gyulladás stb.
2	Cefaklor <i>Cefaclorum</i> (Eu. Ph. 8) Ceclor [®] kapsz., szuszp. Cecloretta [®] szuszp.	+	O	Alsó és felső légúti fertőzések, otitisz, bronchitisz, akut és krónikus húgyúti infekciók esetében javallt.

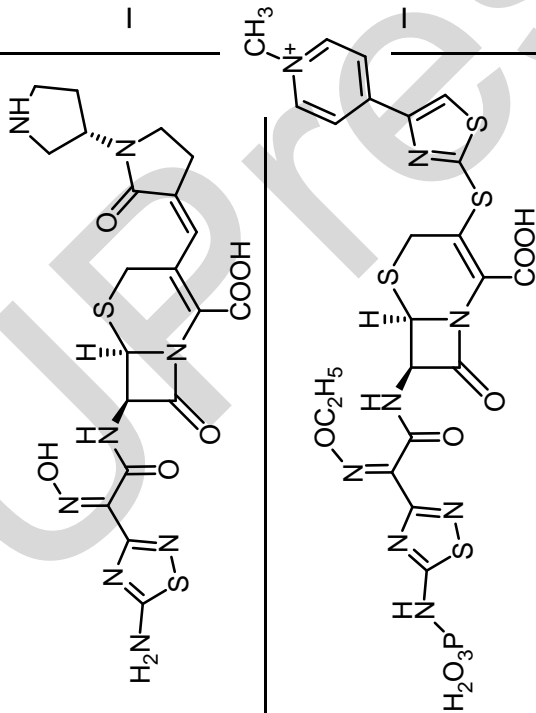
G – generációs beosztás 1-4; β – Béta-laktamáz érzékenység +/-; Adagolás – orális/parenterális

G	Név	β	A	Alkalmazás, hatás
2	Cefprozil <i>Cefprozilum</i> Cefzil [®] tabl., szuszp.	+	O	Érékeny törzsek okozta alsó és felső légútfertőzések, otitisz, bronchitisz, akut és krónikus húgyúti infekciók esetében javallt.
2	Cefuroxim Na-só <i>Cefuroximum natriicum</i> (Eu. Ph. 8) Zinacef [®] injekció	-	P	Alsó légúti (pneumonia), húgyúti, bőr-, csont-, ízületi fertőzések esetén, szeptikémia, Lyme-kór
	Cefuroxim axetil <i>Cefuroximum axetili</i> Ceroxim [®] , Zinnat [®] , Xorimax [®] filmtabletta		O	A cefuroxim orális aktív észtere (prodrug)
3	Cefotaxim Na-só <i>Cefotaximum natri.</i> (Eu. Ph. 8) Claforan [®] injekció Cefalekol [®] injekció	-	P	Alsó és felső légúti fertőzések, meningitisz, bronchitisz, pneumonia, akut és krónikus húgyúti, nőgyógyászati infekciók esetében javallt.

G	Név	β	A	Alkalmazás, hatás
3	Ceftriaxone Na-só <i>Ceftriaxonum natr.</i> (Eu. Ph. 8) Lendacin [®] , Rocephin [®] inj.	–	P	Alsó légúti (pneumonia), húgyúti, bőr-, csont-, ízületi fertőzések esetén, szeptikémia, Lyme kór
3	Cefixim <i>Cefiximum</i> (Eu. Ph. 8) Suprax [®] tableta, szuszpenzió	–	O	Elsősorban felső- és alsólégúti, valamint epe- és húgyúti fertőzések esetén. <i>Staphylococcus</i> rezisztensek ellene.
3	Cefoperazon Na-só <i>Cefoperazonum natr.</i> (Eu. Ph. 8) Cefobid [®] injekció	–	P	Súlyos fertőzések, szeptikémia, meningitisz, pneumonia, égési sérülések, húgyúti, nőgyógyászati infekciók esetében javallt.

G	Név		β	A	Alkalmazás, hatás
3	Ceftibuten <i>Ceftibutenum dihydr.</i> Cedax [®] kapszula, szuszpenzió		–	O	Elsősorban felső- és alsólégúti, valamint húgyúti fertőzések esetén
4	Ceftazidim <i>Ceftazidimum</i> (Eu. Ph. 8) Fortum [®] injekció		–	P	Súlyos fertőzések, szeptikémia, meningitisz, pneumonia, égési sérülések, húgyúti, nőgyógyászati infekciók esetében javallt.
4	Cefepim di-HCl só <i>Cefepimum dihydrochloricum</i> (Eu. Ph. 8) Maxipime [®] injekció		–	P	Alsó és felső légúti fertőzések, meningitisz, bronchitis, pneumonia, akut és krónikus húgyúti, nőgyógyászati infekciók esetében javallt.

G	Név	β	A	Alkalmazás, hatás
5	Ceftobiprol <i>Ceftobiprolum</i> Zeftera® injekció	-	P	MRSA törzsek okozta Gram + és Gram - fertőzések esetén, vankomicin rezisztens fertőzések, pneumonia.
5	Ceftarolin fosamil <i>Ceftarolinum</i> Teflaro® injekció	-	P	



szélességen és a β -laktamáz enzimmel szembeni ellenálláson alapszik) a parenterális/orális megosztás is lényeges. Ahogy haladunk előre a második–harmadik generációs vonalon, egyre jobb a β -laktamáz ellenállás és szélesedik a spektrum a Gram-negatív irányba, viszont némileg csökken a Gram-pozitív mikróbák elleni hatás. Ezt a negyedik generációs készítmények ellensúlyozzák.

Az orális készítményeknél vannak különböző szerkezetű második és harmadik generációs készítmények, azonban aktívészterek készítésével – ahogy azt a penicillineknel tárgyaltuk – bármelyik parenterális gyógyszerből lehet orális változatot is előállítani.

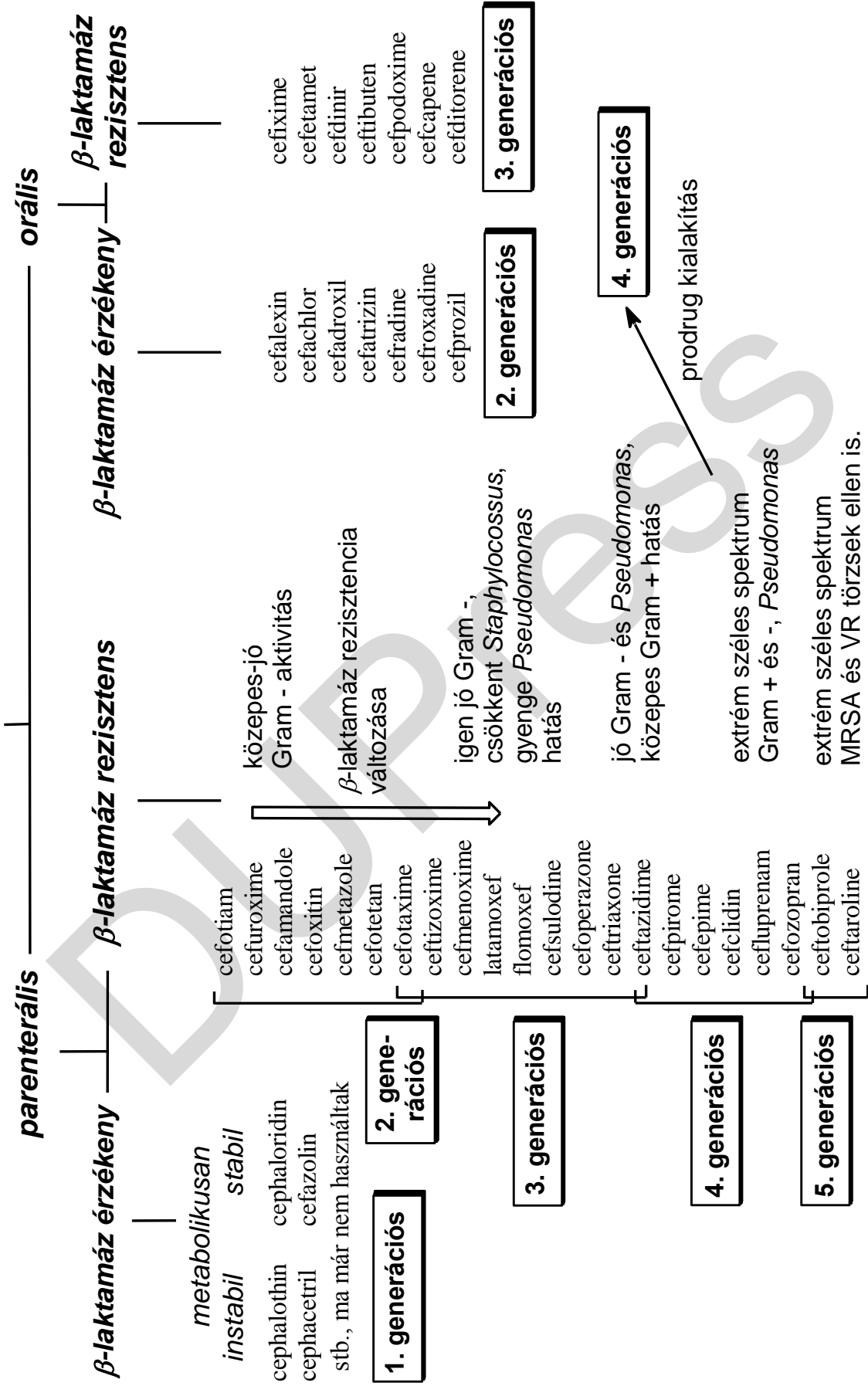
- *Első generációs kefalosporinok:* a C-3' helyzetben acetoxicsoprotot tartalmazóak gyorsan metabolizálódnak, ezek már többnyire nincsenek forgalomban. A cefazolint is csak akkor ajánlják, ha a kórokozó bizonyítottan érzékeny az antibiotikumra.
- *Második generációs kefalosporinok:* Ezek legtöbbje 7β -D- α -amino-fenil-acetamido oldalláncot tartalmaz, ami jelentős spektrumszélesedést okoz, ugyanakkor a β -laktamáz enzimekkel szemben még érzékeny a molekula. A 3-as helyzetben metil, illetve az újabb klór (cefaklór) és propenil (cefprozil) származékok orálisan is jól felszívódnak.

A hetvenes évek fejlesztőmunkájának eredményeképpen született meg a cefamandol és cefuroxim. A cefamandol már ellenáll a β -laktamázoknak, hatásos a legtöbb Gram-pozitív baktériumra és a Gram-negatívak közül az *E.coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella* és *Haemophilus* fajtákra. A cefamandol O-formilezésével kapott cefamandol nafát hatása azonos, de annál jóval stabilisabb.

- *Harmadik generációs kefalosporinok:* Mint már említettük, a 2-amino-tiazolil-metoxiimino-acetil oldallánc jellemző erre a családra. Apróbb variációktól eltekintve (pl. ceftibuten) azóta is ez a legjobb acilező oldallánc a kefalosporinok körében.

Az oxim csoport általában metiléterként fordul elő. Amennyiben itt karboxilcsoportot is tartalmaz a molekula (pl. ceftazidim), fokozódik a *Pseudomonas* törzsek elleni hatás.

Félszintetikus kefalosporinok



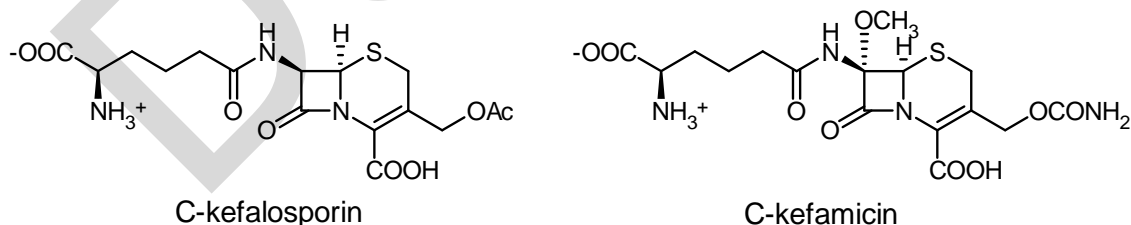
2.14. táblázat. Félszintetikus kefalosporinok generációs osztályozása

- *Negyedik generációs kefalosporinok:* A harmadik generációs kefalosporinok viszonylag gyengébb Gram-pozitív törzsekkel szembeni hatását sikerült ellen-súlyozni úgy, hogy a C-3' helyzetbe ammónium-típusú, alifás vagy hetero-aromás nitrogént építettek be (a régi első generációs készítményeknél szintén használták ilyen csoportokat). Ezek a vegyületek csak parenterálisan használhatók, azonban megfelelő aktív észterek formájában *per os* is adagolhatók.
- *Ötödik generációs kefalosporinok:* A C-3 oldallánc további variálásával sikerült a multirezisztens MRSA és VRE törzsek ellen is ható parenterális származékokat készíteni.

A kefalosporinok természetesen nem alkalmazhatók allergia esetén. A C-3' merkaptotetrazol származékok alkohol-intoleranciát okozhatnak, azonkívül óvatosan adagolandók véralvadási zavarokban szenvedőknek. Az amino-tiazolil-metoximino-acetil oldalláncú származékok infúzióban vagy injekcióban nem keverhetők aminoglikozid antibiotikumokkal.

2.2.2.7 Kefamicinek

STAPLEY és munkatársai 1972-ben fedezték fel a kefamicin családot. Noha a C-kefamicin csak némileg különbözik a C-kefalosporintól, β -laktamáz stabilitásuk jelentős eltérést mutatott. Ez a β -laktám gyűrű C-7 atomján lévő α -térállású metoxi csoport jelenlétével magyarázható. Bár a metoxi csoport összességében valamivel csökkenti a molekulák aktivitását, ezt kárpótolja a β -laktamáz enzimmel szembeni

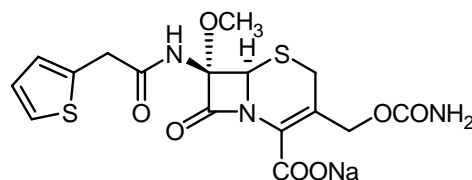


2.70. ábra

ellenálló képesség. Az $-OCONH_2$ karbamoil csoport ráadásul, szemben az acetoxi csoporttal, metabolikusan stabil. A C-kefamicin 7 β -amido oldallánca kémiai úton a kefalosporinokhoz hasonlóan eltávolítható, és az aminocsoport acilezhető.

A cefoxitin volt az első kefamycin analóg, amely a klinikai gyakorlatban jól bevált. *Strepto-* és *Staphylococcusok*, *E. coli*, anaerob baktériumok

okozta fertőzésekre, műtétek utáni fertőzések megelőzésére javallják.



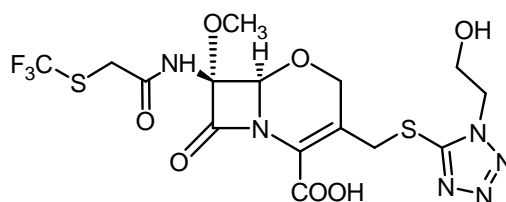
2.71. ábra. Cefoxitin

A kefamicinek felfedezése után igen nagyszámú 7α -szubsztituált kefalosporint állítottak elő. Kiderült, hogy a természet ismét a legjobbat alkotta: a több ezer származék közül mindössze 3 bizonyult jónak: a legjobb a 7α -metoxi származék volt; valamivel mögötte a 7α -formamido származék (ezt azóta szintén megtalálták a természetben), valamint a 7α -fluor származék, ez azonban kémiaiailag nem elég stabil vegyület.

2.2.2.8 1-Oxa-kefalosporinok

Említésre méltóak még az 1-oxa-kefalosporinok. Ezekben a vegyületekben dihidro-oxazin helyettesíti a kefalosporinok dihidro-tiazin gyűrűjét. A kénatom oxigénre történő cseréje miatt antibakteriális hatásspektrumuk jelentősen szélesebb a régebbi kefalosporinoknál, hasonló a cefotaximéhoz, így a harmadik generációs kefalosporinokhoz sorolhatóak. A Gram-negatív patogén organizmusok elleni hatásuk hasonló az aminoglikozidokéhoz. *Pseudomonas* elleni hatásuk hasonló a karbenicillinéhez, alig marad el a tobramicintől vagy gentamicintől, s hatnak aerob és anaerob törzsekre egyaránt. Az oxakefemek nemcsak ellenállnak a különböző penicillináz és kefalosporináz enzimeknek, hanem azokat gátolják is, így kombinációban szinergisztikus hatásúak.

Az első ilyen vegyület a japán Shionogi cég gyártotta *moxalaktám* volt, amit mellékhatásai miatt a kilencvenes évek közepén a *flomoxef* (*Flumarin*[®]) váltott fel. A vegyületcsalád jelentőségét mutatja, hogy a moxalaktám illetve flomoxef 6-APS-ből kiinduló teljes szintézisére a

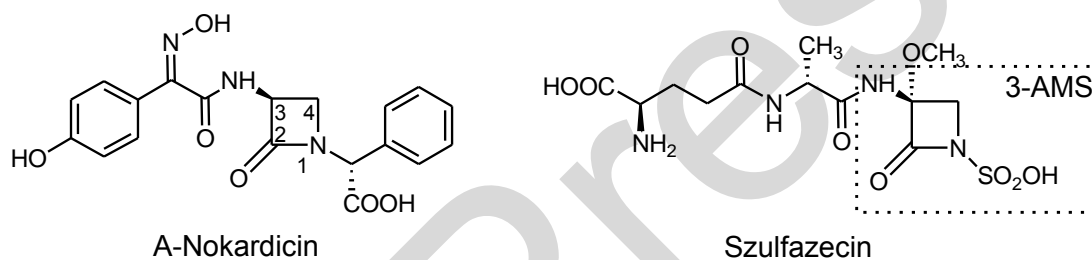


2.72. ábra. Flomoxef

Shionogi mintegy 9 különféle szintézist publikált. A hosszú és bonyolult előállítás miatt azonban e szintetikus antibiotikumok ára meglehetősen magas és ezért kevés helyen vannak forgalomban.

2.2.2.9 Monociklusos β -laktám antibiotikumok

Az első monociklusos β -laktám szerkezetű antibiotikumokat, a *nokardicin* családot 1976-ban izolálták a Fujisawa gyógyszergyár kutatói. Meglepetésre egészen jó antibakteriális hatással rendelkeztek, addig ugyanis általános volt az a nézet, hogy az antibakteriális hatás elengedhetetlen feltétele a feszült biciklusos gyűrűrendszer. Az A-nokardicin acilamino oldallánca egy oxim-funkciót is tartalmaz, ami természetes vegyületekben meglehetősen ritkán fordul elő. Néhány évvel később egymástól függetlenül írtak le a Squibb és a Takeda kutatói egy újabb, baktériumok (*Pseudomonas* és *Agrobacterium* sp.) által termelt monociklusos β -laktám családot, az ún. *monobaktámokat*. Legfontosabb képviselőjük a szulfazecin. A monobaktámokra jellemző a 3α -helyzetű metoxi csoport (ami strukturálisan megfelel a



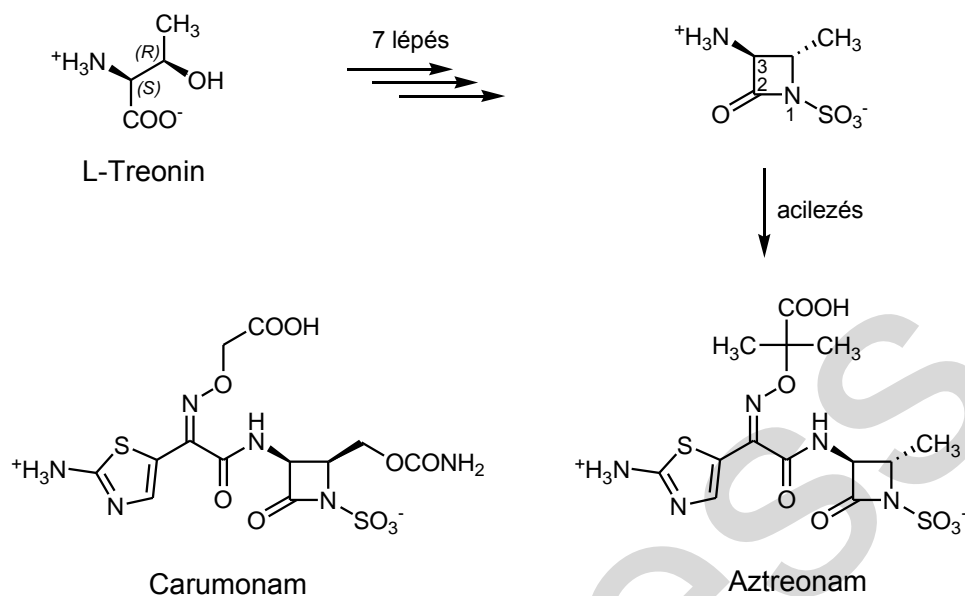
2.73. ábra

kefamicinek 7α -metoxi csoportjának), valamint a nitrogénatomhoz kapcsolódó, a természetes anyagok között szintén szokatlan N-szulfonsav csoport. Az alapvegyület (az ábrán bekeretezett rész) a 3-amino-monobaktámsav (3-AMS, 3-AMA).

A többi β -laktám antibiotikumhoz hasonlóan a monobaktámok metoxi csoportja és a β -laktamáz enzimekkel szembeni ellenállás között szintén korreláció áll fenn. A molekula egyszerű szerkezeti felépítése lehetőséget kínált a 3(S)-amino- β -laktám gyűrű és származékainak sztereospecifikus szintézisére. Erre sok megoldás született, a Squibb cég eljárása például L-treoninból indul ki. (2.74. ábra) A 3-4. generációs kefalosporinokból ismert amino-tiazol oldalláncot alkalmazva kapják az aztreonamot.

Hasonló származék a carumonam. Gram-negatív baktériumok ellen hatásosak: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Pseudomonas* és *Enterobacter* törzsek, stb. Gram-pozitívokra és anaerobokra nem hatnak. E kórokozók által létrehozott alsó légúti és

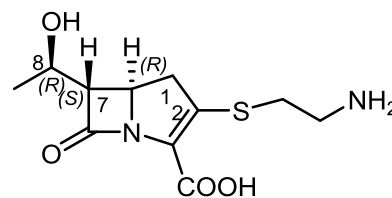
húgyúti, hasi, posztoperatív fertőzésekben sikerrel alkalmazzák. Magyarországon jelenleg nincsenek forgalomban.



2.74. ábra

2.2.2.10 Karbapenémvázas antibiotikumok

Az 1977-79-es években az angol Beecham cég kutatói (BROWN és munkatársai) egy többkomponensű, mind antibiotikus, mind β -laktamáz gátló hatással rendelkező elegyet izoláltak a *Streptomyces olivaceus*-ből, amelyet a további vizsgálatok során egyre több összetevőre tudtak szétválasztani, s összefoglalóan olivánsavaknak nevezték őket. Ezzel párhuzamosan a Merck, Sharp és Dohme cég kutatói (ALBERS-SCHÖNBERG, KAHAN és munkatársai) a *Streptomyces cattleya*-ből izolálták a tienamicint és analógjait.

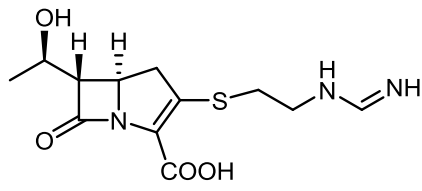
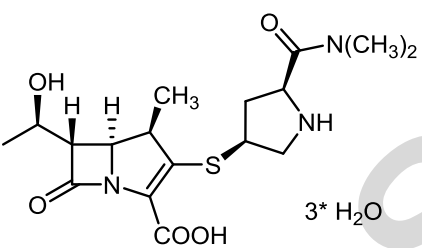
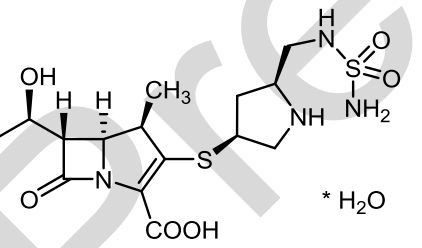
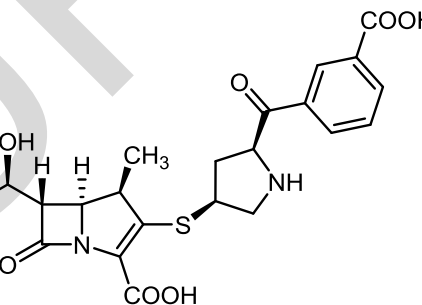


Tienamicin

2.75. ábra

E vegyületek molekulájából hiányzik a kénatom, a β -laktám gyűrű egy telítetlen dihidropirrol gyűrűvel van kondenzálva, ezáltal a rendszer még feszítettebb, mint a penicillinek. A 7 β -acilamido oldallánc helyett egy 7 α -hidroxietil (vagy hasonló) csoportot tartalmaznak (a H-5 és H-6 protonok egymáshoz képest *transz*-térállásúak), a 2-es helyzetben pedig egy amino-etil-(vagy etenil)-tio oldalláncot. Összességében mintegy 40 természetes

egymáshoz nagyon hasonló karbapenem antibiotikumot izoláltak, ezek közül a tienamicin nyert gyakorlati alkalmazást.

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Imipenem <i>Imipenemum</i> (Eu. Ph. 8) Cilanem [®] , Tienam [®] infúzió Cilasztatinnal kombinálva		Súlyos pneumonia, komplikált belső és légúti fertőzések, bakteremia. <i>Pseudomonas</i> és anaerobok ellen is
Meropenem trihidrát <i>Meropenemum trihydricum</i> (Eu. Ph. 8) Meronem [®] injekció		Súlyos pneumonia, komplikált belső és légúti fertőzések, bakteremia. <i>Pseudomonas</i> és anaerobok ellen is
Doripenem monohidrát <i>Doripenemum hydricum</i> Doribax [®] infúzió		Súlyos pneumonia, komplikált belső és légúti fertőzések, bakteremia. <i>Pseudomonas</i> és anaerobok ellen is
Ertapenem <i>Ertapenemum</i> Invanz [®] injekció		Mint a fentiek, kivéve <i>Pseudomonas</i> és anaerobok.

2.15. táblázat. A leggyakrabban használt karbapenemek

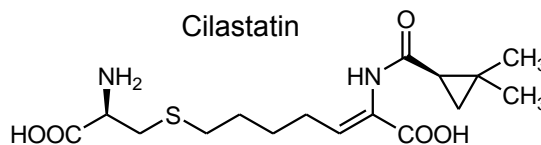
Hatás, alkalmazás:

A tienamicin mind a Gram-pozitív, mind a Gram-negatív kórokozókkal szemben jelentős aktivitást mutat és gyakorlatilag rezisztens a bakteriális eredetű β -laktamázokra. Sikeres forgalmazásához azonban még két problémát kellett megoldani:

Az antibiotikum kémiai nem elég stabil, különösen oldatban. Ezt az N-formimido származék formájában sikerült megoldani, ez a stabilabb származék *imipenem* néven

került a piacra. (2.15. táblázat) Kiderült azonban, hogy bár az imipenem tökéletesen ellenáll a bakteriális β -laktamáznak, egy emlős „ β -laktamáz”, a vesében található dehidropeptidáz enzim (DHP-I) inaktiválja.

Ezért a forgalomban levő készítményt 1:1 arányban kiegészítették a *cilasztatin* nevű specifikus és reverzibilis enzimgátlóval, a kombináció *Tienam*[®] néven kerül forgalomba.



2.76. ábra

Az imipenem a legszélesebb spektrumú antibiotikumok közé tartozik, ideértve például a *P. aeruginosát* is. Főleg olyan klinikai esetekben alkalmazzák, melyek más antibiotikumokkal nem gyógyíthatók.

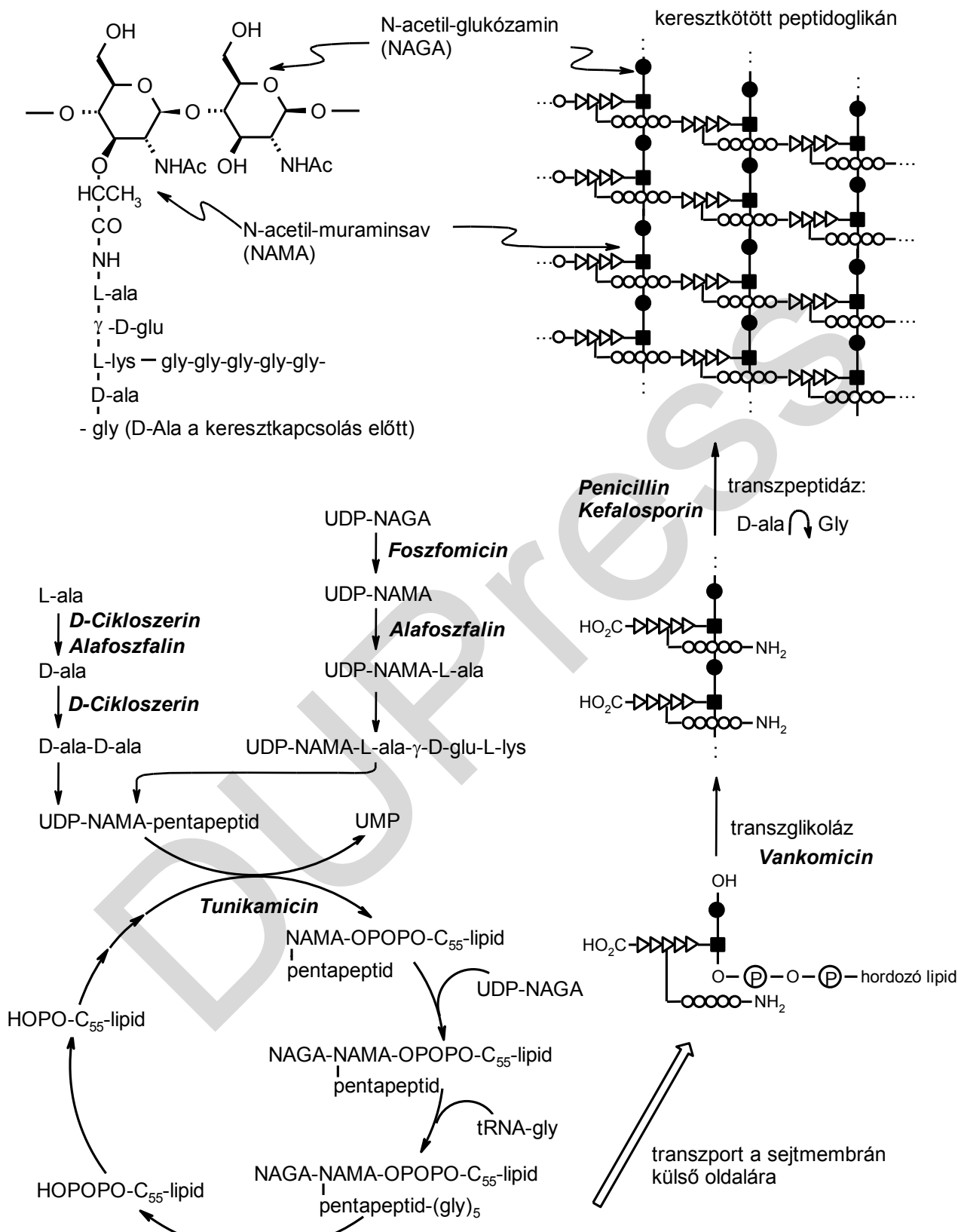
A DHP probléma megoldásának másik útja az olyan módosított karbapenemek előállítása, amelyek az antibakteriális hatás megtartása mellett ellenállóak a DHP enzimmel szemben. A C-2 oldallánc módosítása csak részleges eredményt hozott, azonban az 1 β -metil származékok beváltották a reményeket. Az 1 β -metil szubsztitúció általában növeli a Gram-negatív hatást és a DHP-val szembeni ellenállóképességet, a *Pseudomonas*-ellenes hatást változóan befolyásolja. Az egyes cégek igen nagy energiát fektettek ezen új származékok előállításába, mivel csak totálszintézissel állíthatók elő. Mindhárom 1 β -metil-karbapenem antibiotikum (2.15. táblázat) antibakteriális spektruma felöleli a klinikailag jelentős Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokat, beleértve az anaerobokat is. Kórházi ellátásban alkalmazzák őket súlyos fertőzések esetén.

2.2.2.11 β -Laktám antibiotikumok és egyéb sejtfalszintézist gátló antibiotikumok hatásmechanizmusa

A penicillin felfedezését követően már észrevették, hogy csak a szaporodási fázisban levő baktériumokat pusztítja el. A penicillin hatására az osztódó baktériumok abnormális formákat vesznek fel (ún. szferoplasztok), majd a sejtfal szétszakad, lízis következik be. Ebből nyilvánvaló volt, hogy a penicillinek (és a többi β -laktám antibiotikum) a sejtfalszintézis folyamatába avatkoznak be, a pontos mechanizmus természetesen csak jóval később tisztázódott: a penicillinek irreverzibilisen kapcsolódnak a transzpeptidáz enzimekhez és ezáltal inaktiválják őket. Ez az enzim felelős ugyanis a baktériumsejt szilárd vázát képező glikopeptidláncok keresztkötéseinek kialakításáért (2.77. ábra).

Mint már a korábbiakban többször is utaltunk rá, jó néhány antibiotikum és kemo-terapeutikum hatása alapszik a sejtfalszintézis gátlásán. A következő ábra sematikusan mutatja be a Gram-pozitív bakteriális sejtfal szintézisét (amely igen hasonló a legtöbb baktériumban, kis eltérésekkel).

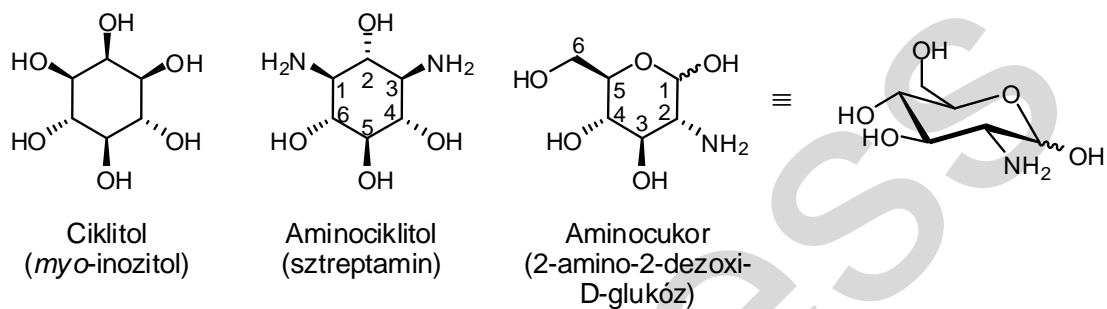
A sejt fizikai merevségét biztosító sejtfalat a peptidoglikánnak nevezett biopolimer alkotja, ami tulajdonképpen szénhidrátláncokból és az azokat keresztben összekötő rövid peptidláncokból áll. A peptidláncban több szokatlan, D-konfigurációjú aminosav vesz részt. Az alapegység szintézise egyrészt a D-alanil-D-alanin, másrészt az N-acetil-muraminsav (NAMA) szintézisével kezdődik. Ez a két rész aztán egy hordozóhoz kapcsolódva összeépül, majd másik egy lipidhordozóhoz kapcsolódik és hozzáépül a másik szénhidráttegység (N-acetil-glukózamin, NAGA), végül a pentaglicin lánc. Ezután egy újabb lipidhordozóhoz kapcsolódva az alapegység a sejtfal külső, épülő oldalára jut és előbb egy transzglykoláz enzim a cukorláncokat alakítja ki, majd egy transzpeptidáz enzim hatására létrejönnek a végső peptid keresztkötések. A vankomicin és β -laktám antibiotikumok ezt a végső fázist gátolják. Az ábrába néhány fontosabb antibiotikum támadáspontja be van jelölve.



2.77. ábra. A sejtfa bioszintézisét befolyásoló antibiotikumok hatáspontjai

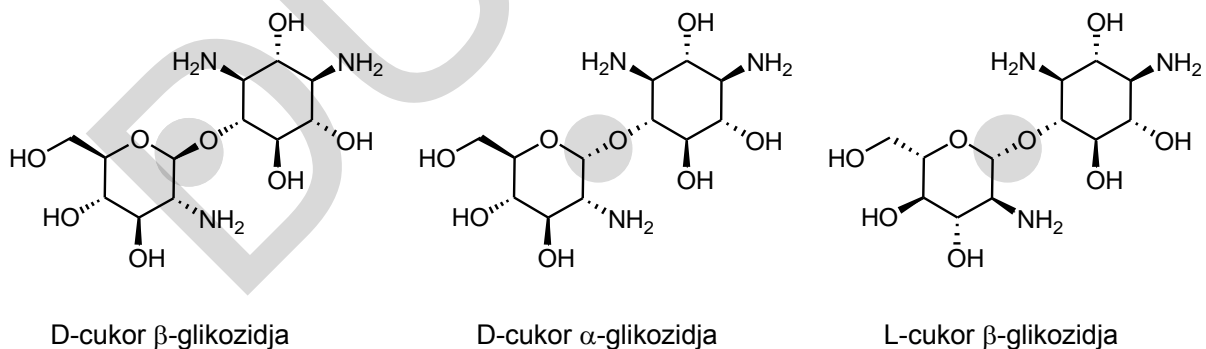
2.2.3 Aminoglikozid (aminociklitol) antibiotikumok

1944-ben fedezték fel az első aminoglikozid antibiotikumot, azóta mintegy tízet vezettek be a humán gyógyászatba, részben természetes, részben félszintetikus származékokat. Az aminoglikozid elnevezés onnan származik, hogy a molekulák rendszerint több aminocsoportot is tartalmazó és glikozidos kötésekkel összekapcsolt szénhidrát egységekből (aminocukrokból) épülnek fel. A szakirodalomban használatos még az aminociklitol (aminociklit) antibiotikum elnevezés is. Ez arra utal,



2.78. ábra. Aminociklitol és aminocukor

hogy mindegyikben található még egy aminociklitol gyűrű is sztreptamin vagy 2-dezoxisztreptamin formájában. Ez utóbbi szinte minden aminoglikozid antibiotikum központi tartóváza. Ciklitoloknak hívják összefoglalóan a ciklohexán polihidroxi származékait: az inozit (inozitol) a hexahidroxi-ciklohexán triviális neve, az amino-



2.79. ábra. Az α- és β-glikozidok szerkezete.

ciklitolokban egy vagy két hidroxicsoport aminocsoporttal van helyettesítve. További közös vonásuk, hogy – a természetes oligoszacharidok jellegzetes β-glikozidod szerkezete mellett – bennük nagyobb gyakorisággal fordul elő az α-glikozid-kötés. Ez azonban mindig az oxigénen és sohasem nitrogénen keresztül jön létre. Hatás-tanilag fontos, hogy míg ezek az antibiotikumok a szénhidrát-részben különböznek

(különböző D- és/vagy L-cukrok, az OH csoportokat helyettesítheti NH₂, stb.), addig szinte kivétel nélkül mindegyikben változatlan a sztreptamin aglikon alapváz.

Szerkezetük szerint megkülönböztetünk oligoszacharid és pszeudo-oligoszacharid felépítésű aminoglikozid antibiotikumokat (az utóbbiakban nincs két igazi szénhidrát között glikozidos kötés, csak a ciklitol és a cukrok között). Ezen belül pedig a ciklitol gyűrű szubsztituáltsága szerint differenciálhatunk.

Szerkezetükből adódóan vízben jól oldódó, kationos anyagok. Az aminocsoportok miatt többértékű bázisok, például a neomicin pK értékei 9,33, 8,78 és 8,13. Általában szulfátjuk sóik alakjában használatosak, a gyógyszerkönyvekben is szerepel a BaCl₂ alapú kvantitatív szulfát meghatározás. Igen poláros molekulák, logP értékük -2 – -3 közötti. A tápcsatornából nem szívódnak fel.

Az aminoglikozidokat a széles spektrumú antibiotikumok csoportjába soroljuk. Biológiai aktivitásuk főleg a Gram-negatív baktériumtörzsekre terjed ki, de hatnak sok Gram-pozitív, valamint a *Mycobacterium* törzsre és néhány más kórokozó fajtára is. Nem hatnak az anaerob kórokozókra.

Antibakteriális hatásukat a baktériumok fehérjeszintézisének gátlásával fejtik ki, a riboszómákhoz irreverzibilisen kötődnek (ld. 129. oldal). Az aminoglikozid antibiotikumok ototoxikus (halláskárosító) és nefrotoxikus (vesekárosító) vegyületek. A halláskárosító hatás főleg tartós kezelés (pl. tbc) során léphet fel. A vesetoxikus hatásuk általában reverzibilis. Az aminoglikozidok maradandó magzati károsodást okozhatnak, ezért terhességben és újszülöttkorban, illetve szoptatás alatt csak alternatív szer hiányában adhatók. Toxicitásuk miatt több aminoglikozid antibiotikumot csak külsőleg alkalmaznak.

A 2.16. táblázatban foglaltuk össze a humán felhasználás szempontjából lényeges aminoglikozid antibiotikumokat, azokat is, amelyeket csak néhány országban forgalmaznak vagy már nem használnak, illetve kiindulási anyagként szolgálnak félszintetikus (2. generációs) származékokhoz. Az aminoglikozid antibiotikumok „aranykora” az 1970-es évek voltak. Fejlesztésük az utóbbi időben eléggé stagnált. Az arbekacin 1990-es megjelenése óta most van az első új származék (plazomicin) végső humán tesztelések alatt.

Név	Típus	Származás	Megjegyzés
	oligoszacharidok		
Sztreptomicin	4-O-monoglikozid	természetes	Főleg <i>Mycobacteriumok</i> ellen. Mezőgazdaságban is használják.
Neomicin	4,5-O-di-glikozid	természetes	Lokális és gasztrointesztinális fertőtlenítésre
Paramomicin	4,5-O-di-glikozid	természetes	Protozoonok ellen használják
Ribosztamicin	4,5-O-di-glikozid	természetes	Csak Távol-Keleten forg.
Lividomicin	4,5-O-di-glikozid	természetes	Nem használják
	pseudo-oligoszacharidok		
Kanamycin	4,6-O-di-glikozid	természetes	Toxikus, csak kutatásban használják, félszint. alapanyag
Propikacin	alkilszármazék	félszintetikus	Nem használják
Amikacin	acilszármazék	félszintetikus	Sok helyen forgalmazzák
Butikacin	alkilszármazék	félszintetikus	Nem használják
Dibekacin	didezoxi származék	félszintetikus	Több helyen forgalmazzák
Arbekacin	acilezett didezoxi sz.	félszintetikus	Japánban forgalmazzák
Tobramicin	4,6-O-di-glikozid	természetes	Sok helyen forgalmazzák
Gentamicin	4,6-O-di-glikozid	természetes	Sok helyen forgalmazzák
Isepamicin	acilszármazék	félszintetikus	Főleg Távol-Keleten forg.
Sziszomicin	4,6-O-di-glikozid	természetes	Főleg Távol-Keleten forg.
Netilmicin	alkilezett származék	félszintetikus	Sok helyen forgalmazzák
(Plazomicin)	alkil-acil származék	félszintetikus	(Phase II)
	kondenzáltgyűrűs oligoszacharidok		
Apramicin		természetes	Csak mezőgazdaságban haszn.
Spektinomicin		természetes	Főleg penicillin rezisztens gonorrhoea ellen
Higromicin		természetes	Csak kutatásban használják

2.16. táblázat. A jelenleg vagy régebben használt aminoglikozid antibiotikumok. A bekezdéssel írt nevék a megelőző származéka.

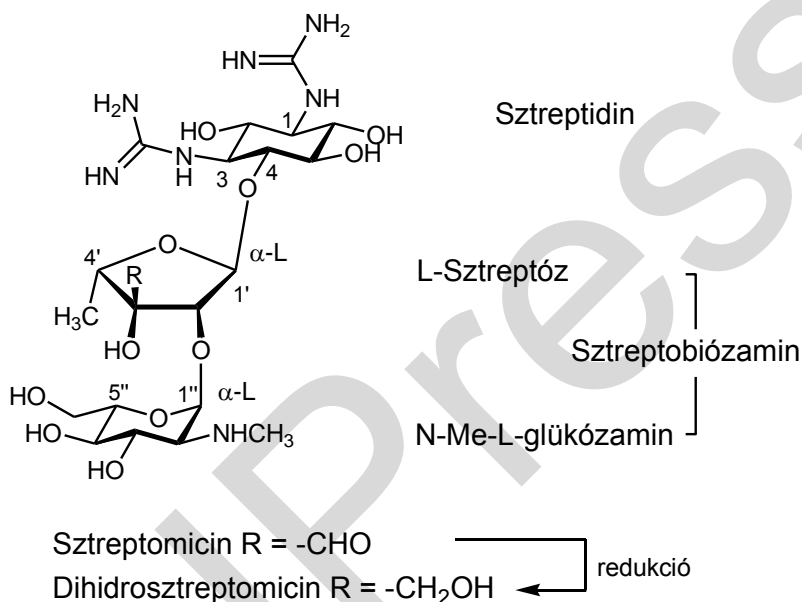
2.2.3.1 Oligoszacharid típusú aminoglikozidok

Sztreptomicin-szulfát

(*Streptomyces sulfas*, Eu. Ph. 8)

Streptomycin injekció

A 4-O-monoglikozid alcsoport első és legjelentősebb képviselője a sztreptomicin, melynek felfedezése a Nobel-díjas WAKSMAN* és SCHATZ (1943) nevéhez fűződik. Az antibiotikumot az aktinomicétákhoz tartozó *Streptomyces griseus* termeli.

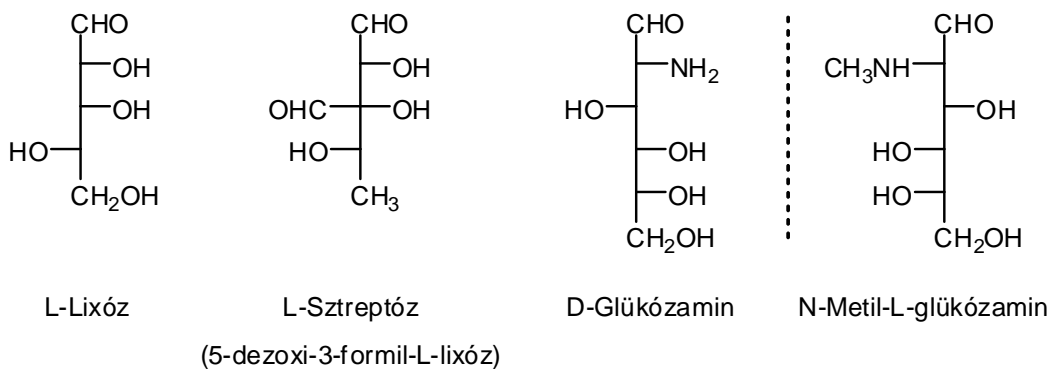


2.80. ábra

A sztreptomicin aglikonja a sztreptidin, amelyhez a sztreptobiózaminnak nevezett diszacharid kapcsolódik. Ez utóbbi α -glikozidos kötésben L-sztreptózból és N-metil-L-glükózaminból épül fel. A molekula redukáló képessége a sztreptóz C-3' formil csoportjától ered. A sztreptomicin egyedülálló jellegzetessége, hogy a sztreptidin két aminocsoportja egy-egy guanidincsoporttal van helyettesítve, emiatt a legbázikusabb aminoglikozid (pK ~ 11.8).

* Waksman életéről és munkásságáról ld.: <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1952/>
és http://njdh.scc-net.rutgers.edu/enj/lessons/selman_waksman/

A szerkezeti elemek összefüggései:



2.81. ábra

A sztreptomicin redukciója dihidrosztreptomicinhez vezet, ekkor a sztreptobiózamin formil csoportja alakul át a megfelelő primer alkoholos hidroxicsoporttá. A redukció platina-katalizátorral, Raney-nikkellel, NaBH_4 -del és aktivált alumíniummal is végrehajtható. A dihidrosztreptomicint régebben a sztreptomicinnel analóg módon alkalmazták.

Alkalmazás, hatás

A sztreptomicin széles spektrumú antibiotikum, hatása számos Gram-negatív és -pozitív baktérium mellett kiterjed a *Mycobacterium tuberculosis*-ra is. Legjelentősebb alkalmazása ma a tbc-terápiával kapcsolatos, ugyanis más tbc-ellenes szerekkel együttesen alkalmazva a mikobaktériumok rezisztenciája sokkal lassabban alakul ki, mint sztreptomicin nélkül (jelenleg világszerte a sztreptomicin-rezisztens tbc aránya átlagosan kb. 15%, ez a szám azonban országonként erősen fluktuál). Ma is elsővonalbeli gyógyszer nem-rezisztens tbc esetén, főleg mivel az ára kb. 1/5-1/10-e az újabb aminoglikozidokénak. A tbc-n kívül használják még más ritkább betegségeknél is (brucellózis, tularémia, stb.)

A dihidrosztreptomicin nagy hátránya, hogy tartós alkalmazása esetén jelentős irreverzibilis halláskárosodást, sőt süketiséget okozhat, ezért ma már nem használják. Huzamosabb sztreptomicinkezelés során viszont csak az egyensúlyérzék átmeneti károsodása figyelhető meg. A többi aminoglikozidhoz viszonyítva a sztreptomicin vesekárosító hatása kisebb.

Jelentős mennyiséget használ fel világszerte sztreptomicinből a mezőgazdaság a növénypatogén baktériumok, pl. az alma *Erwinia amylovora* okozta tüzelhalása ellen. Azonban az EU-ban, így

Magyarországon is 2006 óta a sztreptomycin mezőgazdasági alkalmazása nem engedélyezett, helyette egy másik aminoglikozid antibiotikumot, a kasugamicint (Kasumin[®]) használják.

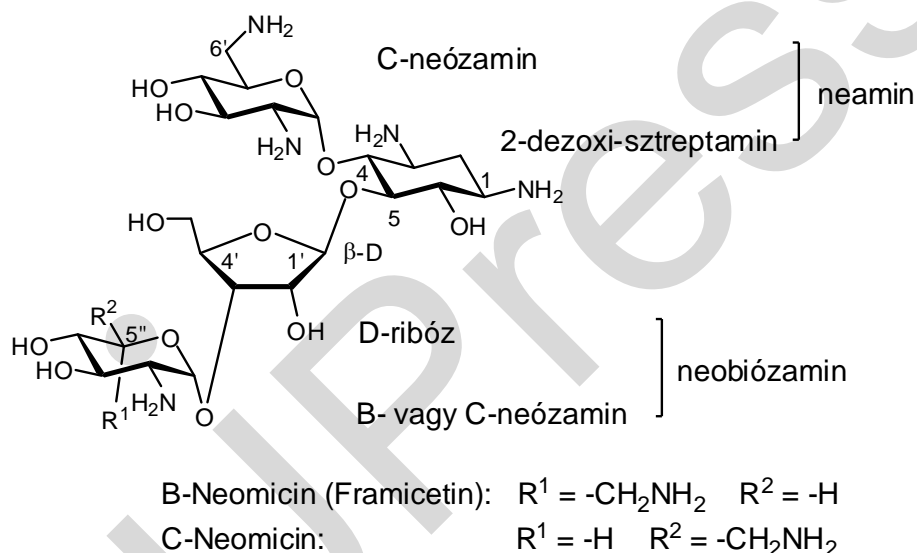
A sztreptomycin és az aminoglikozidok rezisztenciájáról részletesebben az 130. oldalon szólunk.

Neomicin-szulfát

(*Neomycini sulfas*, Eu. Ph. 8)

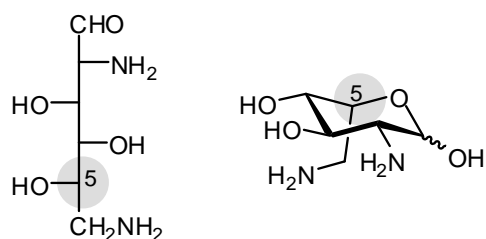
Baneocin[®] kenőcs. Flucinar[®] kenőcs, Pimafucort[®] kenőcs

A neomicinek a 4,5-O-bisz-glikozid alcsoport tipikus képviselői, melyeket WAKSMAN és LECHAVALIER (1949) izolált a *Streptomyces fradiae* tenyészfolyadékából. Szerkezetüket RINEHART és munkatársai (1958-1962) határozták meg.

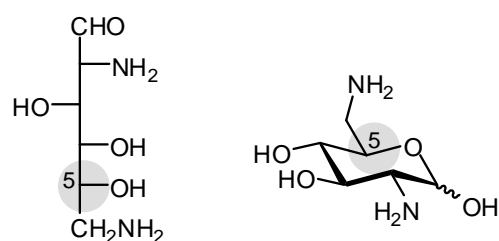


2.82. ábra

A neomicinben a szénhidrát egységek 2-dezoxi-sztreptaminhoz kapcsolódnak. Nem egységes anyag, hanem A-(1-2%), B- (>90%) és C- (<10%) komponensek keveréke, az A-neomicin a B- és C-komponens közös bomlásterméke. A tiszta B-neomicin framcetin néven is ismert. A B- és C-neomicin egymástól mindössze a neózamin C-5 atomjának konfigurációjában tér el:



B - Neózamin (L-ido)
2,6-Diamino-2,6-didezoxi-L-idóz



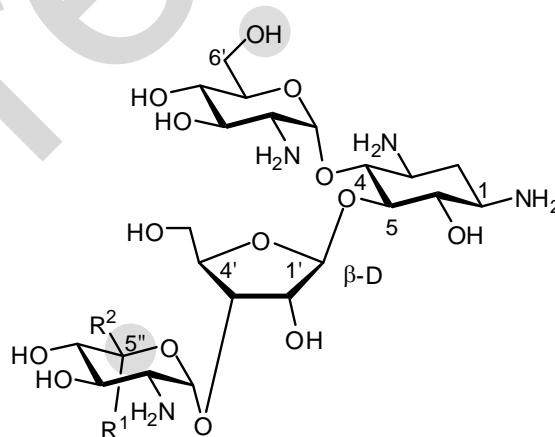
C - Neózamin (D-glüko)
2,6-Diamino-2,6-didezoxi-D-glükóz

2.83. ábra

Alkalmazás

A neomicin a sztreptomocinnél lényegesen toxikusabb vegyület. Szájon át alkalmazva nem szívódik fel, ezért főleg műtétek előtti belfertőtlenítésre alkalmazzák. Oldat vagy kenőcs formájában a szem és bőrfertőzések kezelésére szintén használják, egyes ekcémaellenes készítményekben kortizonokkal együtt a ráfertőzés elkerülése végett. Használják az állatgyógyászatban is (pl. tőgykenőcsök).

A neomicinhez szerkezetileg igen közel áll a csak Japánban és Távol-Keleten forgalmazott *ribosztamicin* (a D-ribóz 4' helyén csak OH van) és a *paromomicinek*. Ez utóbbiakban eltérés csupán a neamin részben van, a C-6' szénatomon az aminos csoport helyett hidroxil van, vagyis a C-neózamin helyett D-glükózamin kapcsolódik a 2-dezoxi-sztreptamin C-4-es hidroxicsoportjához. A paromomicin hatásos leishmaniázis és egyéb protozoonok által (pl. kriptosporidiózis, giardiázis, amőbiázis) okozott bélbetegségek ellen (213. oldal). Ezek manapság újból erősen terjedőben vannak Afrika HIV-sújtotta területein. Magyarországon nincs forgalomban.



I-Paromomicin: $R^1 = -CH_2NH_2$ $R^2 = -H$
II-Paromomicin: $R^1 = -H$ $R^2 = -CH_2NH_2$

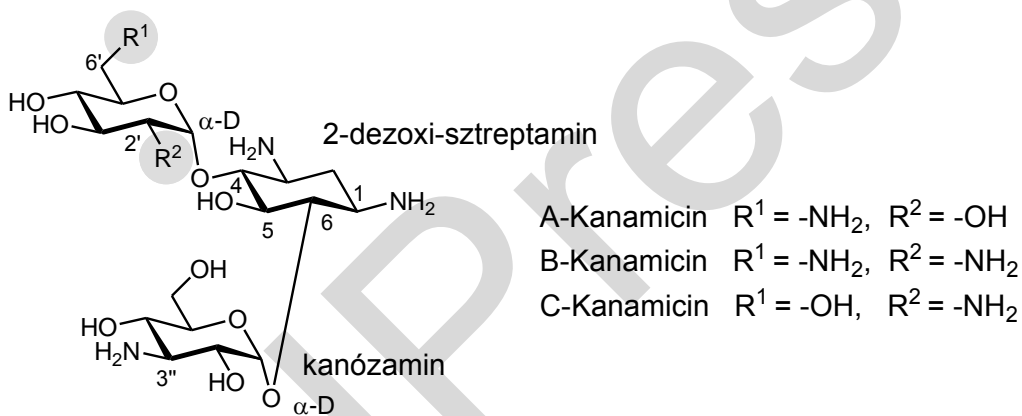
2.84. ábra

2.2.3.2 Pszeudo-oligoszacharid szerkezetű aminoglikozidok

Kanamicin szulfát

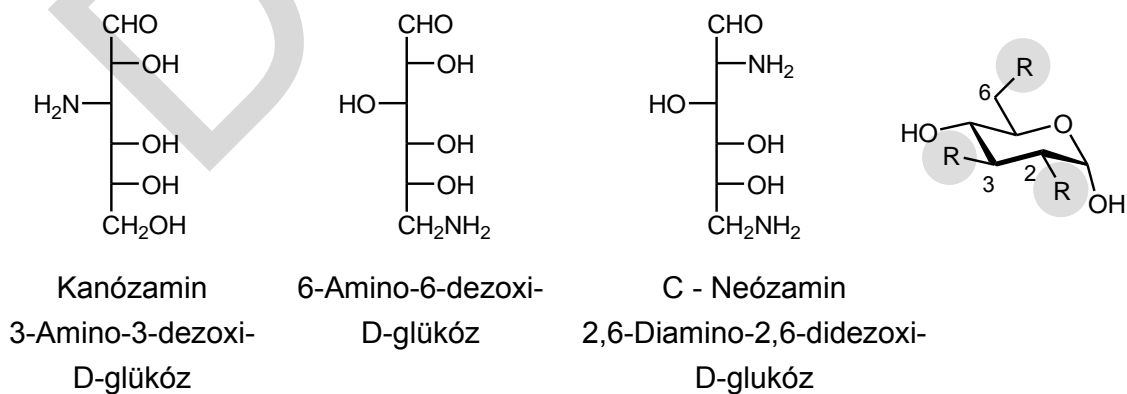
(*Kanamycini monosulfas*, Eu. Ph. 8)

A 4,6-O-glikozid-felépítésű antibiotikumok közül a kanamicin családot kell megemlíteni, bár a magát kanamicint manapság már ritkán alkalmazzák. A kanamicin csoportot H. UMEZAWA és munkatársai (1957) izolálták a *Streptomyces kanamyceticus* fermentlevéből. A kanamicinekből egyrészt hiányzik az előző csoportra jellemző D-ribóz egység, másrészt a 2-dezoxi-sztreptamin C-6 és C-4-es hidroxicsoportjaihoz különféle amino- és diamino-D-glükóz származékok kapcsolódnak: a C-6-hoz kanózamin, a C-4-hez pedig 6-amino-6-dezoxi- vagy 3,6-diamino-didezoxi-D-glükóz:



2.85. ábra.

Szerkezeti elemek:



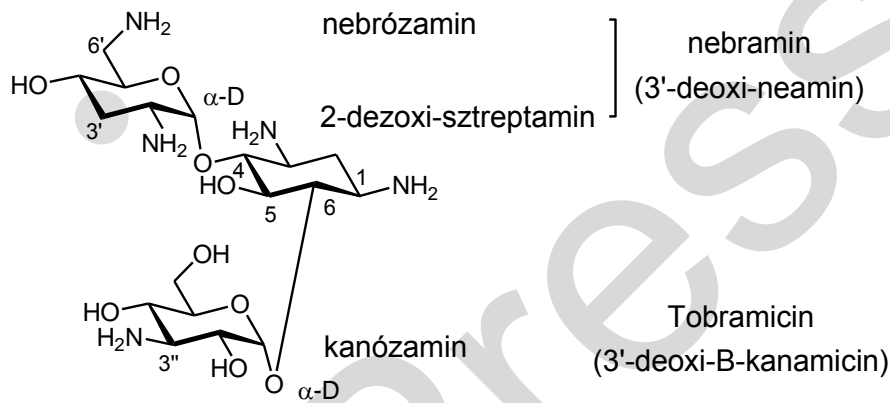
2.86. ábra

Tobramicin

(*Tobramycinum*, Eu. Ph. 8)

Brulamycin[®] injekció és szemcsepp, Bramitop[®] és Tobi[®] spray,
Tobradex[®] és Tobrex[®] szemkenőcs, szemcsepp

A kanamicin család egyik legfontosabb tagja a tobramicin, amit STARK és munkatársai izoláltak (1967) a nebramicin antibiotikumkomplex 6-os faktoraként a *Streptomyces tenebrarius* tenyészetéből. A tobramicin a B-kanamicin C-3' dezoxi származéka. A hidroxicsoport hiányának köszönhetően a tobramicin molekulát a foszfortranszferáz enzimek ezen a helyen nem képesek inaktíválni (lásd 132. oldal).

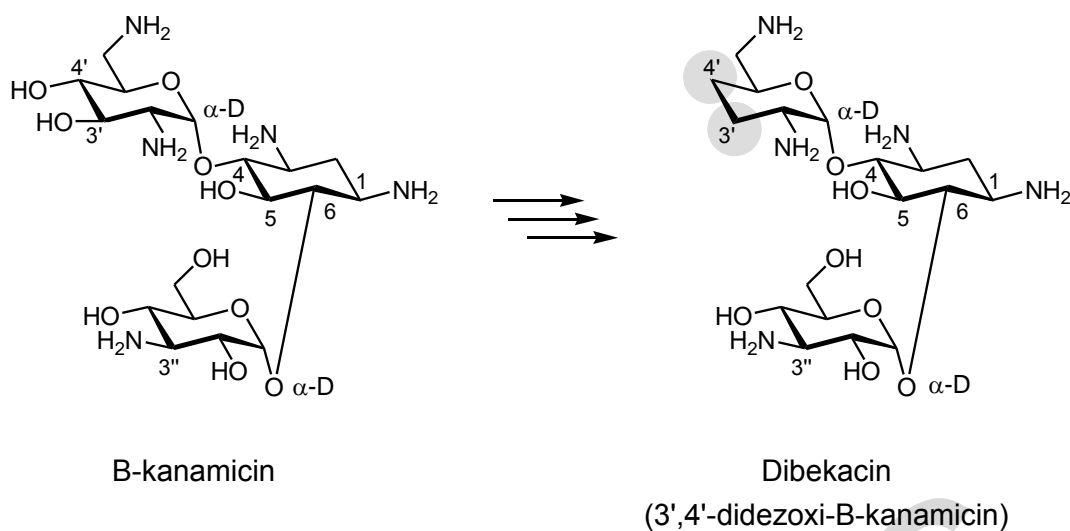


2.87. ábra

Alkalmazás, hatás

Széles spektrumú és viszonylag alacsonyabb toxicitású aminoglikozid antibiotikum. Vesetoxicitása fele akkora, mint a gentamiciné. Gram-negatív bacilusok, *Staphylococcusok* okozta légúti, húgyúti, izom és lágyrész infekciók, hasi fertőzések, szep-tikus kórképek, meningitiszek kezelésére javasolt. *Pseudomonas* törzsek ellenes hatása felülmúlja a gentamicinét. Gyakran alkalmazzák kombinációban különféle β -laktám antibiotikumokkal vagy klindamicinnel együtt.

Az aminoglikozid antibiotikumokkal szemben is kialakult rezisztencia ösztönözte az olyan szerke-zeti átalakításokat, melyek eredményeképpen – a biológiai hatás megtartása mellett – az inaktíváló enzimek már nem képesek hatásukat kifejteni. Ennek egyik útja, hogy adenilező, foszforilező vagy acetilező enzimek targetjeit, a hidroxicsoportokat eltávolítsák, dezoxi-analógokat állítsanak elő. Ezen elképzelés helyességét a 3',4'-didezoxi-B-kanamicin (dibekacin) példája igazolta, amelynek szintézise az S. UMEZAWA-csoport (1972) nevéhez fűződik. A félszintetikus dibekacin (*Panimicin*[®]) ugyanolyan vagy egyes esetekben hatásosabb volt, mint a kiindulási B-kanamicin.



2.88. ábra

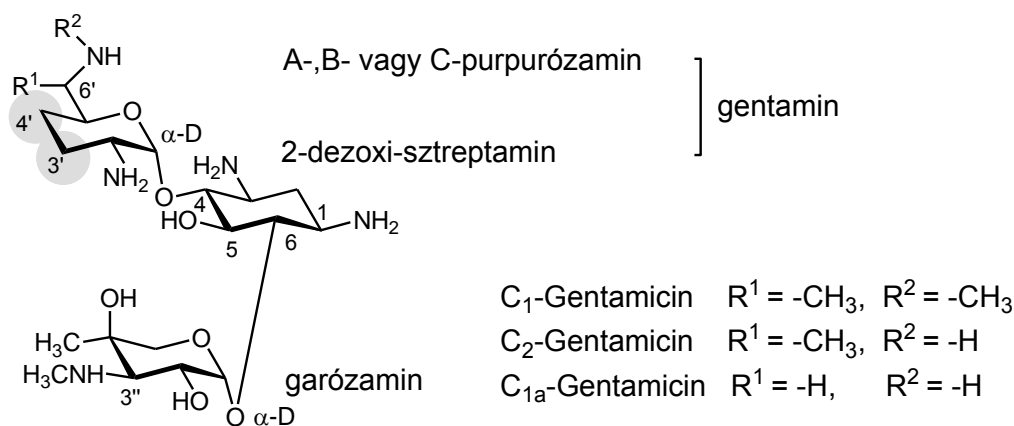
Gentamicin-szulfát

(*Gentamicini sulfas*, Eu. Ph. 8)

Gentamicin injekció

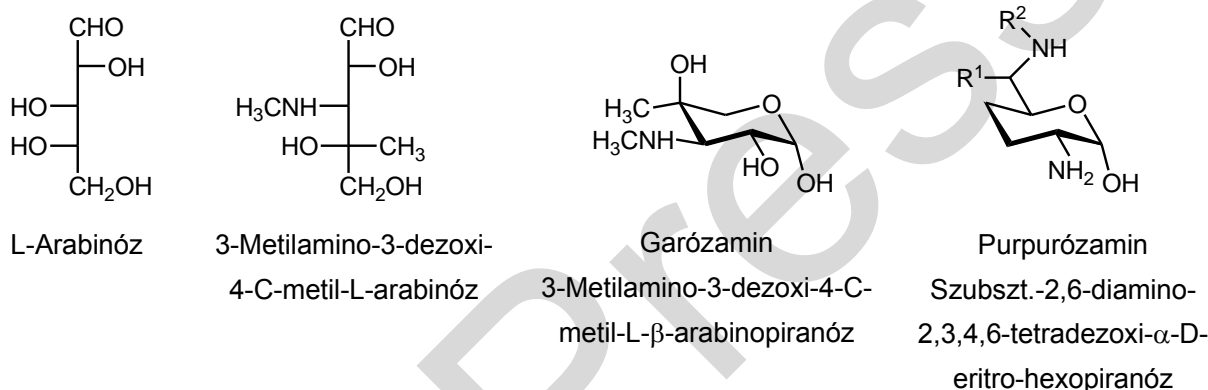
A többszörösen deoxi-aminoglikozid antibiotikumok további igen fontos képviselőit a gentamicinek között találjuk. A *Micromonospora purpurea* és *Ms. echinospora* fermentlevéből izolált gentamicinekről WEINSTEIN és munkatársai (1963) számoltak be először. A mintegy 50 komponensű fermentfolyadékban a gentamicinek mellett még sziszomicin és számos más aminoglikozid antibiotikum és azok bomlásterméke is megtalálható. Az elegyből a C₁-, C_{1a}- és C₂-gentamicint ioncserélő kromatográfiával lehetett izolálni.

A gentamicinekben a 2-dezoxi-sztreptamin C-6-os hidroxicsoportját egy elágazó láncú aminopentóz, a garózamin glikozilezi. A C-4 hidroxicsoporthoz kapcsolódó A-, B- és C-purpurózamin csak a C-6 szén és nitrogénatom metilsubstitúenseiben különböznek.



2.89. ábra

Szerkezeti összefüggések:



2.90. ábra

Alkalmazás

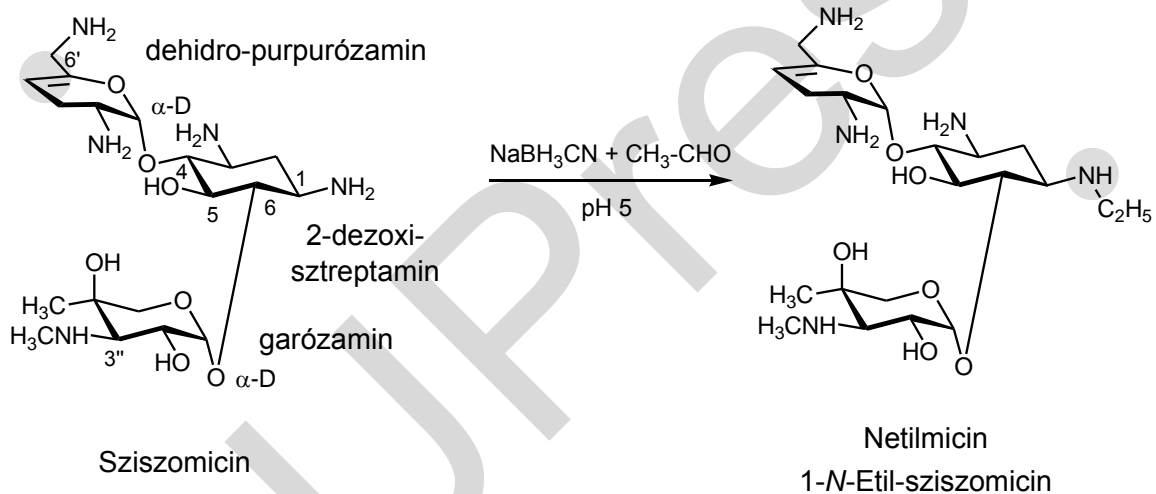
A forgalmazott antibiotikum a C₁-, C₂- és C_{1a}-gentamicin keverékét tartalmazza. Az antibiotikum igen nagyszámú Gram-negatív és -pozitív kórokozóra (beleértve a *Pseudomonas* és *Proteus* törzseket) jelentős baktericid hatást fejt ki. A *Mycobacterium tuberculosis*ra *in vitro* kifejtett biológiai hatása figyelemreméltó, *in vivo* azonban már gyengének tekinthető. A gentamicinnel szemben viszont nehezen alakul ki keresztrezisztencia, ezért olyan baktériumok ellen is hatásos lehet, amelyek más aminoglikozid típusú antibiotikumokra rezisztensek. A gentamicin polimer vagy kollagén hordozóba ágyazott kiszérelését csont, csontvelő és kötőszöveti fertőzések kezelésére és sebészeti profilaxisra fejlesztettek ki (pl. *Garamicin*[®] szivacs, *Septopal*[®] gyöngylánc)

Netilmicin-szulfát

(*Netilmicini sulfas*, Eu. Ph. 8)

Netilmicin injekció

A 4,6-O-bisz-glikozidok szintén jelentős képviselője a sziszomicin, amely a bioszintézis során a gentamicinekkel együtt képződik s így nem meglepő, hogy szerkezete is igen hasonló. A C_{1a}-gentamicinben levő purpurózamin dehidroszármazéka szerepel benne, ezért már sokkal inkább tekinthető egy diamino-dihidropirán származéknak, mintsem szénhidrátnak. A gyógyászatban azonban a kedvezőbb hatású félszintetikus 1-N-etilszármazéka nyert teret, a netilmicin. Az antibiotikum aminocsoportjainak aldehid jelenlétében végrehajtott redukív alkilezése és a hidrid donor redukálóképessége pH függő, így a redukálóelegy pH-jának változtatásával más és más aminocsoport alkileződik (WRIGHT 1976).



2.91. ábra

Alkalmazás, hatás

Netilmicinre érzékeny kórokozók okozta bakterémia, szeptikémia (újszülöttkori is), súlyos légzőszervi, vese és húgyivarszervi fertőzések, bőr, csont, izületi, égési, stb. infekciók esetén javasolt alkalmazni. *Pseudomonas aeruginosa* fertőzésekben célszerű karbenicillinnel kombinálni. A félszintetikus netilmicin előnye a többi aminoglikozid antibiotikummal szemben a jobb tolerálhatóság, valamint nagyobb dózisokban alkalmazható, mint a gentamicin vagy tobramicin.

Amikacin-szulfát

(*Amikacini sulfas*, Eu. Ph. 8)

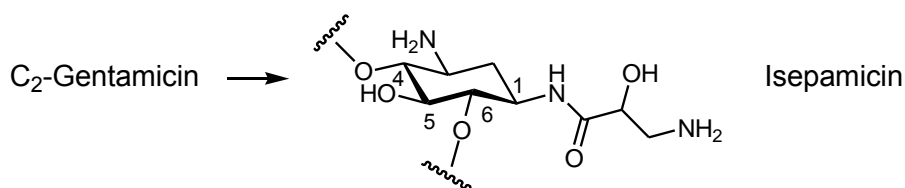
Amikin[®] injekció

Az aminoglikozid antibiotikumok kémiai módosításának egy másik irányzata szerint olyan származékokat készítenek, amelyek megakadályozzák az inaktiváló enzimek kötődését. Ilyen megfontolások alapján állították elő az amikacint, melyhez az ötletet két másik antibiotikum, a butirozin és ribosztamicin szerkezete adta. E két antibiotikumot csak az különbözteti meg, hogy az utóbbi C-1 aminocsoportja L(-)-4-amino-2S-hidroxi-vaajsavval (L-AHVS) van acilezve, így célszerűnek látszott ezzel a speciális γ -aminosavval más aminoglikozid antibiotikumok aminocsoportjait is szelektíven acilezni.

A különféle lehetséges származékok közül a legjobbnak a 2-dezoxi-sztreptidin C-1-es aminocsoportjának acilezésével kapott termék bizonyult, amely a KAWAGUCHI-féle (1972) eljárás szerint A-kanamicinből állítható elő.

A kanamicin acilezésével kapott különféle termékek szép példáját szolgáltatják a szerkezet-hatás összefüggések feltérképezésének. A mikrobiológiai vizsgálatok szerint a másik három aminocsoport acilezésével kapott anyagok hatása csak kb. 2%-a az amikacinének, tehát a jó hatás alapfeltétele a 2-dezoxi-sztreptamin C-1 helyzetű aminocsoportjának az acilezése. NAITO és munkatársai (1973) továbbá azt találták, hogy a racém AHVS-val készült amikacinnak a hatása kb. fele, a D-AHVS-val készülté csak kb. negyede a kanamicinének. A további szerkezet-hatás összefüggésekből az is kiderült, hogy az α -helyzetű hidroxicsoprot áthelyezése vagy eliminációja rendkívül csökkenti a biológiai hatást, például a β -hidroxi származék hatása az amikacinének csupán 5%-a. Az oldallánc szénatomjai számának eggyel növelése növeli, csökkentése csökkenti a biológiai hatást. A Pfizer kutatói által redukcióval előállított 4-amino-2-hidroxi-butil származék (*butikacin*) hatása gyakorlatilag majdnem azonos az amikacinével, míg a hexil analóg igen alacsony hatással rendelkezett.

Az amikacinnal analóg módon, L-AHSV-val acilezve a dibekacint a sztreptamin 1-aminocsoportján állították elő az *arbakacint*, az egy szénatommal rövidebb α -hidroxi- β -aminopropionsav felhasználásával pedig a gentamicinből az *isepamicint*. Hasonló származék a propikacin is. Ezek közül az isepamicin van több országban forgalomban.



2.92. ábra

Alkalmazás

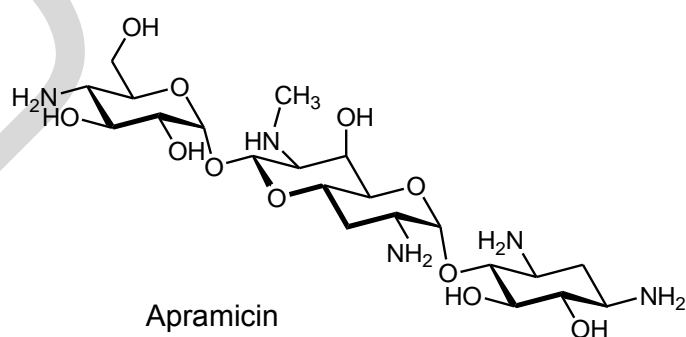
Az amikacin javallatai hasonlóak a gentamicinéhez. Bár alaphatása valamivel gyengébb a kanamicinénél vagy gentamicinénél, azonban hatékony a többi aminoglikozidra rezisztens törzsek esetén is. Amikacinnal szemben a *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* és *St. aureus* törzsek 93-98%-ban érzékenynek bizonyultak. A többi aminoglikozidhoz hasonlóan az amikacin és a β -laktám antibiotikumok együttesen szinergista hatást mutatnak.

Előállítás

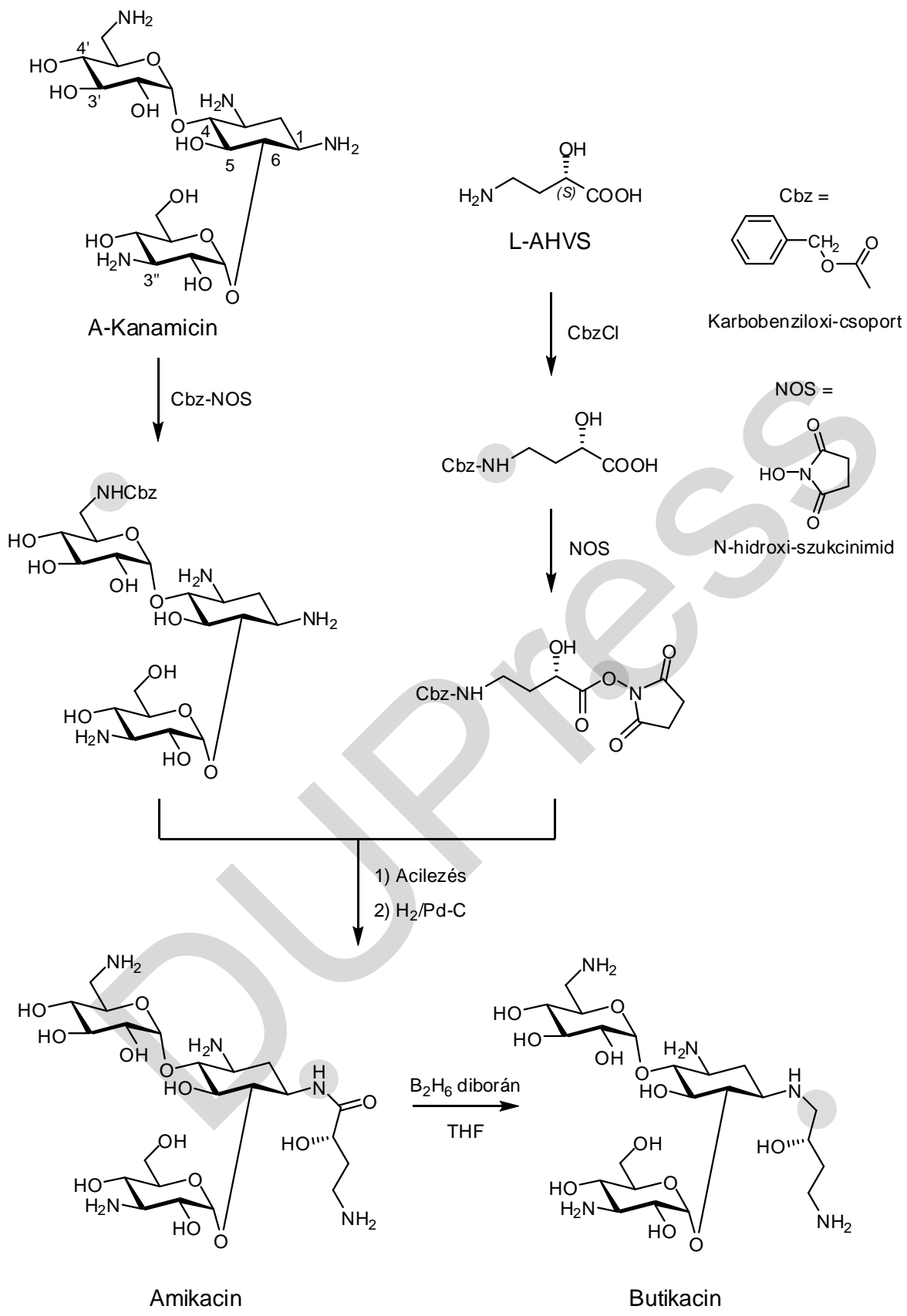
Az amikacin szintézise jó példa arra, hogy több azonos szubsztituens (-OH és -NH₂) során mennyire fontos a megfelelő védőcsoportok használata (2.94. ábra). Az A-kanamicin C-6' aminocsoportját N-(benziloxikarbonil)-szukcinimiddel (Cbz-NOS) karbobenziloxi (Cbz) származék formájában védik. Ezzel párhuzamosan az L-AHVS C-4 aminocsoportját karbobenziloxikloriddal (CbzCl) reagáltatva ugyancsak Cbz-származék formájában védik, majd N-hidroxi-szukcinimiddel aktív észterre alakítják. Ezzel acilezik az előbbi védett A-kanamicint, majd a termék két Cbz védőcsoportját katalitikus hidrogénezéssel eltávolítva megkapják az amikacint. Az acilcsoport diborános reakciójával pedig a butikacin állítható elő.

2.2.3.3 Egyéb aminoglikozid antibiotikumok

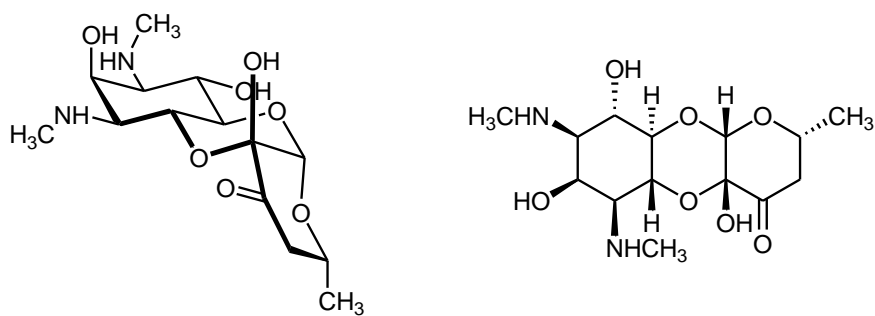
Széles spektrumú antibiotikum az *apramicin*, amely egy szokatlan kondenzált vázas szénhidrát egységet tartalmaz. Mezőgazdaságban és állatgyógyászatban alkalmazzák (*Ambramellin*[®])



2.93. ábra



2.94. ábra. Az amikacin és butikacin szintézise.



Spektinomicin

2.95. ábra

A *spektinomicint* a *Streptomyces spectabilis* tenyészetéből izolálták (LEWIS és CLAPP, 1961). Széles spektrumú antibiotikum, azonban leginkább csak penicillinre nem reagáló gonorrhoea kezelésére alkalmazzák (*Trobicin*[®]), illetve penicillinallergia fennállásakor Nálunk jelenleg nincs forgalomban.

2.2.3.4 Az aminoglikozidok és egyéb fehérjeszintézist gátló antibiotikumok hatásmechanizmusa

Bár már régóta ismert, hogy az aminoglikozidok több más antibiotikummal egyetemben a bakteriális riboszómákkal kölcsönhatva gátolják a fehérjeszintézist, a pontos hatásmechanizmusokat csak a legutóbbi néhány évben kezdték feltérképezni, amikor is nem csak a polipeptidekből és rRNS-ből álló bonyolult összetételű riboszóma teljes szerkezetét sikerült megállapítani, hanem egyes alegységeinek és az antibiotikumoknak a komplexeit is sikerült kristályos formában kinyerni és pontos szerkezetüket röntgenkristallográfiával megállapítani (CARTER és munkatársai, 2000).

A 2.96. ábra nagyon vázlatosan bemutatja a prokarioták fehérjeszintézisének egyes lépéseit.

A fehérjeszintézis legelső lépéseként a DNS-ről másolat készül mRNS formájában, ami az információt a riboszómákhoz szállítja s egyúttal egyfajta templátként viselkedik a szintézis során. A mRNS-t készítő RNS-polimeráz enzimhez kötődik és működését gátolja a rifampicin.

A fehérjeszintézis kezdő lépése (inicializálódás) gyanánt néhány ún. inicializáló faktor segítségével összeáll egy mRNS-hez kapcsolódó riboszóma a kisebb és nagyobb (30S és 50S) alegységekből és egy formil-metionin-tRNS komplexből. Az

aminoglikozidok és a spektinomicin ezt az inicializációt gátolja a 30S riboszóma egységnek egy 16S rRNA alegységéhez való kötődésével.

Az aminoglikozid antibiotikumok annál a pontnál (A-site) kapcsolódnak, ahol az aminosavakat szállító ún. aminoacil transzfer RNA (tRNA) és az mRNS közötti kodon-antikodon leolvasás történik. A szerkezet kritikus részeinek a konformációját fixálja, ezáltal az egész folyamat, tehát a fehérjeszintézis leáll.

Az antibiotikum – rRNA közti kapcsolat létrejöttében lényeges szerepe van az elektrosztatikus kölcsönhatásoknak, tehát az RNS negatív töltésének (foszfát O atomok) és az aminoglikozid pozitív töltésű nitrogénjeinek, azonban még szerkezeti víz molekulák és Mg^{2+} ionok részvétele is szükséges a kötődéshez. Az egyes aminoglikozidok kötődésében ezen a ponton vannak különbségek: a sztreptomycin például a foszfát anionokhoz kapcsolódik és egy peptid oldallánccal is, a spektinomicin az RNS bázisokkal, a tobramicin mindkettővel. Emiatt az egyes antibiotikumok között kis különbségek adódnak, egyesek csak az inicializációt gátolják, mások, például a sztreptomycin a már működő riboszómát is zavarják és téves olvasást, hibás aminosav beépülést okozhatnak.

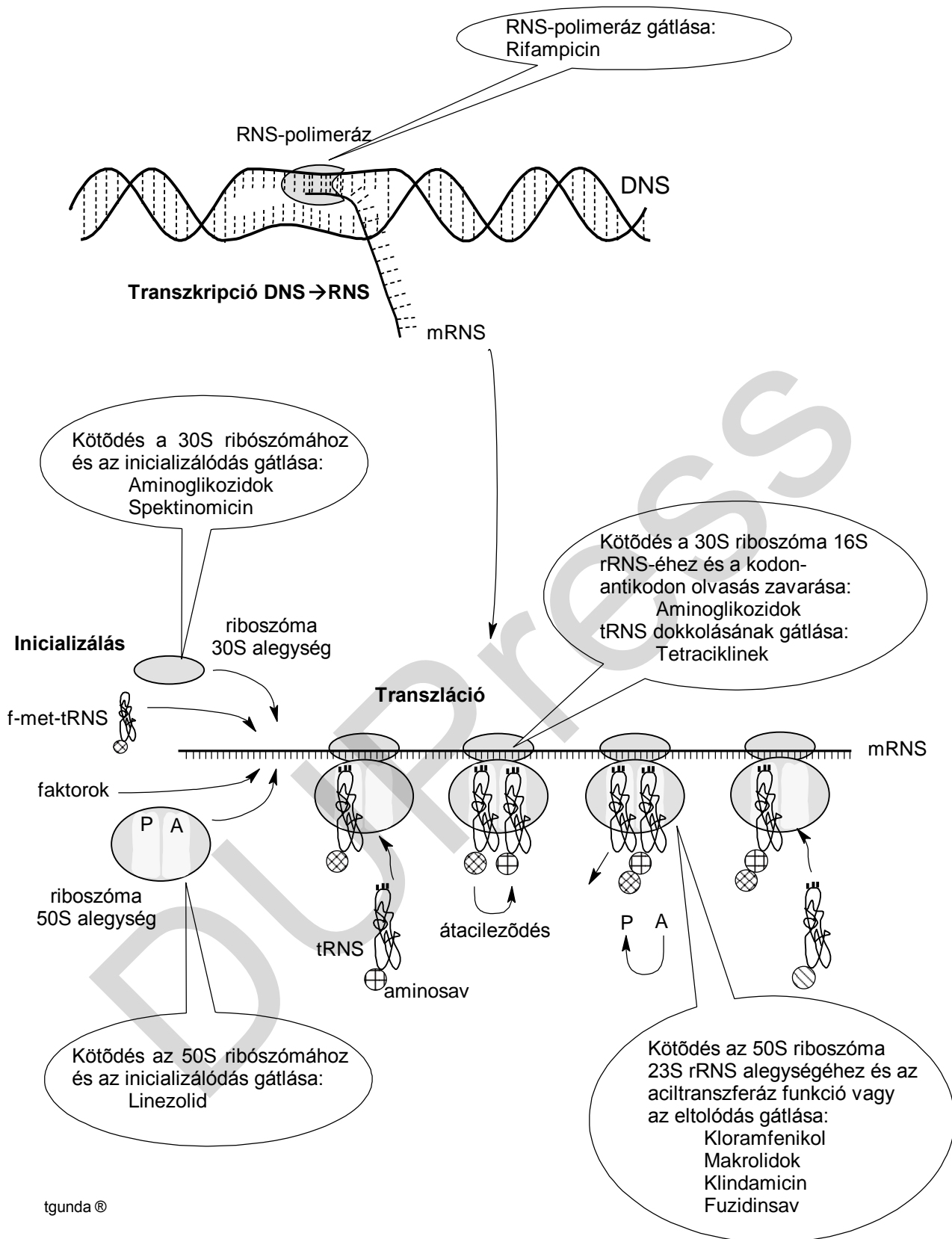
A később tárgyalandó tetraciklinek is ehhez az alegységhez, de más helyen kötődnek, magnézium ion hidakon keresztül. Ezért a tetraciklinek eltérően torzítják a makro-molekulák helyzetét: az aminoglikozidokkal ellentétben nem a kodon-antikodon olvasást zavarják, hanem a tRNA dokkolását az A ponton.

Az antibiotikumok másik csoportja a riboszóma 50S részéhez kötődik. A kloramfenikol, linkomicin és klindamicin a peptidil-transzferáz aktivitást bénítják. A makrolidok és a fuzidinsav a translációt gátolja, tehát amikor a tRNA-növekvő peptid komplex az A helyről a P-re mozdul, s így az egész egység előre lép az mRNS mentén. A röntgendiffrakciós szerkezetek megmagyarázták azt is, hogy a makrolidok ketolid alcsaládjá miatt jóval hatásosabb a klasszikus kladinozidoknál: a kladinóz jelenléte kifejezetten gátolja a szorosabb illeszkedést az egyik rRNS szegmenssel. Ezen a helyen kötődik a linezolid is, azonban az általa okozott változások pontosan még nem ismertek.

2.2.3.5 Az aminoglikozid antibiotikumokkal szembeni rezisztencia

Az aminoglikozidokkal szembeni bakteriális rezisztenciának három oka lehetséges:

- • Az antibiotikummolekula inaktiválása az amino- vagy hidroxicsoportok módosítása útján (szubsztrát megváltoztatása);
- • A riboszóma módosulása (target megváltozása);
- • Permeabilitás megváltozása (célhozjutás gátlása)

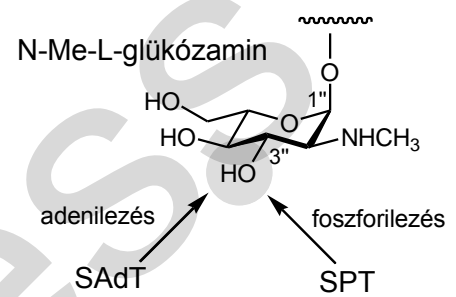


2.96. ábra. A riboszómák működése és a fehérjeszintézis vázlatosan, valamint egyes antibiotikumok hatáspontja.

Ezek közül a leglényegesebb az első ok, amit a sztreptomocinnal kapcsolatban már említettünk. Az antibiotikummolekulák megváltoztatásáért felelős enzimeknek (AME) három fajtája van:

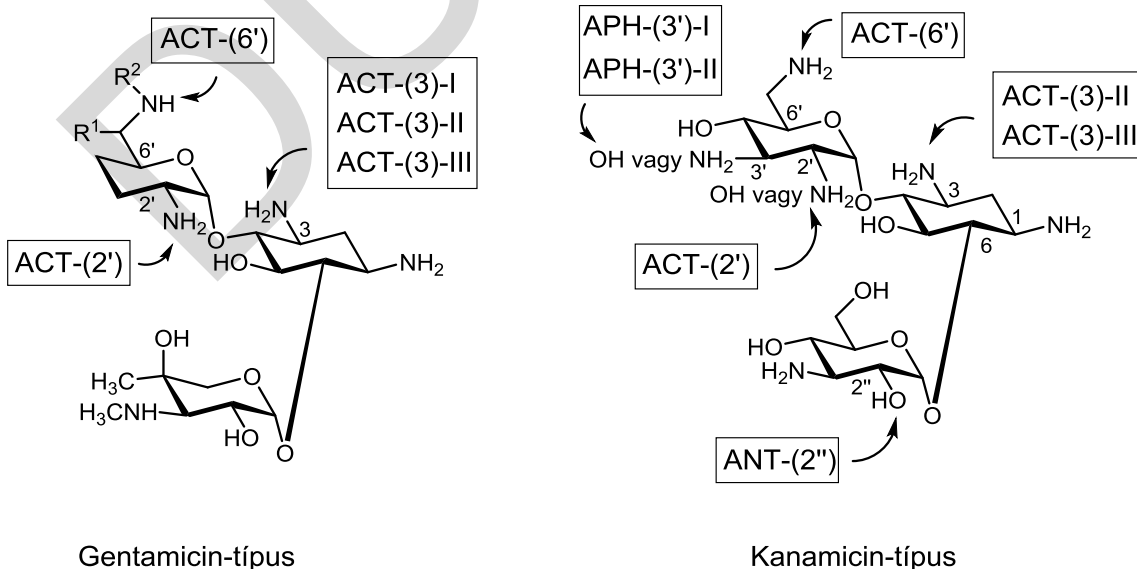
- Acetiltranszferázok (ACT), amelyek az aminosz csoportokat acetilezik;
- Foszfortranszferázok (APH), amelyek a hidroxics csoportokat foszfátészterre alakítják;
- Nukleotidil (általában adenil) transzferázok (ANT), amelyek egy nukleotidot kapcsolnak a hidroxics csoportokhoz.

A sztreptomycin esetén a rezisztenciáért a *sztreptomycin-adeniltranszferáz* enzim (SAdT) ATP és kétértékű kationok jelenlétében a (dihidro) sztreptomycin N-metil-L-glükózamin részének C-3'' hidroxics csoportja adenileződik, s ezáltal megszűnik a riboszómához való kötődés lehetősége, elveszti a fehérjeszintézist gátló hatását. Ugyanezt a hidroxics csoportot foszforilezi a *sztreptomycin-foszfortranszferáz* enzim (SPT) is. A tapasztalatok szerint a foszforileződéssel kialakult inaktiváció mindig magasabb rezisztenciaszintet hoz létre, mint az adenileződés.



2.97. ábra

Az alábbi ábrán a gentamicin és kanamicin-típusú antibiotikumok hatástalanításában résztvevő enzimeket, azok típusát és támadáspontját foglaljuk össze:



Gentamicin-típus

Kanamicin-típus

2.98. ábra. Az aminoglikozid antibiotikumokat hatástalanító enzimek. ACT: acetiltranszferáz, APH: foszfortranszferáz, ANT: nukleoziltranszferáz.

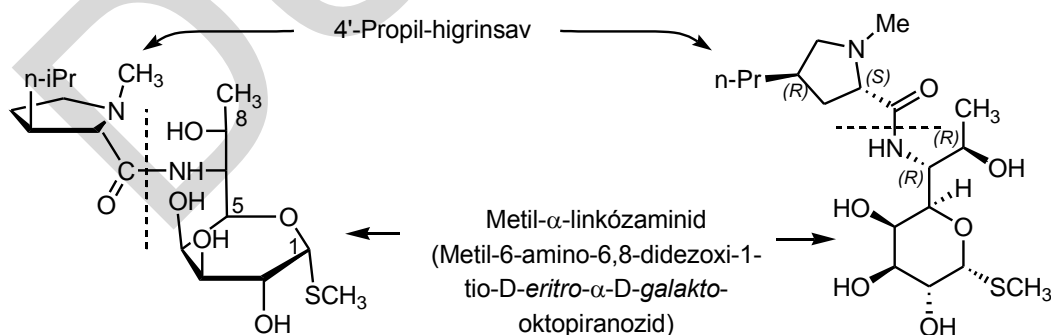
Az egyes enzimekből többféle változat is létezik aszerint, hogy melyik antibiotikummal tudnak kölcsönhatásba lépni. Például az ACT-(3)-I csak a gentamicinét inaktiválja, míg az ACT-(3)-II az összes korábban említett aminoglikozid C-3-as helyzetű aminosoportját képes inaktiválni. A baktériumokban a foszfortranszferázok fordulnak elő a leggyakrabban.

Amíg a 4,5- és 4,6-bisz-glikozid szerkezetű aminoglikozid antibiotikumokat egyszerre több enzim is tudja inaktiválni, addig a C-1-NH₂-szubsztituált félszintetikus származékok esetén (amikacin) ezt csak egyetlen enzim, az ACT-(6') képes elvégezni a 6-amino-6-dezoxi-D-glükóz egység aminosoportjának acetilezése révén. Ez az enzim, így ez a típusú rezisztencia jelenleg aránylag kevés baktériumtörzsben fordul elő.

2.2.4 Linkózaminidok

Egy önálló kis csoportját alkotják az antibiotikumoknak a *linkomicin* és származékai. Ezt a speciális, nyolcszénatomos szénhidrátot és ként tartalmazó antibiotikumot egy *Streptomyces lincolnensis* törzsből izolálták MASON és munkatársai (1963). Szerkezetének teljes meghatározása több mint tíz évet igénybe (HOEKSEMA, 1964; HORTON, 1974).

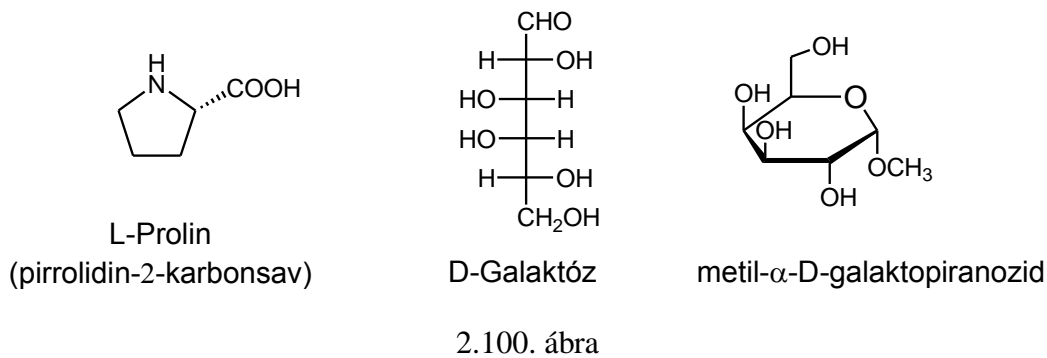
A linkomicin a természetben ritka tioglikozid kötést tartalmaz, amely savas közegben pH 3 alatt melegítve percek alatt elbomlik.



Linkomicin

2.99. ábra

Szerkezeti összefüggések:



A linkomicin korábban *Lincocin*[®] néven került forgalomba, azonban félszintetikus származéka, a 7(S)-klór-7-dezoxi-linkomicin (klindamicin) mára kiszorította.

Klindamicin hidroklorid

(*Clindamycini hydrochloridum*, Eu. Ph. 8)

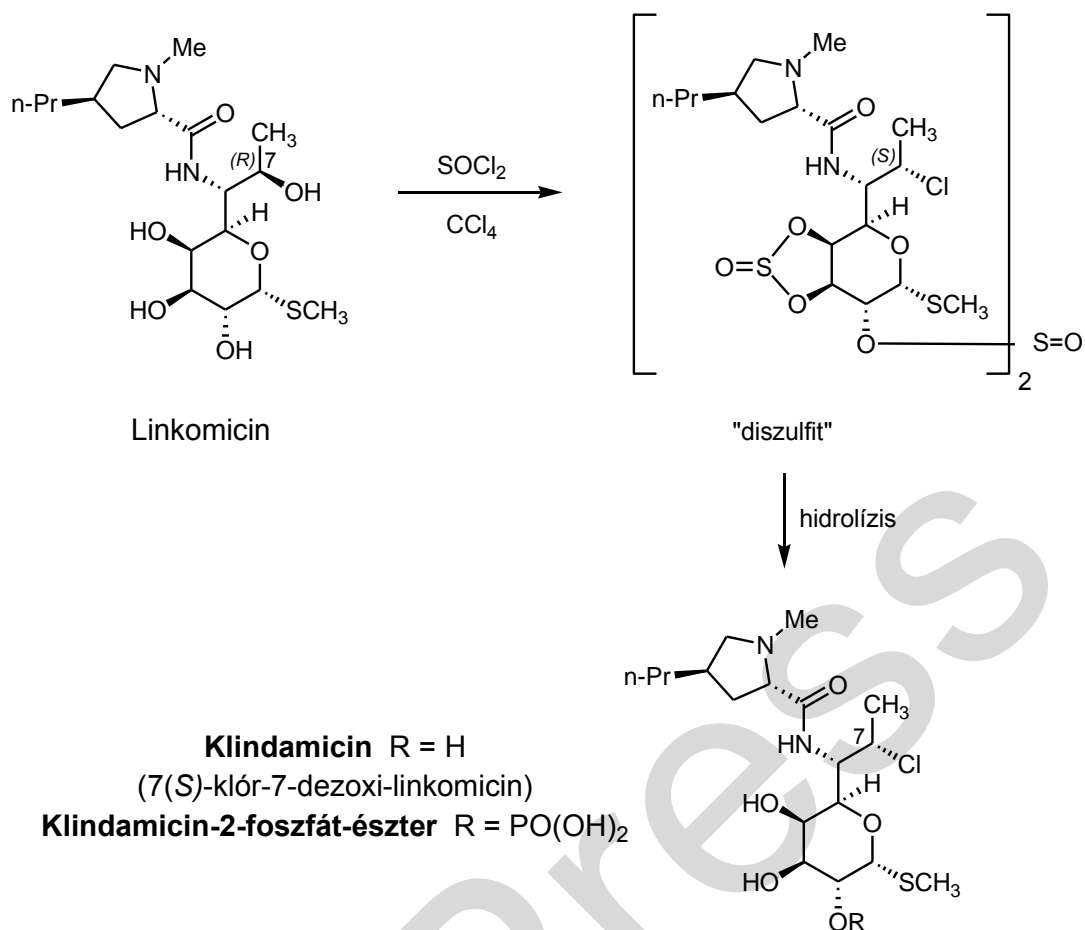
Dalacin[®] injekció, kapszula, hüvelykrém, emulzió, Klimicin[®] injekció, kapszula Zindaclin[®], Duac[®] gél

A klindamicint BIRKENMAYER és munkatársai (1965) állították elő. Ez a félszintetikus antibiotikum vizes közegben pH = 3-5 között stabil, alacsonyabb pH értéken a tioglikozid kötés lassan hidrolizál, magasabb pH-nál pedig 7-Cl \rightarrow 7-OH szolvólízis megy végbe. A jobban oldódó 2-foszfát vagy az íztelen 2-palmitát prodrug észterei formájában is alkalmazzák, ezek a szervezetben visszaalakulnak a kiindulási antibiotikumká.

Az előállítás során (2.101. ábra) a reagensként alkalmazott tionil-klorid klórozószerként és ideiglenes védőcsoport (ciklikus szulfit) kialakítóként is működik.

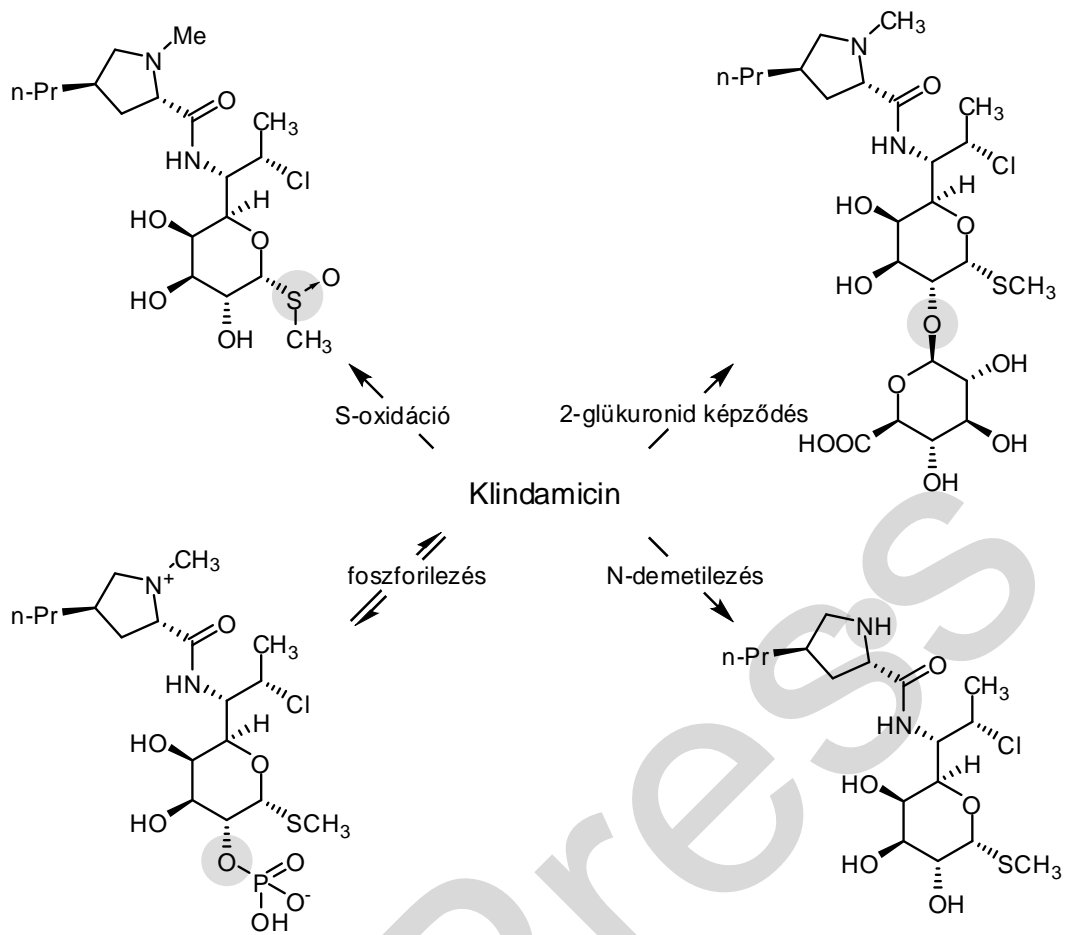
Hatás, alkalmazás

A klindamicin az 50S riboszómához kötődve gátolja a baktériumok fehérjeszintézisét (131. oldal). Hatásspektruma elsősorban a Gram-pozitív baktériumokra és az anaerobokra (*Bacteroides*, *Fusobacterium*) terjed ki, továbbá használható klamidia kezelésére is. A baktériumokon túlmenően hat *Plasmodium*okra is, azonban csak rezisztens malária kezelésére ajánlják, más antimaláriás szerekkel kombinálva. Akne-ellenes készítmények komponense is.



2.101. ábra. A klindamicin előállítása

Penicillinallergiás betegeknek *Strepto-* ill. *Staphylococcusok* okozta, valamint anaerob hasi, kismedencei fertőzésekben, oszteomyelitisz, periosztitisz, periodontitisz esetén jól alkalmazható. Újabban a klindamicint AIDS-es betegek oportunistá fertőzéseinek kezelésére is javallják alkalmazni. A jobban oldódó klindamicin-2-foszfát-észter prodrugnak tekinthető, mivel *in vitro* körülmények között inaktív, de *in vivo* gyorsan hidrolizálva jó vérszintet biztosít. Gyermekgyógyászati célra a 2-O-palmitinsav észterét alkalmazzák, amely nem keserű és szintén klindamicinre hidrolizál. Mellékhatásként hasmenést, sőt kolitist okozhat.



2.102. ábra. A klindamicin metabolizációja

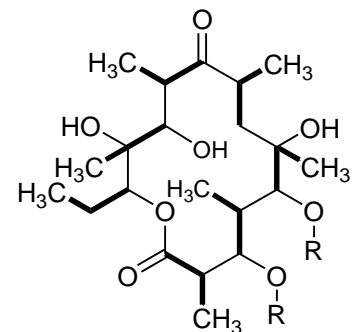
2.2.5 Makrolid antibiotikumok

Az idetartozó, 1950 óta ismert antibiotikumokat szintén különböző aktinomicéták (aktinobaktériumok, sugárgombák) termelik. Maga a *makrolid* elnevezés a Nobel-díjas R. WOODWARD-tól származik (1957, **macrolactone glycoside**), ugyanis ezen antibiotikumok mindegyike soktagú, többször helyettesített *makrociklusos laktongyűrűt* tartalmaz, gyakran *polién kromoforral*. Ez alkotja a molekula aglikon részét, amelyhez dezoxi- és/vagy dezoxi-amino-cukrok kapcsolódnak.

A makrolid antibiotikumok családja később az *anza-makrolidokkal* bővült, melyek molekuláiban helyettesített naftokinon vagy benzokinon vázat tartalmazó makrociklusos laktámgűrűt találunk.

Bármelyik típusú makrolid antibiotikumról is van szó, mindegyik szerkezetére érvényes azon megállapítás, hogy a makrociklikus lakton (vagy laktám) mindig *páros gyűrűtagszámú*, így *páratlan szénatomszámú*.

Ennek oka a makrolidok bioszintézisében rejlik: a molekulák vagy acetyl- vagy propionil vagy ritkábban butirát egységekből épülnek fel, illetve a láncnövekedés során az ezeknek megfelelő acetyl-, malonil-, metilmalonyl-, stb. koenzim A-ból származnak az atomok. Az eritromicin alapváza, az eritronolid például homológ módon csak propionil egységeket tartalmaz.



2.103. ábra

A makrolid antibiotikumok csoportosítása:

1. *Nem polién szerkezetű makrolidok.* Felosztásuk gyűrűtagszám alapján történik (14-, 16-, 18-, stb.) Elsősorban Gram-pozitív baktériumok okozta légúti, bőr- és lágyszövet fertőzések kezelésére valók. Egyes Gram-negatív törzsekkel (*Haemophilus* és *Brucella*) szemben is hatásosak.
2. A *polién* szerkezetű makrolidokat a molekulában levő konjugált kettőskötések száma alapján osztályozzuk. Ezek az antibiotikumok nem antibakteriális, hanem gombaellenes, antifungális hatásúak, főleg a különböző sarjadzó gombák növekedését gátolják. Parenterálisan adagolva viszonylag magas toxicitást mutatnak, de szájon át szedve kevésbé mérgezőek. Egyesek csak lokálisan használhatók.

3. *Anza-makrolidok*. Ezek molekuláiban a makrolakton gyűrű helyett *makrociklusos laktám* található. Biológiai aktivitásuk a *Mycobacterium* családra, *H. influenzae*-ra és néhány tumorfajtára is kiterjed.
4. *Makrociklusos tetralaktonok* (makrotetrolidok). Alkáli fémekkel erős komplexeket képző ún. ionofor antibiotikumok tartoznak ide, pl. a nonaktin. Ellentétben a korábban tárgyalt depsi-peptidekkel, nincs gyakorlati jelentőségük.

A természetből izolált makrolidok száma mára jóval 2000 fölé emelkedett, beleértve a tengeri élőlényekből izolált változatos szerkezetű anyagokat is. A jelenleg ismert legmagasabb gyűrűtagszámú vegyület jelenleg 62.

2.2.5.1 Nem polién szerkezetű makrolidok

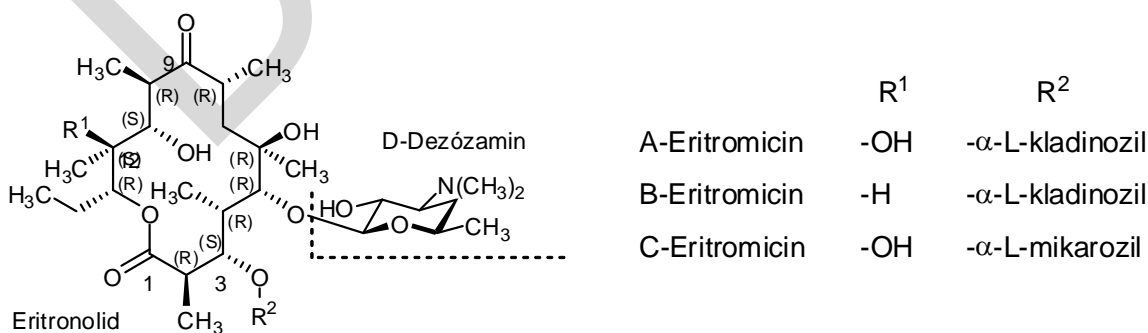
Ez az ötvenes évek elején felfedezett antibiotikum család több értékes gyógyszerrel járult hozzá a baktériumok elleni küzdelemhez. A 12-tagú gyűrűt tartalmazó vegyületek (metimicin, stb.) nem jelentősek. A 14-es gyűrűtagszámú eritromicin, oleandomicin és félszintetikus származékai viszont gyógyászati szempontból igen fontosak.

14-es gyűrűtagszámú makrolid antibiotikumok

Eritromicin

(*Erythromycinum*, Eu. Ph. 8)

Aknemycin[®] oldat, kenőcs, Aknefug[®] oldat, Davercin[®] és Isotrexin[®] gél

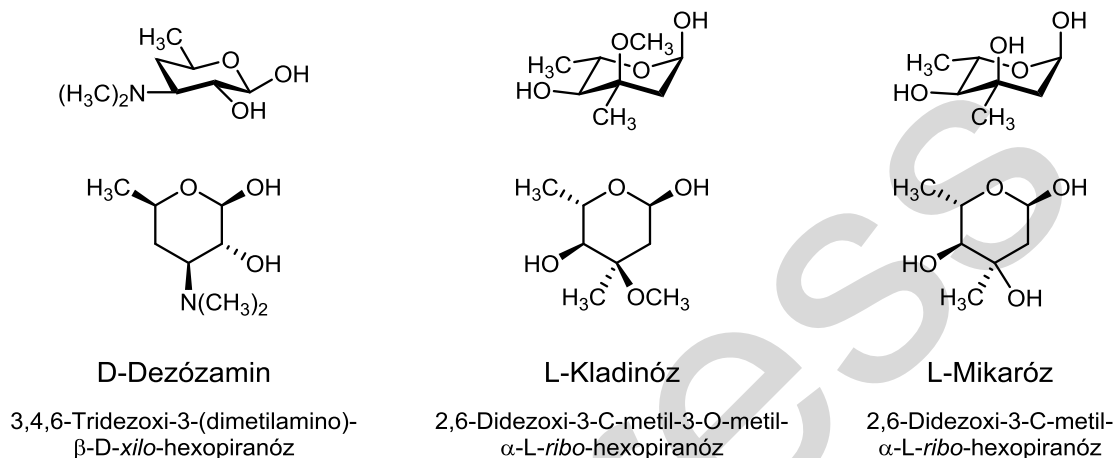


2.104. ábra

Az eritromicint MCGUIRE és munkatársai izolálták (1952, Eli Lilly and Co.) a *Streptomyces* (ma: *Saccharopolyspora*) *erythreus* fermentlevéből. Szerkezetvizs-

gálatával sok kutató foglalkozott, közülük CLARK és WOODWARD nevét kell kiemelni. A bioszintézis főterméke az A-eritromicin, melytől a B-eritromicin a C-12 helyzetű hidroxicsoport hiányában különbözik. Ennek nagyobb a savstabilitása, a hatása viszont kb. 80%-a az A-komponensének. A minor komponens C-eritromicin pedig az L-kladinóz szénhidrátkomponens helyett L-mikarózt tartalmaz. A D-dezózamin dimetilaminocsoportja miatt bázisos vegyület.

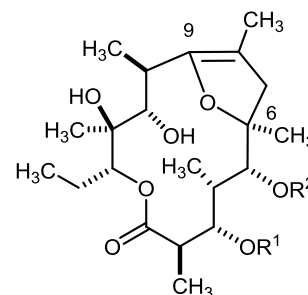
Szénhidrát komponensek:



2.105. ábra

Alkalmazás, hatás

Az eritromicin főleg a felső légutak és lágyszövetek Gram-pozitív baktériumok okozta fertőzéseire használatos, de jól hat még gonorrhoeára és szifiliszre is. Hatásosnak mutatkozott még a *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, *Chlamidia* törzsek ellen is. Jó alternatíva penicillinallergia esetén. *Per os* alkalmazásánál probléma rendkívül keserű íze, ezt különböző mono- és dikarbonsav félészterekkel készített származékok útján sikerült kiküszöbölni (eritromicin-sztearát, -etilszukcinát, -esztolát és -laktobionát). Az eritromicin-esztolát (*Erythrotrop*[®]) az eritromicin 2'-helyzetben (dezózamin-2-OH) propionsavval acilezett származékának laurilszulfonát sója. Az eritromicin-laktobionát D-galaktopiranozil-D-glükonsav só. Hátránya még az eritromicinnek, hogy pH 4 alatt, így a gyomorban is jelentős a bomlása, és az egyik enol-éter típusú bomlástermék (2.106. ábra) felelős a gasztrointesztinális mellékhatásokért, mivel gátolja a gyomor és bélrendszer működését szabályzó ún. motilin receptort.

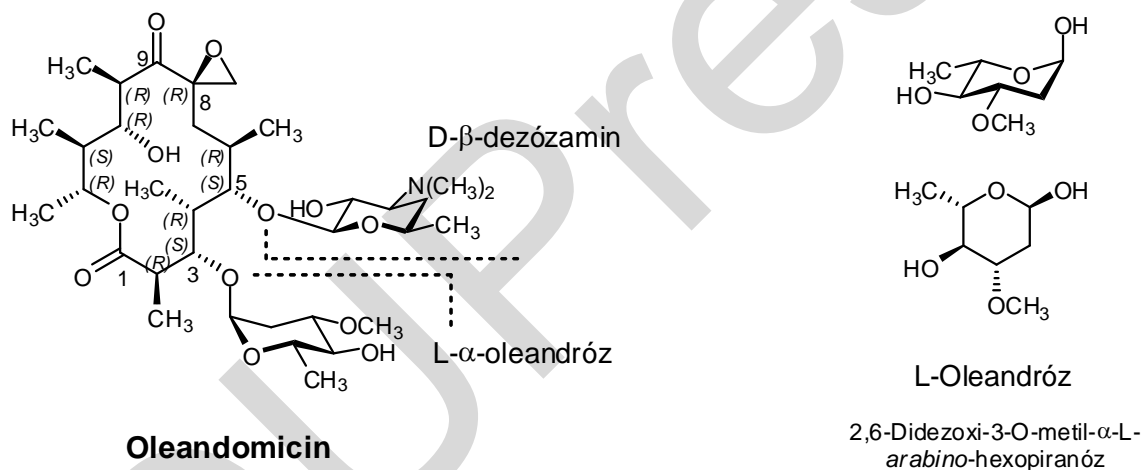


2.106. ábra

Oleandomicin

(*Oleandomycinum*, Eu. Ph. 8)

A 14-es gyűrűtagszámú nem polién makrolidok másik természetes képviselője az *oleandomicin*, amit SOBIN és munkatársai (1954) a *Streptomyces antibioticus* fermentlevéből különítették el. Antibakteriális tulajdonságai hasonlóak az eritromicinéhez. Érdekes szerkezeti eleme az aglikon C-8-atomjához kötődő epoxid (oxirán) gyűrű. Ennek felnyílása az antibiotikum inaktiválódásával jár. L-Kladinóz helyett L-oleandrózt tartalmaz, ez a C-3-as atomján különbözik az előzótól. Az oleandomicin hidroxicsoportjainak acetilezésével készült a *troleandomicin*, amely íztelen és vízben gyakorlatilag oldhatatlan, azonban jobb lipidoldékonysága miatt az anyavegyületnél sokkal jobban felszívódik és magasabb plazmakoncentrációt biztosít. Főleg felső légúti fertőzésekre használható az eritromicin alternatívájaként. Az új félszintetikus eritromicin származékok megjelenésével alkalmazása visszaszorult.



2.107. ábra

Hatásmechanizmus és rezisztencia:

A fehérjeszintézist bemutató ábra magyarázatánál már említettük (131. oldal), hogy a nem-polién makrolidoknak ez a családja a riboszómák 50S egységéhez kötődve gátolja a fehérjeszintézist. Pontosabban, ma már ismert, hogy ezek az antibiotikumok egy olyan alagútszerű helyen levő ponthoz (ún. V. domén) kötődnek a riboszómához, amellyel megakadályozzák a növekvő peptidlánc kijutását a riboszómából.

A rezisztens baktériumok háromféle mechanizmussal küzdik le a makrolid antibiotikumok támadását:

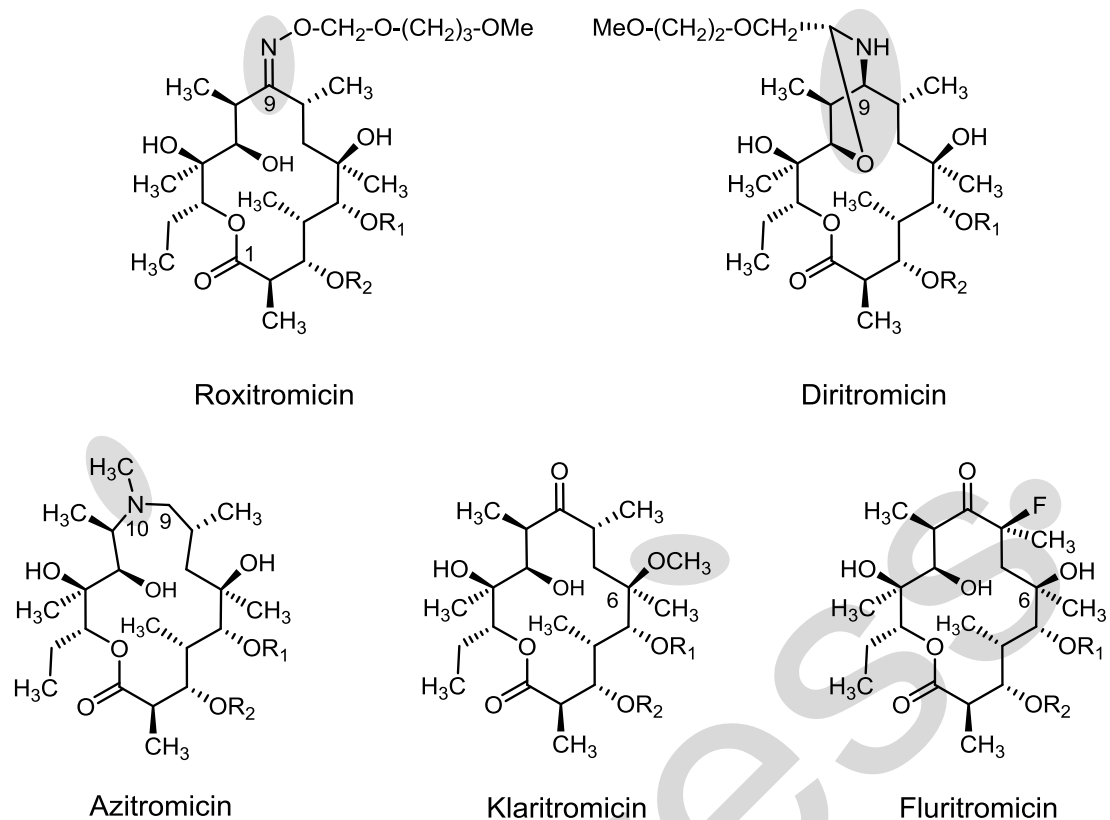
1. *Target módosulása:* a) A riboszóma kritikus helyén levő egyik adenin (23S rRNA 2058. adenin) N-metilezése vagy dimetilezése egy metiltransferáz enzim által, vagy
b) a 23S rRNA mutációja: a 2058. adenin helyett guanin szerepel. E két módosulás nem zavarja a fehérjeszintézist, de meggátolja az antibiotikum kötődését.
2. *Efflux-pumpák szerepe:* A baktériumok a számukra nemkívánatos anyagoktól ún. efflux-pumpákkal szabadulnak meg. Főleg a Gram-pozitív baktériumok „fejlesztettek ki” olyan, a sejtmembránba ágyazott efflux pumpákat, amelyekkel fokozottan eltávolíthatják a 14 és 16 tagú makrolidokat.
3. *Szubsztrát módosítása:* az aminoglikozidoknál leírtakhoz hasonlóan, bizonyos foszforiláz és acetiláz enzimek az antibiotikumot megváltoztatják és ezáltal hatástalanítják. A makrolidoknál ez a mechanizmus azonban kevésbé általános, főleg az *Enterobacter* törzseknél fordul elő.

Félszintetikus eritromicin származékok

Az eritromicin kémiai szerkezetének megváltoztatásával sikerült kedvezőbb farmakokinetikájú és szélesebb spektrumú származékokat előállítani, másrészt a fentebb leírt rezisztenciát is többé-kevésbé elhárítani. A 2.108. ábra öt származékot mutat be, jelölve egyúttal a megváltoztatott szerkezeti elemeket is.

Ezeket a félszintetikus származékokat *kladinozidoknak* is hívják, utalva a meglévő L-kladinózra, szemben az újabb *ketolidokkal*, amelyekből eltávolították a kladinózt.

Mivel a természetes makrolid antibiotikumok több hasonló funkciós csoportot tartalmaznak, a kémiai átalakítások hosszadalmasak a megfelelő védőcsoportok kialakítása és eltávolítása miatt. Példaként álljon itt a klaritromicin szintézise A-eritromicinből. A szintézis során (WATANABE és munkatársai, 1993) először az aglikon 9-keto csoportját védik oximéter formájában, majd a négy hidroxicsoport közül hármat trimetilszilil-éterként. Ezután szelektíven metilezhető a C-6 hidroxicsoport. A védőcsoportok két részletben történő eltávolításával kapják a klaritromicint, vagyis a 6-O-metil-A-eritromicint.



$R_1 = -O-\beta\text{-D-dezozaminil}$, $R_2 = -O-\alpha\text{-L-kladinozil}$

2.108. ábra. Az eritromicin félszintetikus származékai

Azitromicin

(*Azithromycinum*, Eu. Ph. 8)

Azi[®], Azibot[®], Aziwill[®] filmtabletta
Sumamed[®], Zitrocin[®] filmtabletta,
kapszula, infúzió, Zmax[®] szuszpenzió

Fluritromicin

(*Flurithromycinum*)

Roxitromicin

(*Roxythromycinum*, Eu. Ph. 8.)

Roxithromycin filmtabletta

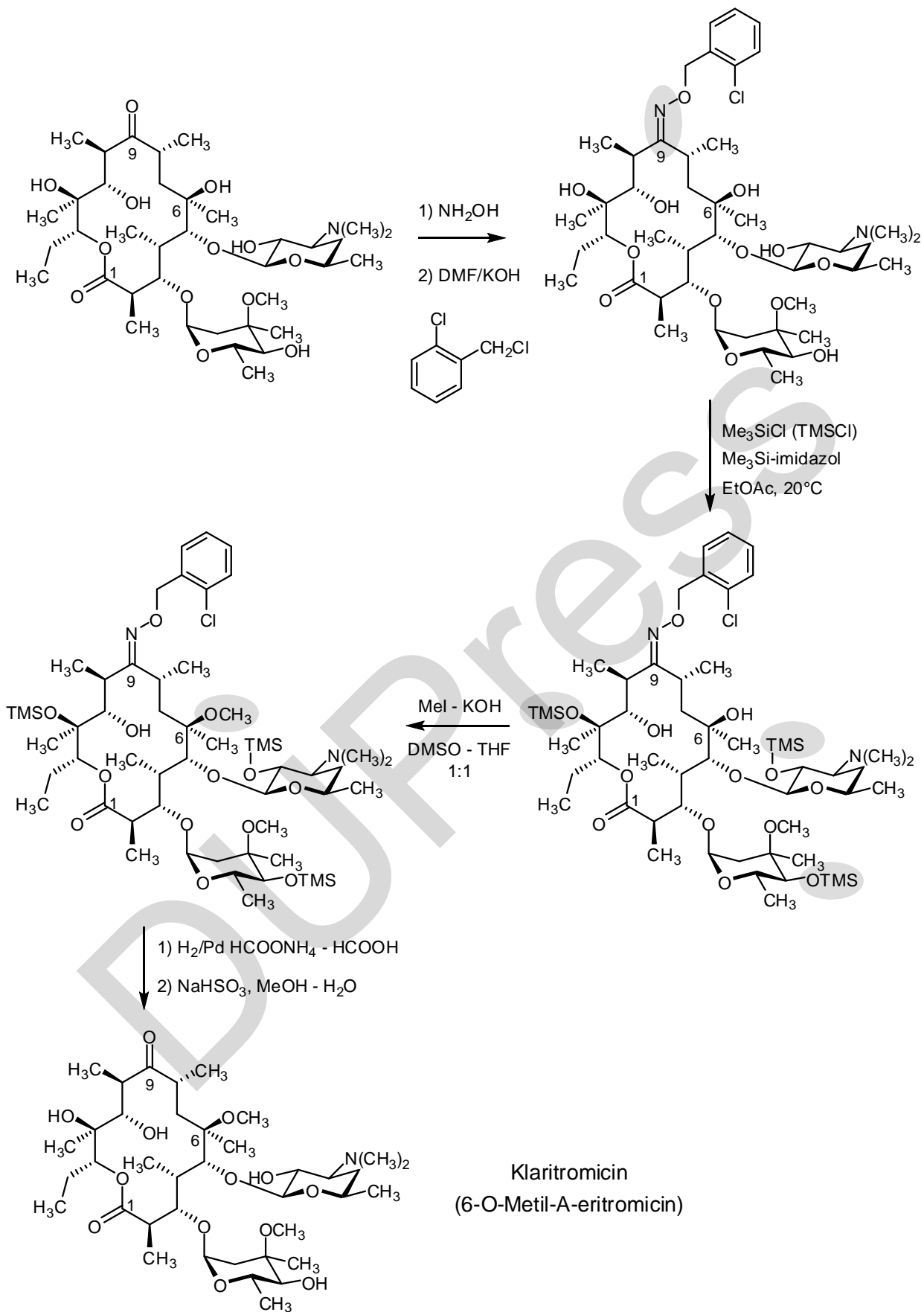
Klaritromicin

(*Clarithromycinum*, Eu. Ph. 8)

Klacid[®], Klabax[®] filmtabletta, szuszp.
Fromilid[®], Klarigen[®], Lekoklar[®]
filmtabletta

Diritromicin

(*Dirithromycinum*, Eu. Ph. 8)



2.109. ábra. A klaritromicin előállítása eritromicinből

Ezen öt félszintetikus, második generációs makrolid antibiotikum hatásspektruma és indikációs területei nagymértékben hasonlóak, vannak természetesen különbségek, akárcsak a farmakokinetikai sajátságokban is.

A Roussel-Uclaf cég roxitromicinje felsőlégtúti és bronchopulmonáris infekciókban, β -laktamáz termelő baktériumtörzsek és *Legionella*, *Chlamydia*, stb. ellen javallt. Hasonló az Eli Lilly készítménye, a diritromicin, melynek antibakteriális spektruma hasonlít az eritromicinéhez, de annál *in vivo* aktívabb és prolongáltabb hatású, napi egyszeri dozírozás elegendő. A klaritromicin igen nagy előnye, hogy az eritromicinnél sokkal savstabilabb, biológiai hatása többszörösen felülmúlja az anyavegyületét. A fluritromicin igen hasonló hozzá. Az azitromicin felezési ideje jóval hosszabb az eritromicinénél, alacsony szérumszint mellett is magas szöveti koncentrációt biztosít napi egyszeri adagolás mellett, még napokkal az adagolás befejezése után is terápiás koncentrációban van jelen. Különlegessége, hogy igen magas koncentrációt ér el a fagocitákban, amelyek a gyógyszert így a gyulladós területre szállítva ott magas koncentrációt hoznak létre. Az orvosi irodalomban az azitromicint sokszor mint 15-tagú gyűrűs alcsaládot („azalidek”) említik.

E makrolid antibiotikumok farmakokinetikáját jól összehasonlíthatjuk az alábbi táblázatban. Látható, hogy az új szerek szérumszintjeinek feleződési ideje sokszorosa a régebbiekének, s különösen az azitromicin szöveti koncentrációja jelentős, mivel kevésbé kötődik a plazmafehérjékhez:

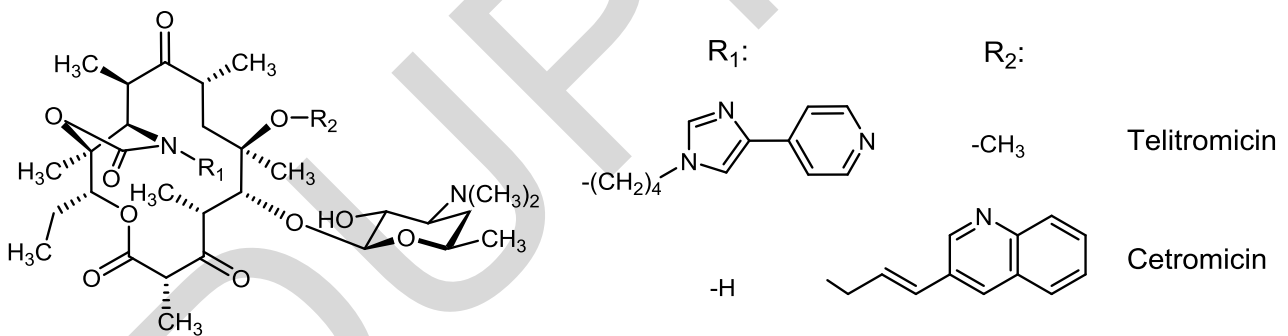
	Eritromicin	Roxitromicin	Klaritromicin	Diritromicin	Azitromicin
T $\frac{1}{2}$ (óra)	2	8-13	4,4	42	35-40
Szövet/szérum koncentráció	0.5	1-2	3-8	20-30	50-1150

2.17. táblázat. Az eritromicin és származékai szérumszintjeinek felezési idejének és megoszlásának összehasonlítása

Mindegyik félszintetikus makrolid alkalmas a *Mycobacterium avium* fertőzés kezelésére (AIDS-es betegek) vagy *Helicobacter pylori* eradikációjára, azonban csak megfelelő kombinációban, például β -laktámokkal vagy metronidazollal együtt.

Ketolidok

A félszintetikus makrolid antibiotikumoknak egy új (harmadik generációs) családját alkotják az ún. *ketolidok*. Ezekből hiányzik az L-kladinóz, az aglikon C-3-as hidroxicsoportja helyén keton csoport van. E vegyületekhez az a megfigyelés vezetett el, hogy a makrolidoknak egy még 1950-ben felfedezett tagja, a pikromicin bár jóval gyengébb hatású az eritromicinnél, azonban nem indukál eritromicin rezisztenciát. A pikromicin csak egy ketoncsoportot tartalmaz az L-kladinóz helyett. Ebből kiindulva fejlesztették ki a *telitromicint* (*Ketek*[®]), amely igen ígéretes új félszintetikus származéknak bizonyult. Megtalálható benne a klaritromicinre jellemző 6-metoxi csoportot, a diritromicinre jellemző oxazolidin gyűrűt és a pikromicin 3-keto csoportját. A telitromicinnek és a hasonló L-kladinóz nélküli származékoknak a riboszómában, a hatásponttal való kötődési állandója többszöröse a régebbi származékokénak s egyúttal nem hat rá a makrolidoknak a korábban említett első és második típusú rezisztenciája. A telitromicinről azonban kiderült, hogy ritkán bár, de májkárosító hatású, ezért használatát erősen megszigorították. Újabb és kevésbé toxikus ketolid a *cetromicin* (*Restanza*[®]). Mindkét antibiotikum fő felhasználási területe a nozokomiális pneumónia (CAP) és inhalációs antrax.



2.110. ábra

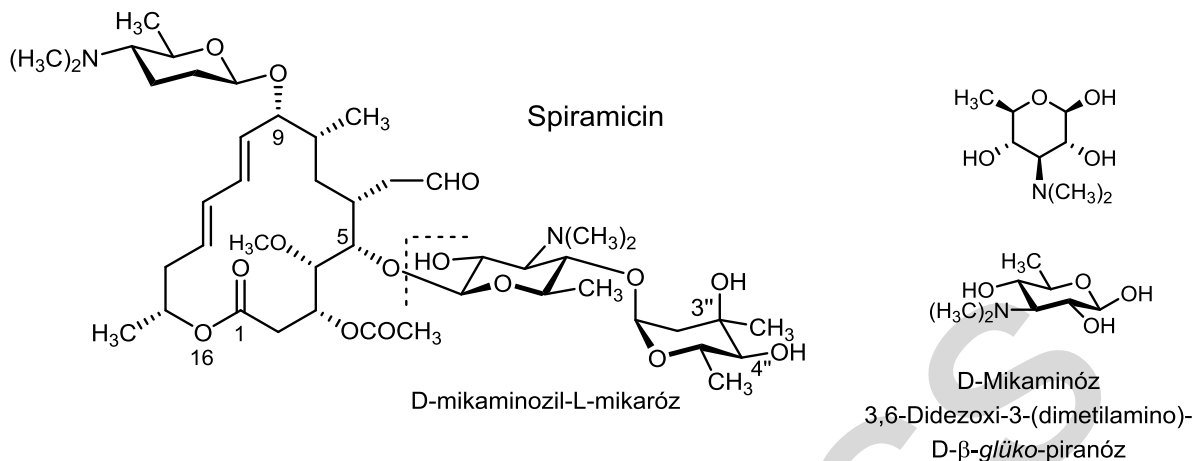
16-os gyűrűtagszámú makrolid antibiotikumok

Ezen antibiotikumok közül jelenleg a jozamicin és a spiramicin a két legelterjedtebb a humán gyógyászatban. Néhány országban többféle minor variánsuk is forgalomban van. Az aglikon két konjugált kettőskötést tartalmaz. Ez az UV elnyelési színeképben 232 nm körüli maximumot okoz, amit a gyógyszerkönyv szerinti azonosítás is felhasznál.

Spiramicin

(*Spiramycinum*, Eu. Ph. 8)

Rovamycine[®] filmtabletta



2.111. ábra. A spiramicin és a szénhidrát komponens mikaminóz szerkezete

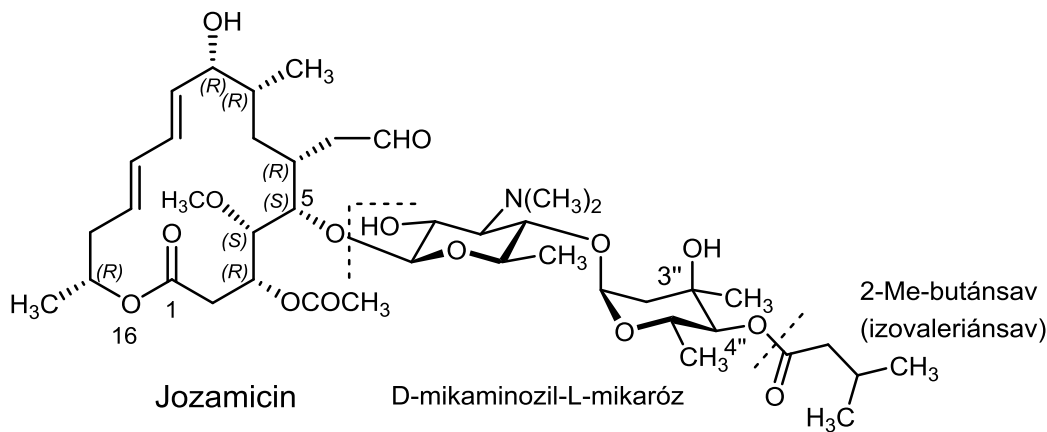
S. PINNERT-SINDICO és munkatársai 1955-ben írták le a spiramicin izolálását a *Streptomyces ambofaciens* fermentlevéből. Ebben az előzőekben tárgyalt makrolidokkal szemben a két szénhidrát diszacharidként (D-mikaminózil-L-mikaróz) kapcsolódik a két kettőskötést tartalmazó aglikonhoz. Az aglikonhoz a 9-es helyzetben pedig egy szénhidrátnek már aligha nevezhető dimetilamino-tetrahidropirán gyűrű kapcsolódik.

Alkalmazási területe hasonló az eritromicinhez (légúti és lágyrész fertőzések), azonkívül kiemelten ajánlják terhes asszonyok toxoplazmózisának kezelésére. (A *Toxoplasma gondii* nevű parazita protozoont a macskák ürüléke is terjeszti és könnyen megfertőzheti az embriót is, ld. 215. oldal.) Bár a toxoplazmózis kezelésére léteznek hatékonyabb gyógyszerek is, azonban a spiramicinnek más szerekkel ellentétben nincs teratogén hatása. Alkalmos a reumás láz kiújulásának megakadályozására is penicillinallergiás betegeknél.

Jozamicin

(*Josamycinum*, Eu. Ph. 8)

A *jozamicint* 1967-ben fedezték fel a japán NITTA és munkatársai egy *Streptomyces narbonensis* alfaj fermentlevében. Szerkezetileg igen hasonlít a spiramicinhez, azonban a diszacharid egységet még egy izovaleril csoport is acilezi.



2.112. ábra

A jozamicin szintén hasonló hatású az eritromicinhez, azonban kevesebb gasztrointesztinális problémát okoz. Igen jó eredményeket értek el vele bőrgyógyászati fertőzéseknel (furunkulus, akne, piodermák, impetigo, stb.), valamint húgyivarszervi gennyes gyulladásoknál, STD betegségeknel (*Chlamydia*).

Ugyancsak ebbe az antibiotikum családba tartozik még a tilozin (*Streptomyces fradiae*, 1961) is, hasonló javallatokkal, azonban csak az állatgyógyászatban alkalmazzák mind Európában és Amerikában, mind Ausztráliában és Új-Zélandon is már kb. 40 éve. Az EU országokban azonban 1999 óta mint növekedésserkentő takarmányadalékot nem szabad alkalmazni, csakis szükség esetén gyógyászati céllal. A 9-OH, 3''-OH és 4''-OH csoportok különféle vegyes acetil, propionil és butiril származékai a leukomicin (kitasamicin) rokitamicin (3''-O-propionilleukomicin A5), midekamicin és miokamicin. Ezek ha általánosan nem is, de több, főleg távol-keleti országban használatosak.

18-20 gyűrűtagszámú makrolid antibiotikumok

Az avermektin-családhoz tartozó ivermektin féregellenes (antelmintikus) hatású anyag, részletesen ott tárgyaljuk (221. oldal)

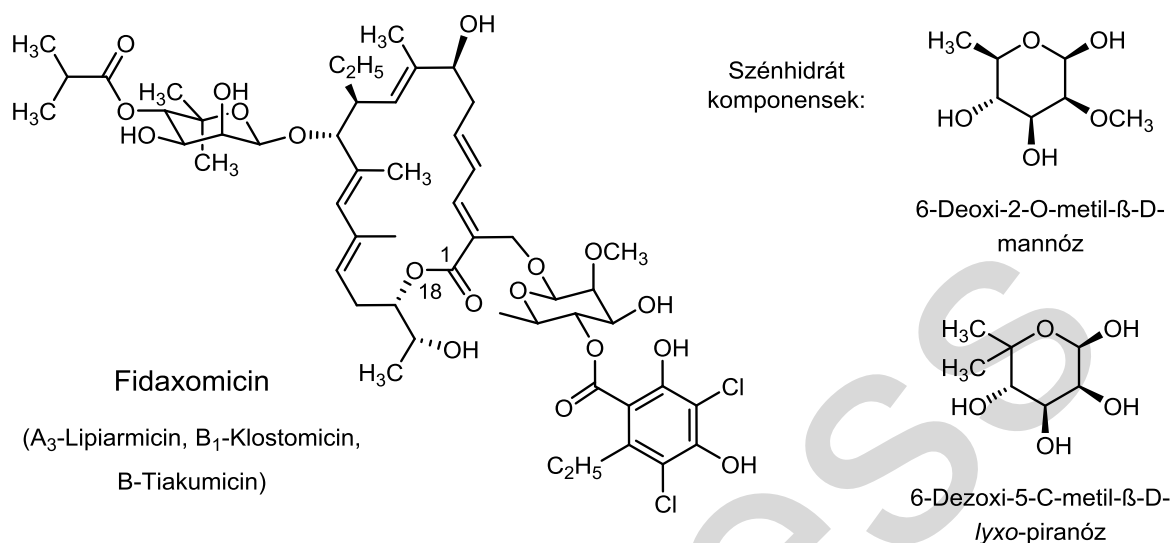
Fidaxomicin

(*Fidaxomicinum*)

Dificid[®]

1975 és 1985 között három független kutatócsoport is izolált különféle aktinomicéta fajok tenyészfolyadékából egy-egy új antibiotikum komplexumot. Végül 1987-ben HOCHLOWSKI és munkatársai (Abbott Laboratories) bizonyították be, hogy egyazon vegyületekről van szó. A legbiztatóbb anyagot, a több telítetlen kötést is tartalmazó

fidaxomicint végül 2011-ben engedélyezték. Szűkspektrumú, speciális szer. Rosszul szívódik fel, szisztémás fertőzések kezelésére nem alkalmas, viszont kiváló gastrointesztinális *Clostridium difficile* fertőzések ellen, hatékonysága többszöröse a vankomicinénak.



2.113. ábra. A fidaxomicin és szénhidrát komponensei

36-os gyűrűtagszámú makrolid antibiotikumok

Primicin

(*Primycinum*)

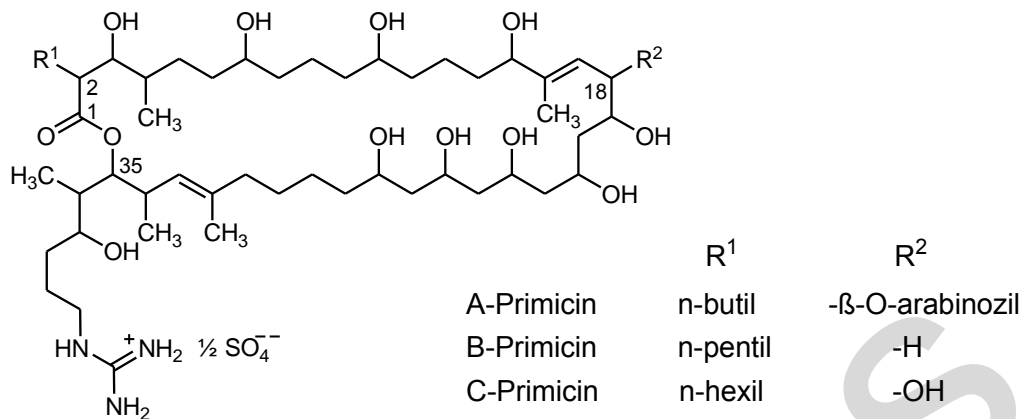
Ebrimycin[®] gél

Eredeti magyar antibiotikum, melyet VÁLYI-NAGY és ÚRI (1954) egy viaszmolylelőző (*Galeria melonella*) béltraktusából izolált *Streptomyces primicini* tenyészetéből mutattak ki. Szerkezetfelfedezése DEMAYO (1974) és FRANK (1987) nevéhez fűződik. A primicin három fő (A, B, C) és 12-15 minor, biológiailag aktív komponens keverékéből áll. Mindegyikben közös a 36-gyűrűtagszámú makrociklusos lakton és hozzá a C-35 helyzetben kötődő és egy bázikus guanidino csoportot hordozó oldallánc.

Alkalmazás

A primicin széles sávú, kizárólag lokálisan alkalmazható antibiotikum, amely Gram-pozitív baktériumokra – beleértve a más hatóanyagokra rezisztens és polirezisztens törzseket is – baktericid, míg a Gram-negatívokra bakteriosztatikus hatású. Eddig nem alakult ki ellene rezisztencia. Az orvosi gyakorlatban az Ebrimycin gélt seb- és bőrfertőzések, akne, pioderma, égési sérülések, stb. kezelésére alkalmazzák.

Hatását egyrészt a baktériumok membránköött ATP-áz enzimjének gátlásán keresztül fejt ki, azonban kimutatták, hogy erősen megnöveli a membrán Na^+ -permeabilitását, így valószínűleg hasonlóan hat, mint a polién makrolidok.



2.114. ábra

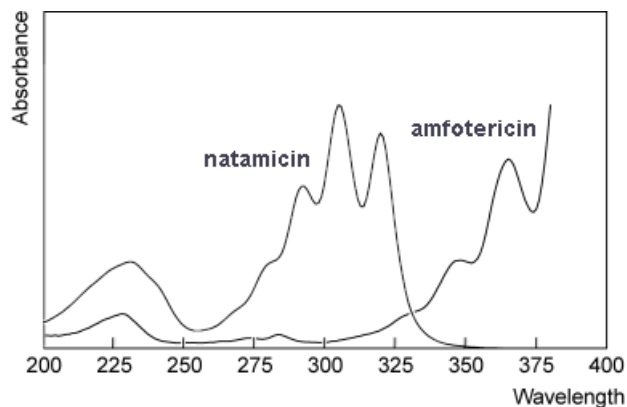
2.2.5.2 Polién szerkezetű makrolidok

A polién makrolid antibiotikumokat a molekulán belül levő konjugált kettőskötések száma szerint osztályozzuk. Így megkülönböztetünk tetraén-, pentaén-, hexaén- és heptaén-makrolid antibiotikumokat. Szerkezetileg jellemző még rájuk egy hattagú belső félketál gyűrű és egy glikozidos kötéssel kapcsolódó aminocukor (D-mikózamin). A molekulán belül erősen lipofil részek (konjugált kettőskötések) és erősen hidrofil részek (hidroxicsoportok, aminocukor) is található. Az amino és karboxil csoport jelenléte miatt amfoter jellegűek.

Telítetlen kromofor rendszerük következtében a spektrum ultraibolya és látható tartományában ezen antibiotikumok fényabszorpciója igen jellegzetes. Az egyes csoportokra legjellemzőbb három abszorpciós maximum értékét 2 példával együttesen a 2.18. táblázat tartalmazza. A jellegzetes UV elnyelést a gyógyszerkönyv azonosításra is felhasználja (az IR spektrumon túlmenően).

Az elnyelési maximumok helyei a konjugált kettőskötések számára, a fajlagos abszorbanciák pedig az antibiotikum tisztaságára adnak felvilágosítást. Az egyes csoportokon belül már kis szerkezeti eltérések is idézhetnek elő változást. Például a metil-pentaének UV abszorpció-maximuma a pentaénekhez viszonyítva általában 5-6 nm batokróm eltolódást mutat. Ugyancsak jellegzetes változást idéz elő az is, ha a kromofór a molekulán belül lakton-karbonil csoporttal lép konjugációba

Szerkezet	Abszorpciós maximumok (nm)		
	1	2	3
Tetraén	291	305	319
Pentaén	318	333	351
Hexaén	340	358	379
Heptaén	362	381	405

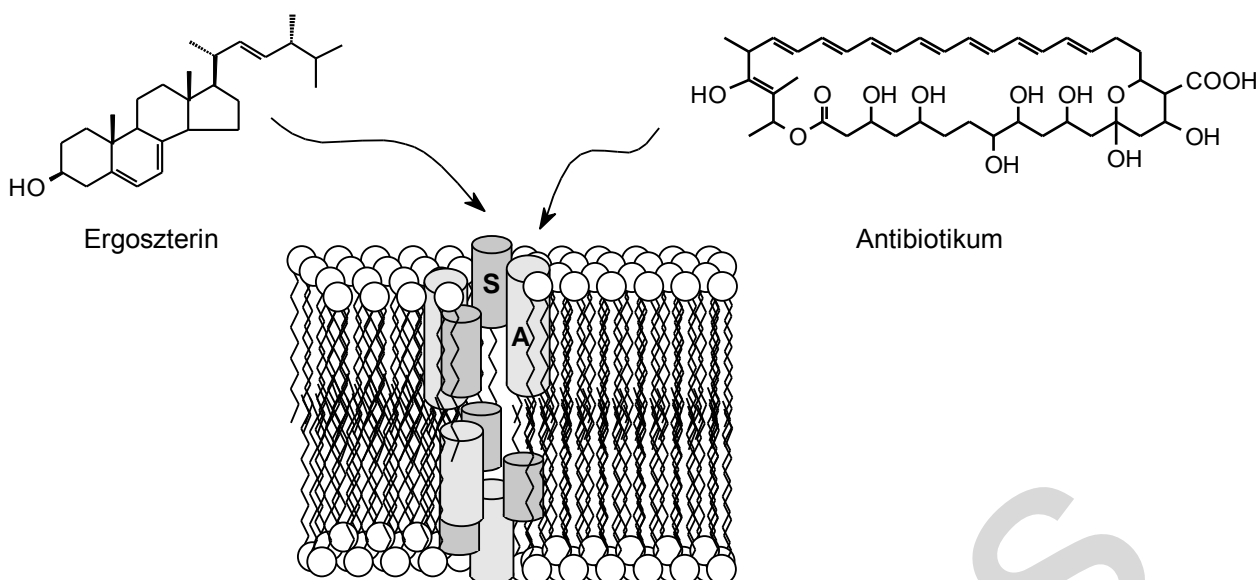


2.18. táblázat. A polién makrolidokra jellemző UV abszorpciós maximumok táblázatosan, valamint a nisztatin és amfotericin UV spektrumai

Néhány más spektrális anomáliát a kettőskötések *cisz-transz* (E/Z) izomeriája okoz. A rövidebb konjugált rendszerrel rendelkező antibiotikumokkal ellentétben a heptaén-makrolidok kettőskötései nem csak *all-transz*-formában fordulnak elő. Bár energetikailag ez a legkedvezőbb forma, már csekély energiaközlésre (forralás, fényhatás) több *cisz* izomert tartalmazó egyensúlyi eleggyé rendeződik át, amely szintén jellegzetes spektrális változásokkal jár. Huzamosabb ideig tartó ultraibolya fénybesugárzás hatására a polién-makrolid antibiotikumok spektrumában irreverzibilis változás tapasztalható, miközben a fő elnyelési maximumok megváltoznak, eltolódnak. Ezzel egyidejűleg az antibiotikus aktivitás is csökken.

Biológiai hatás, hatásmód

A polién-makrolid antibiotikumokat kivétel nélkül *Streptomyces* törzsek termelik és a különböző fertőző és nem fertőző gombák növekedését – beleértve az élesztőféléseket is – gátolják. Többé-kevésbé hatnak protozoonokra és algákra is, antibakteriális aktivitásuk azonban jelentéktelen. Parenterálisan adagolva eléggé toxikusak, de szájon át szedve a rossz felszívódás miatt kevésbé mérgezőek. Elsősorban a bőr, szájüregi, hüvelyi, húgyúti, stb. gombás fertőzések fontos gyógyszerei, s a korábban tárgyalt azolok megjelenéséig a szisztémás gombás megbetegedések specifikus gyógyszerei voltak.



2.115. ábra. A polién makrolidok antibiotikumok kölcsönhatása a gombák szterol-foszfolid membránjával

Az amfotericin, nisztatin és a többi hasonló antibiotikum a gombák sejtmembránjának egyik jellegzetes alkotórészevel, a szterollokkal, nevezetesen az ergoszterinnel lép kölcsönhatásba. A szterolok szteránvázis vegyületek, amelyek nélkülözhetetlenek a gomba membránon keresztüli szelektív anyagcseréjét biztosító porinok létrehozásához; maga az ergoszterin szerkezetileg igen hasonló a magasabbrendű állatvilágban fontos szerephez jutó koleszterinhez (ld. 55. oldal). Az antibiotikum beépülésével a membránban nemszelektív csatornák, kráterek alakulnak ki, amelyeken keresztül egyes anyagok, elsősorban a K^+ ionok szabadon távozhatnak és ez a gombasejt pusztulásához vezet (a szteroidok nem alkotóelemei a prokarioták sejtburkának, ezért nem hatnak a polién makrolidok a baktériumokra).

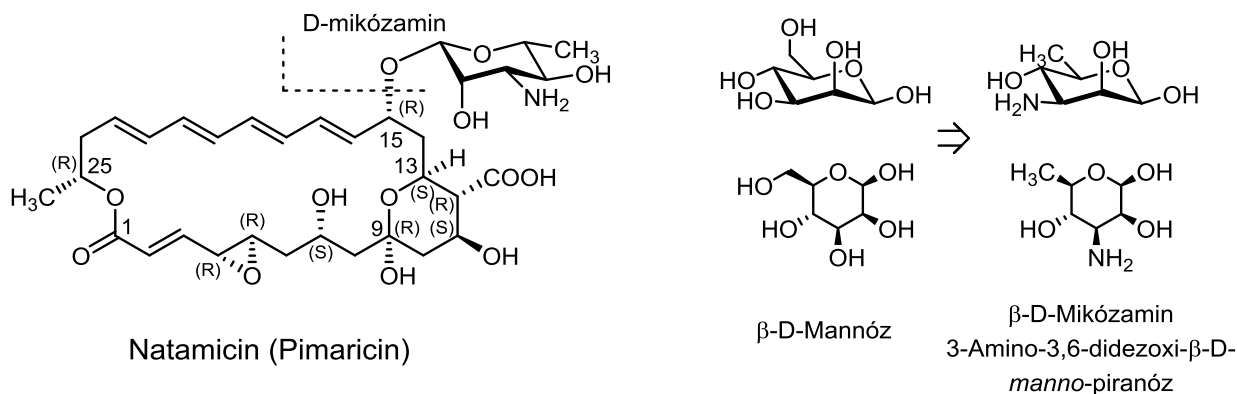
Natamicin

(*Natamycinum*)

Pimafucin[®] csepp, hüvelykúp, krém

Pimafucort[®] kenőcs, oldat (neomicinnel és hidrokortizonnal kombinálva)

A mintegy 200 polién-makrolid antibiotikum közül a *Streptomyces natalensis*-ből izolált (STRUYK és munkatársai, 1957) 26-gyűrűtagszámú és tetraén-szerkezetű natamicin (pimaricin) volt az első, melynek szerkezetét PATRICK és munkatársai határozták meg (1958).



2.116. ábra. A natamicin és a mikózamin szerkezete

Alkalmazás

Bőr és köröm, különböző nyálkahártya (gége, garat, szem, hüvely, stb.) mikózisokban, *Candida*, *Trichomonas*, és *Aspergillus* okozta fertőzések gyógyítására alkalmazzák. Keverhetik antibakteriális anyagokkal is (például neomicinnel)

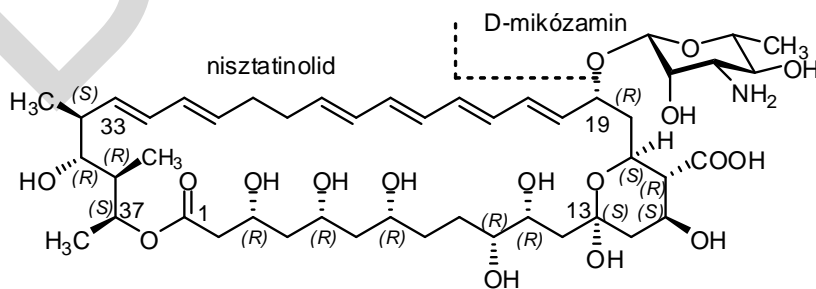
Mind az USA-ban, mind Európában engedélyezett a natamicin élelmiszeripari felhasználása E 235 kódszámmal. Sajtok héjának felületi kezelésére alkalmazzák a penészedés meggátlására.

Nisztatin

(*Nystatinum*, Eu. Ph. 8)

Nystatin filmtabletta, Macmiror[®] hüvelykrém és kapszula

A tetraének csoportjába tartozó nisztatint a *Streptomyces noursei* termékeként izolálta 1951-ben E. HAZEN és R. BROWN. A 38-as tagszámú makrolakton gyűrűben a tetraén csoporton kívül egy izolált dién szerkezeti elem is található, valamint a már említett mikózamin és gyűrűs félketál. Vízben igen rosszul oldódik.



Nisztatin

2.117. ábra

Alkalmazás:

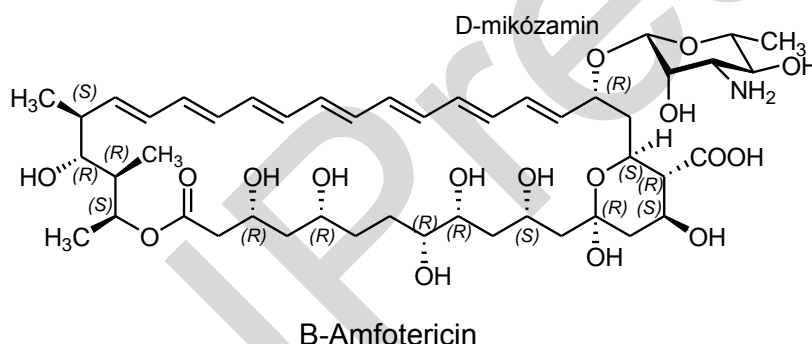
A nisztatint szájüregi, gyomori és bélrendszeri, elsősorban *Candida* okozta gombás fertőzések gyógykezelésére használják. Az azok megjelenéséig koraszülöttek invazív gombás fertőzésének megelőzésére is használták. Teljes mértékben a székllettel ürül ki.

B-Amfotericin

(*Amphotericinum*, Eu. Ph. 8)

Abelcet[®], Fungizone[®] infúzió

A heptaén alcsoportba sorolható B-amfotericint GOLD és munkatársai izolálták (1956) a *Streptomyces nodosus* tenyészfolyadékából. Szerkezetfelderítésével tíz éven át több kutatócsoport is foglalkozott, s párhuzamosan kémiai lebontás útján, valamint röntgenkristallográfiás úton is meghatározták. A nevét amfoter jellege után kapta.



2.118. ábra

Sziosztémás használata során sok adverz reakció léphet fel (vesetoxicitás, láz, fejfájás, hemolitikus hatás, stb.). Használatát az indokolja, hogy életmentő szisztémás gombafertőzések esetén (tüdőkandidiózis, aspergillózis, histoplazmózis, stb.). Mivel vízben igen rosszul oldódik, parenterális felhasználása nátrium-deoxikoláttal stabilizált diszperzió formájában történik. Újabban került forgalomba a B-amfotericin liposzómába ágyazott formája, melynek gombaellenes hatékonysága változatlan, de tolerálhatósága lényegesen kedvezőbb.

* * *

Polién makrolid és egyúttal makrolaktám is az immunszupresszáns és antitumor hatású *rapamicin* (sirolimus). Az immunkonjugátumok tárgyalásánál foglalkozunk vele.

2.2.5.3 Anza-makrolid antibiotikumok

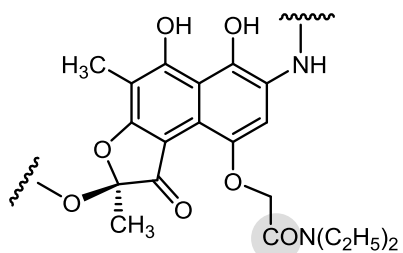
Számos antibiotikum tartozik ebbe a nagy családba. Ezek az antibiotikumok, ellentétben a korábban tárgyalt makrolidokkal, nem makrolakton, hanem egy-egy makrolaktám és naftokinon vagy benzokinon gyűrűt tartalmaznak áthidalt formában. Az áthidaló szénlánc „fogantyúként” szolgál, innen az anza-makrolid elnevezésük (*ansa* = nyél, fogantyú). További közös vonásuk, hogy szénhidrát egységet nem tartalmaznak. Gyakorlati vonatkozásban csak a *rifamicin* család jelentős. Említésre méltó még az erős tumorelles hatású *maytanzin*. A mikrotubulusokra ható szerek (258. oldal) és az immunkonjugátumok tárgyalásánál (283. oldal) foglalkozunk vele.

Rifamicin

SENSI, MARGALITH és mtsai (1959) írták le először az *Amycolatopsis mediterranea* által termelt rifamicineket, szerkezetvizsgálatukat a Nobel-díjas PRELOG vezetésével (1963) oldották meg. A mikroorganizmus öt komponenst, A-E rifamicint termel. Erősen savas karaktere folytán az antibiotikum-komplexből a B-rifamicint a legkönnyebb izolálni. A fermentációs közeghez barbitursavat adva a bioszintézis a B-rifamicin képződése irányában tolódik el (a barbitursav nem épül be, nem prekursor, csupán katalizálja a képződést). Meglepő módon a B-rifamicin gyenge antibiotikus aktivitása lúgos közegben, levegőn állás közben jelentősen fokozódik. A képződött oxidatív átalakulási terméket O-rifamicinnek hívják (2.119. ábra), ebből a naftokinon-gyűrűs S-rifamicin keletkezik, amely aztán redukív közegben SV-rifamicinné (rifocin) alakul, miközben a C-4-O atomról a karboximetil csoport ledobódik.

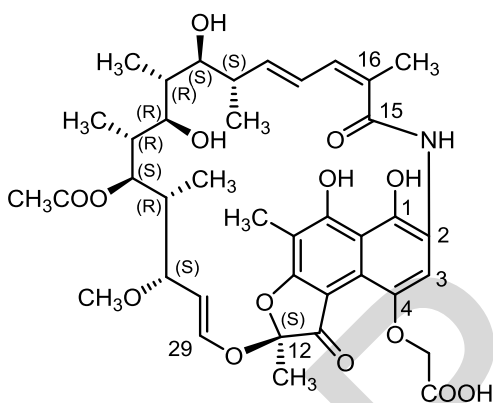
Félszintetikus rifamicin származékok:

Magát a természetes rifamicint a gyógyászatban nem alkalmazzák, viszont több származéka is jelentős. Az első bevezetett félszintetikus származék a rifamid nátriumsója volt, azonban csak parenterálisan lehetett alkalmazni, mivel *per os* nem szívódik fel és gyorsan kiürül. Terápiás szempontból a 3- és 4-es helyzetben végrehajtott változtatások a legjelentősebbek.

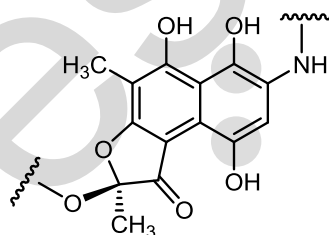


B-Rifamicin-diethylamid (Rifamid®)

1) R-OH / H⁺
2) HN(C₂H₅)₂



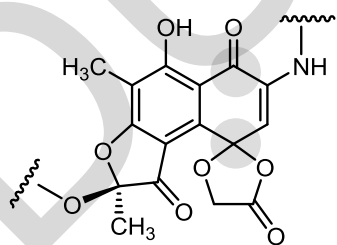
B-Rifamicin



SV-Rifamicin (Rifocin)

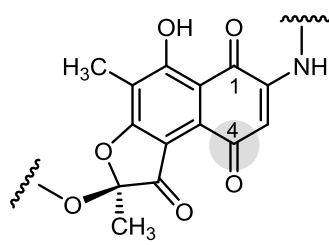
redukció \rightleftharpoons HO⁻
O₂

redukció \rightleftharpoons oxidáció
(pl. aszkorbinsav)



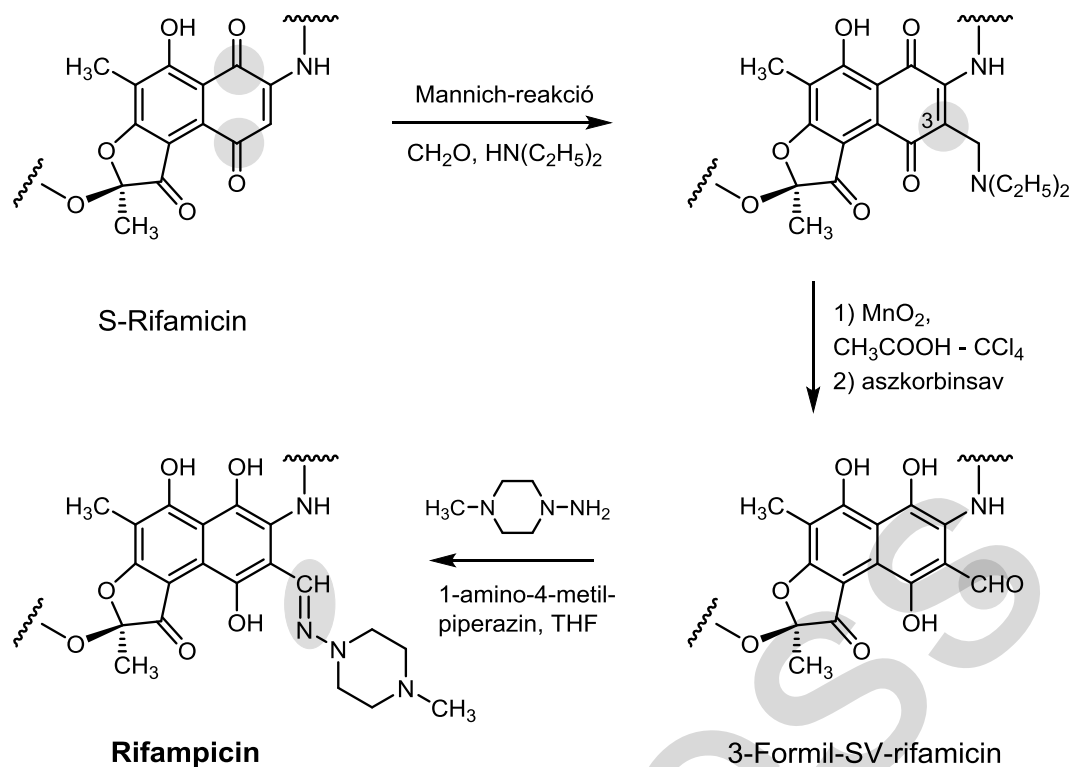
O-Rifamicin
(Spirociklusos szerkezet)

híg H⁺



S-Rifamicin
(Kinoidális szerkezet)

2.119. ábra. A B-rifamicin és átalakulásai



2.120. ábra. A rifampicin előállítása

Rifampicin (INN), Rifampin (USAN)

(*Rifampicinum*, Eu. Ph. 8)

Rifamed[®] filmtabletta, Rifazid[®] filmtabletta izoniaziddal kombinálva

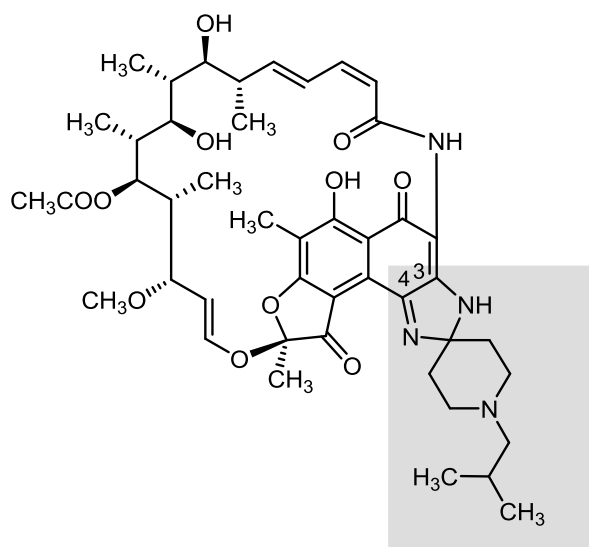
A rifampicint 1967-ben az olasz Lepetit cég állította elő: az S-rifamicin 3-as helyzetében Mannich reakcióval aldehidet, majd ebből egy Schiff-bázist alakítottak ki (2.120. ábra). Széles spektrumú félszintetikus antibiotikum, a Gram-pozitív és negatív baktériumokon kívül jelentős hatást fejt ki a *Mycobacterium tuberculosis*ra és más *Mycobacterium* törzsekre is. Az egyik leghatásosabb gyógyszer a friss és krónikus pulmonáris és extrapulmonáris tbc minden formájára. Legtöbbször más antituberkulotikumokkal (pl. INH-val) kombinálva alkalmazzák. A lepra kezelésében dapsonnal kombinálják. Javallt még brucellózis ellen is (tetraciklinekkel kombinálva), *Chlamydia* fertőzésekben, *H. influenzae* és meningokokkuszok okozta meningitisz esetén.

Kiterjedt konjugált kötésrendszere miatt színes, ezért tartós szedés esetén a vizeletet, nyálát, könnyet és verejtéket narancsvörösre színezheti, sőt még a kontaktlencsék is maradandóan elszíneződhetnek.

Rifabutin

(Rifabutinum, Eu. Ph. 8)

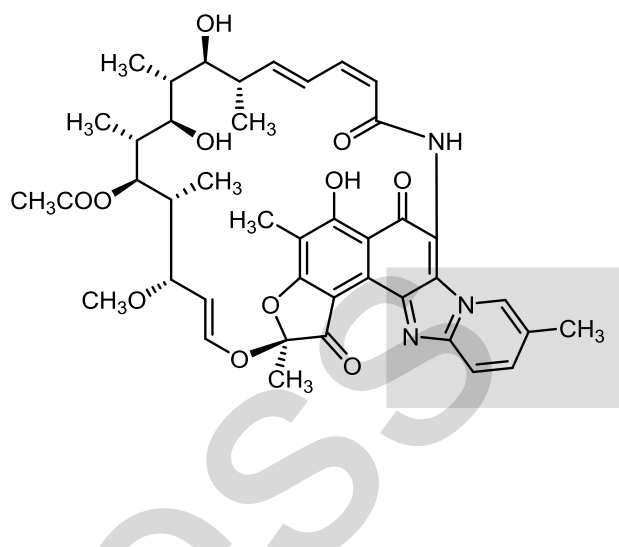
Mycobutin[®] kapszula



Rifaximin

(Rifaximinum, Eu. Ph. 8)

Normix[®] kapszula



2.121. ábra

A rifamicin 3-as és 4-es atomjaihoz megfelelő kondenzált heterogyűrűt építve képződik a rifabutin és rifaximin. E két újabb félszintetikus származék szép példája annak, hogy két hasonló jellegű változtatás a molekulában mekkora különbséget okoz a farmakokinetikában és ezáltal a felhasználhatóságban.

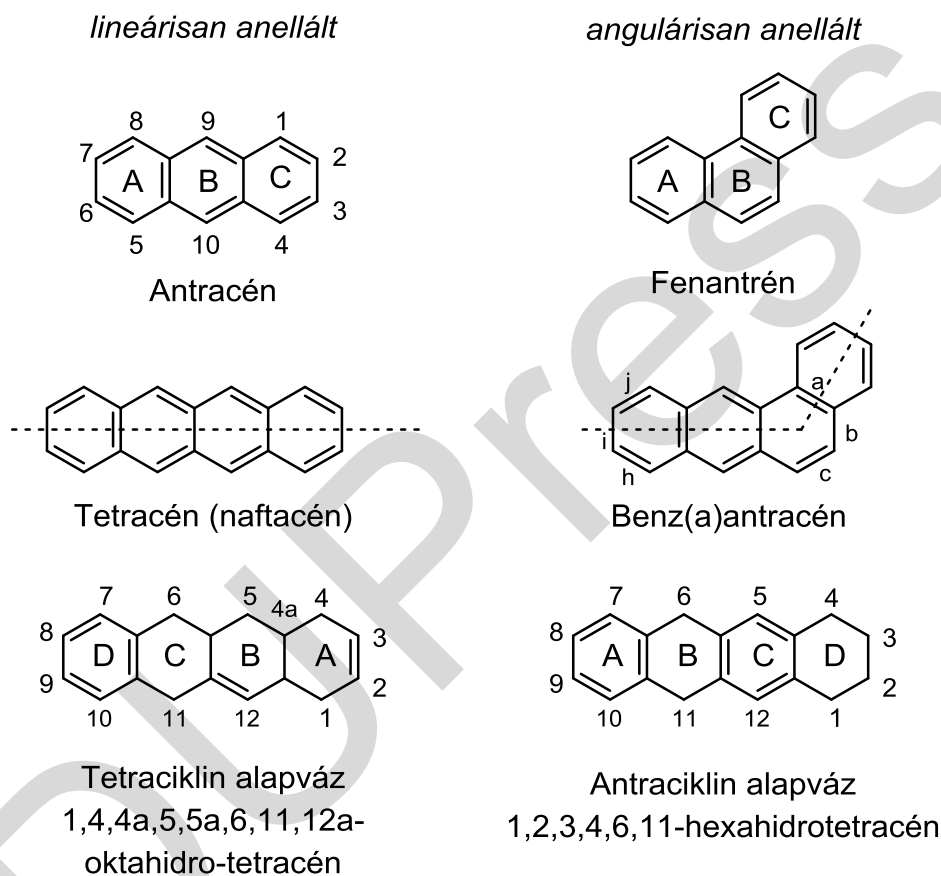
A rifabutin *in vivo* tízszer hatékonyabb a rifampicinénél *Mycobacteriumok* ellen, sőt a rifampicinre rezisztens tbc-k nagy részére is hat. Igen jól abszorbeálódik és magas vérszintet ér el. Legfontosabb felhasználási területe a HIV-fertőzötteket fenyegető *M. avium* komplex fertőzés kezelése. Ezzel ellentétben a rifaximin gyakorlatilag nem szívódik fel a GI traktusból, ezért patogén baktériumok elleni pre- és posztoperatív profilaxisra, *E. coli* okozta diarrhea, akut „utazási hasmenés” ellen ajánlott.

Hatásmechanizmus

A rifamicinek a DNS-függő RNS polimeráz enzimet inaktíválják, így leáll a transzkripció és ezáltal a baktérium fehérjeszintézise (131. oldal).

2.2.6 Tetracén (naftacén)-vázás antibiotikumok

Szerkezetileg két fontos antibiotikum család vezethető le a négy lineárisan anellált aromás gyűrűt tartalmazó tetracénből. Ennek részlegesen hidratált, aromás gyűrűt is tartalmazó származékai a tetraciklin és az antraciklin antibiotikumok alapvázai, amelyekhez még természetesen több szubsztituens, esetenként szénhidrát is csatlakozik.



2.122. ábra

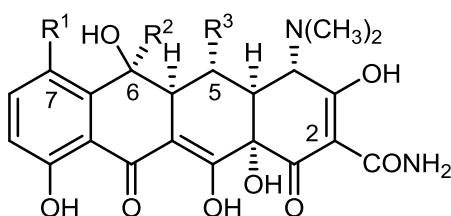
A tetraciklin család a legfontosabb antibakteriális anyagok közé tartoznak, míg a antraciklin antibiotikumok a rákellenes harc fontos fegyverei, ezért részletesen a tumorellenes anyagoknál tárgyaljuk őket (264 oldal).

Tetraciklinek

A csoport első tagját, a 7-klór-tetraciklint (*aureomicin*) a *Streptomyces* törzsek széleskörű szűrővizsgálata során DUGGAR (1948) fedezte fel. Két évvel később az 5-oxitetracilint (*terramicin*) FINLAY izolálta a *Streptomyces rimosus*sal kapcsolatos fermentációs vizsgálatainak során. Valójában a csoport alapvegyületét, a *tetraciklint*

először kémiai úton a 7-klórtetraciklin hidrogenolízise útján nyerték. *Streptomyces aureofaciens* mutánsokat vizsgálva MCCORMICK és munkatársai (1957) fedezték fel a 6-demetil-tetraciklint és az abból levezethető újabb származékokat. Az alábbi táblázatban feltüntetett természetes tetraciklinek az alapváz 5-, 6- és 7-helyzetű szubsztituenseinek minőségében különböznek egymástól.

A továbbiakban az 1960-as években jelentek meg a C-2 karboxamid csoporton szubsztituált második generációs származékok, majd az ezredfordulón a C-9 atomon módosított harmadik generációs tetraciklineknek nevezett glicilciklinek.



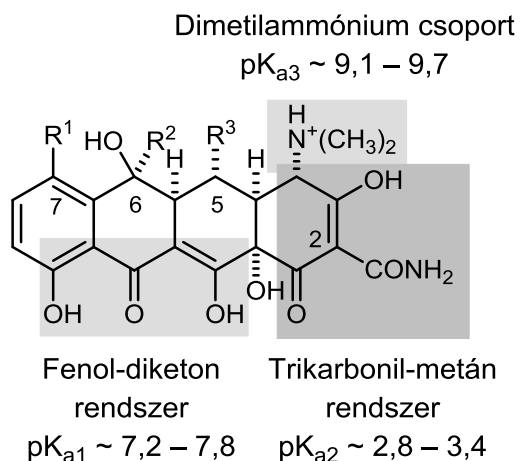
	R ¹	R ²	R ³
Tetraciklin	-H	-CH ₃	-H
7-Klór-tetraciklin (Aureomicin)	-Cl	-CH ₃	-H
5-Oxi-tetraciklin (Terramicin)	-H	-CH ₃	-OH
6-Demetil-tetraciklin (Demeklociklin)	-H	-H	-H

2.123. ábra. A természetes tetraciklin antibiotikumok

Tulajdonságok

A tetraciklin csoport minden tagja a konjugált kromoforcsoportok miatt sárga színű. Amfoter vegyületek, mivel szerkezetileg egy bázikus dimetilaminocsoportot, egy erősen savas trikarbonil-metán és kevésbé savas fenol-diketon rendszert tartalmaznak (vö. 2.124. ábra). Erős savakkal és bázisokkal egyaránt kristályos sókat képeznek. Vízen jól oldódó hidrokloridjaik formájában alkalmazzák őket. A ketoncsoportok részben a tautomer enol formában vannak.

Többvegyértékű fémionokkal (Ca²⁺, Mg²⁺, Al³⁺, stb.) oldhatatlan komplex kelátokat képeznek,



2.124. ábra. A tetraciklin hidroklorid pK értékei

ami rontja a felszívódást (tejtermékek, Mg és Al tartalmú savmegkötők, stb.) A molekula a gyűrűrendszer átrendeződése miatt sem savas, sem lúgos oldatban nem stabil, ezért a parenterális használatra szánt készítmények porampullában kerülnek forgalomba.

Hatás, alkalmazás

A tetraciklinek széles spektrumú antibiotikumok. Hatásspektrumukban és hatásmódjukban csak csekély mértékben különböznek egymástól. A Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok széles rétegére hatásosak, a *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Brucella*, *Rickettsia* és *Haemophilus* törzsek okozta fertőzéseknél szinte nélkülözhetetlenek, sőt hatásuk kiterjed a protozoonok felé is. Általában *per os* alkalmazzák őket, kevéssé toxikusak.

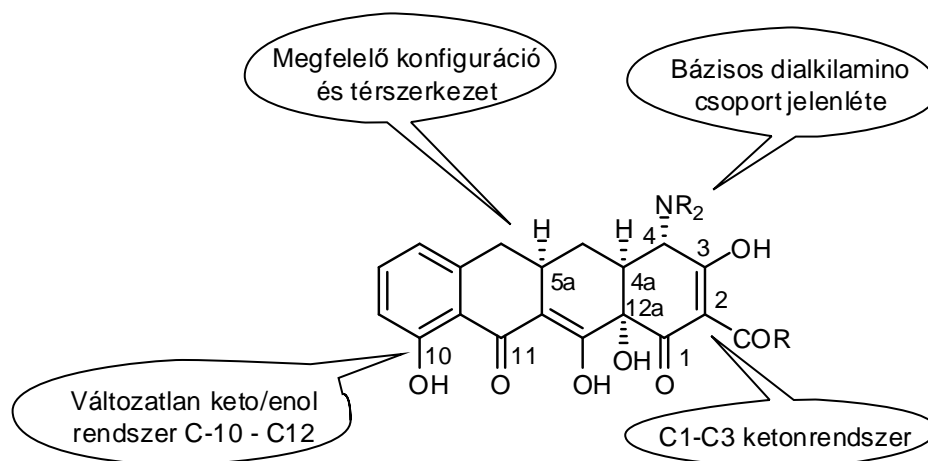
Alkalmazásuknál problémát jelenthet, hogy jelentősen csökkentik a bél normális baktériumflóráját, ezzel egyfelől emésztési zavarokat és hasmenést, másfelől vitaminhiányt okozhatnak. Ez utóbbi hatásuk miatt a tetraciklineket B-vitaminokkal együtt szokták adagolni. A tetraciklinek adagolása során felbomolhat a szervezetben élősködő mikroorganizmusok egyensúlya, s a gombák, pl. *Candida* fajok, nagymértékben elszaporodhatnak.

A tetraciklinek kelátképző tulajdonságainak következménye, hogy a csont kalciumához kötődnek, ami 8 év alatti gyermekeknél csontfejlődési zavart, fogzománc elszíneződést okozhat. Ezért terheseeknek, kisgyermekeknek a tetraciklinek hosszú ideig tartó adása ellenjavallt.

A tetraciklinek növelik a fehérjefelvételt, ezért állattakarmányokba keverve (kb. 200g/tonna) nagy jelentőségre tettek szert, különösen a baromfi- és sertéstenyésztésben. Sajnálatos módon ezzel nagymértékben hozzájárultak a rezisztencia kifejlődéséhez. Nyugat-Európában az ilyen irányú felhasználást már a hetvenes években betiltották, azonban sok országban, így az USA-ban és Ausztráliában is még megengedett. Az oxitetraciklin az egyetlen, növényekben belső használatra is engedélyezett antibiotikum, pl. pálmák fitoplazmák okozta sárgulása ellen.

Hatásmechanizmus, rezisztencia

Az ez idáig előállított mintegy 3500-4000 analóg alapján a 2.125. ábra mutatja a biológiai aktivitáshoz nélkülözhetetlen szerkezeti elemeket.



2.125. ábra. Hatás-szerkezet összefüggések a tetraciklineknél

A tetraciklinek a fehérjeszintézist gátolják, a riboszómák 30S egységéhez kötődnek és úgy torzítják el az egész riboszóma komplex szerkezetét, hogy a tRNS nem tud kötődni az A ponthoz (131. oldal). A Gram-negatív baktériumok vastag külső membránján pozitív töltésű magnéziumkelátja formájában tud áthatolni bizonyos porin csatornákon, s a riboszómához is egy Mg²⁺ kelát-híd segítségével kötődik.

A tetraciklinek ellen is kifejlődött a rezisztencia. A rezisztens baktériumokban döntően két mechanizmus akadályozza meg a hatást. Egyrészt olyan plazmid-kódolt fehérjék jelenhetnek meg, amelyek a membránhoz kötődve efflux pumpaként dolgoznak, vagyis lecsökkentik az antibiotikum koncentrációját a citoplazmában. Másrészt a mikroorganizmusok egy olyan fehérjét készítenek, amely a riboszómához kötődve annak normális működését nem zavarja, de megakadályozza a tetraciklin molekula kötődését.

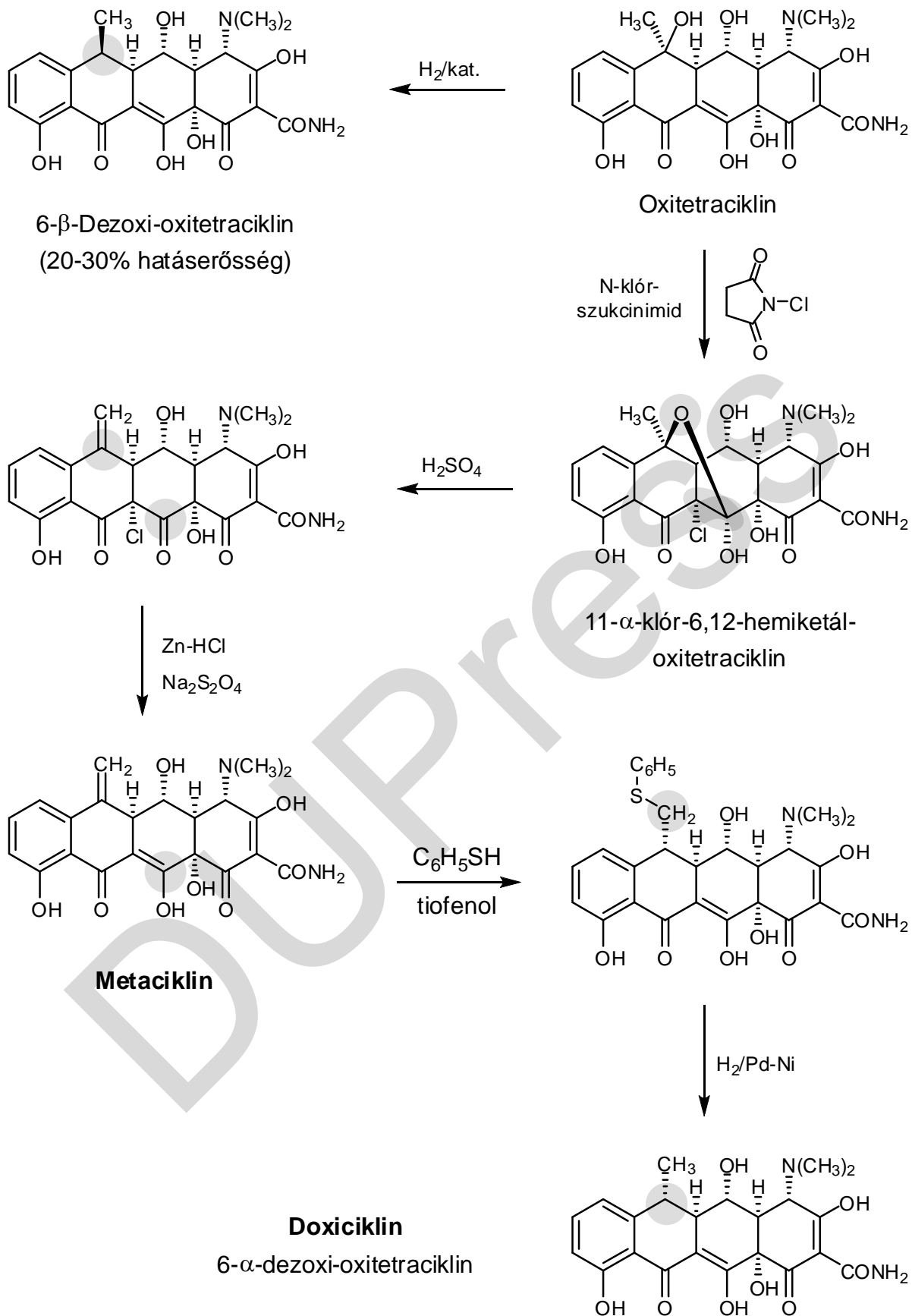
Oxitetraciklin hidroklorid

(*Oxytetracyclini chloridum*, Eu. Ph. 8)

Oxycort[®] spray, Tetran-hydrocortison[®] kenőcs

Tetran[®] kenőcs, szemkenőcs, sebhintőpor

Az oxitetraciklint (OTC) előszeretettel alkalmazzák bőrgyógyászati készítményekben bőrfertőzések, gennyes bőrbetegségek (furunkulus, impetigo), elfertőződött égési sérülések, lábszárfekély, stb. esetén. Gyakran kombinálják hidrokortizonnal vagy hasonló kortikoid szteroiddal allergiás ekcémák kezeléséhez. Vírusok és gombák okozta bőrbetegségeknél ellenjavallt.



2.126. ábra. A doxiciklin és metaciklin szintézise.

Félszintetikus tetraciklin származékok

Doxiciklin monohidrát

(*Doxycyclinum monohydricum*, Eu. Ph. 8)

Doxycyclin, Doxycyclinal[®], Doxyprotect[®], Tenutan[®] kapszula

Doxitidin[®], Doxypharm[®] tableta

Az 1958 óta ismert 6 α -dezoxi-oxitetraciklin, a *doxiciklin* az egyik legkedveltebb félszintetikus származék. A hidroxicsoprot egyszerű katalitikus hidrogénezéssel való eltávolítása a 6 β -metil származékot eredményezi, ami jóval gyengébb hatású, ezért a doxiciklinnek megfelelő 6 α -metil származékot a 2.126. ábra szerinti kerülő úton lehet elkészíteni (a köztitermék *metaciklin* a többi tetraciklinhez hatástanilag hasonló, azonban jóval hosszabb plazma féléletidővel rendelkezik). A kerülőút lényege, hogy a 7 β -OH csoportot úgy eliminálják, hogy a metilcsoportból egy exometilén kettős kötés alakuljon ki. Erre tiofenolt addíciónálva a szubsztituens már az α -oldalra helyezkedik el. A feniltio csoport katalitikus hidrogénezéssel távolítható el.

A doxiciklin előnyösebb farmakodinamikai tulajdonságokkal rendelkezik, mint az oxitetraciklin. A C-6 hidroxicsoprot hiánya miatt kisebb a molekula polaritása, nagyobb a lipofilitása, ami lassabb kiválasztást, így tartósabb hatást, ritkább adagolást eredményez.

Gram-pozitív- és -negatív érzékeny kórokozók okozta bőr-, légzőrendszer-, légúti és húgyúti fertőzésekre széleskörűen alkalmazzák, továbbá még brucellózisban, rickettsziózisokban (kiütéses tífusz, foltos láz, stb.), Lyme-kórban (*Borellia burgdorferi*), stb. Jól használható még penicillinallergia esetén gonorrhoea és szifilisz ellen, *Chlamydia* okozta STD esetén, valamint kombinációkban rezisztens malária és amőbiázis ellen.

Második-harmadik generációs félszintetikus tetraciklin származékok

Limeciklin

(*Lymecyclinum*, Eu. Ph. 8)

Tetralysal[®] kapszula

Tigeciklin

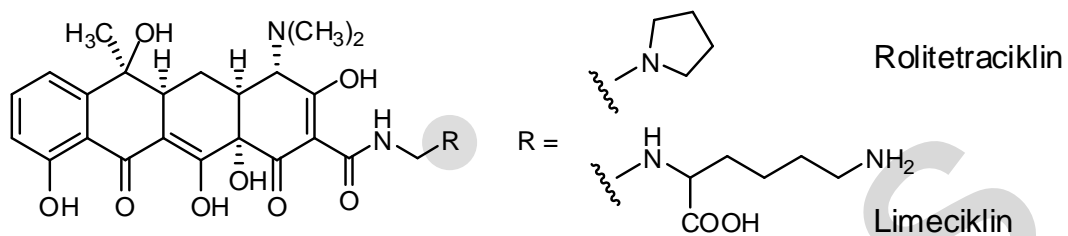
(*Tygecyclinum*, Eu. Ph. 8)

Tygacil[®] infúzió

Az 1960-as évek eleje óta ismert, hogy a C-2 karboxamid csoport módosításával igen jó vízoldható orális és parenterális készítményeket lehet előállítani, például a rolitetraciklint, ezt már nem mindenütt forgalmazzák. Forgalomban van viszont

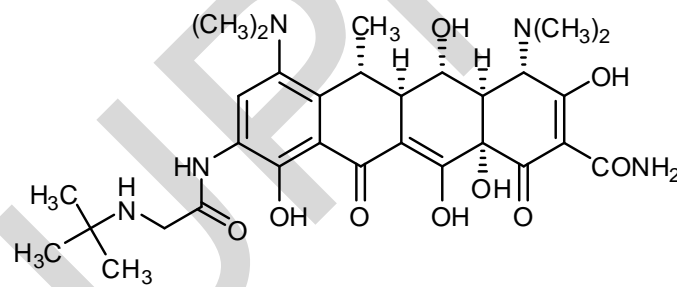
nálunk a limeciklinnek elnevezett 2-N-lizinometiltetraciklin. Tulajdonképpen prodrug, mivel a szervezetben visszaalakul az anyavegyületté.

H. influenzae okozta légúti megbetegedések, valamint brucellózis, mikoplazma, klamidia, rickettsia, spirocheta fertőzések ellen javallt, valamint penicillin-érzékeny egyéneknél szifilisz esetén. Akne kezeléséhez hosszan tartó (12 hét) kezelés szükséges.



2.127. ábra

A legújabb, ún. harmadik generációs tetraciklinek az aromás D-gyűrűn glicilamido szubsztituenst tartalmaznak (ún. glicilciklinek). Ezek közül az 1999 óta ismert tigecklin van forgalomban, amelyet komplikált bőr- és légúti, hasüregi fertőzések esetére javasolnak, hat MRSA törzsekre is.



Tigecklin

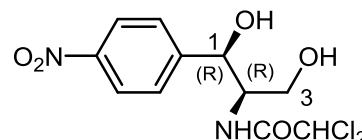
2.128. ábra

2.2.7 Egyéb szerkezetű antibiotikumok

Ebben a fejezetben azokat az antibiotikumokat tárgyaljuk, amelyek kémiai szerkezetük alapján nem sorolhatók az előző pontokban említettekhez.

Klóramfenikol

(*Chloramphenicolum*, Eu. Ph. 8)



2,2-Diklór-N-((1R,2R)-1,3-dihidroxi-1-(4-nitrofenil)-propán-2-il)acetamid

2.129. ábra

A klóramfenikolt (kloromicetin) EHRLICH és munkatársai fedezték fel 1947-ben, szerkezetvizsgálata CONTRUOLIS, REBSTOCK és CROOKS nevéhez fűződik.

Az antibiotikumban található nitro és diklóracetyl-csoport a természetes anyagok körében ritkán fordul elő. Ennek az egyszerű szerkezetű 2-amino-1,3-propándiol származéknak a szintézisére több ipari eljárást is kidolgoztak. Előállítását bonyolítja, hogy a négy lehetséges optikai izomer közül mindössze egy, az R,R- avagy *D*-treo-izomer rendelkezik antibakteriális hatással.

A klóramfenikol rendkívül keserű ízű vegyület, ennek fedésére és részben a felszívódás elősegítésére is alkalmazzák a palmitát vagy szukcinát észterét.

Hatás, felhasználás:

Az egyik legrégebbi orális széles spektrumú antibiotikum, sokáig több betegség egyedüli gyógyszere és emiatt igen népszerű volt. A rezisztencia kialakulása sem volt jelentős vele szemben. Hátránya, hogy hosszabb szedése esetén súlyos vérképzési zavarokat okozhat (aplasztikus anémia), emiatt gyerekeknek nem, felnőtteknek is csak akkor volt belsőleg adható, ha a gyógyulást más egyéb szer nem biztosította. A legtöbb országban belső felhasználásra kivonták a forgalomból, azonban lokális használatú kenőcsökben és szemcseppekben sok helyen forgalomban van (nálunk korábban *Chlorocid*, hidrokortizonnal kombinálva *Chlorocid-H* néven volt elérhető). Legújában ismét próbálkoznak vele multirezisztens *Salmonella* és vankomicin rezisztens *Enterococcus törzsek* ellen, sőt a WHO ajánlásaiban jelenleg is szerepel, mint az egyik legjobb szer a harmadikvilágbeli súlyos gyermeki bakteriális meningitisz fertőzésekben. A nitrocsoport helyett mezilcsoportot (-SO₂CH₃) tartalmazó tiamfenikol kevésbé okoz irreverzibilis anémiát.

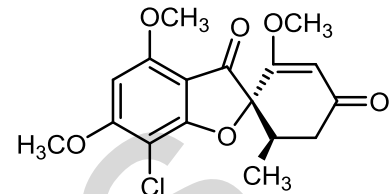
Hatásmód

A baktériumok fehérjeszintézisét a riboszómák 50S alegységéhez kötődve gátolja (lásd 131. oldal). A rezisztens baktériumokban egy kloramfenikol-aciltranszferáz enzim acetilezi a primer hidroxil csoportot, ezáltal az antibiotikum már nem tud kötődni a riboszómákhoz.

Grizeofulvin

(*Griseofulvinum*, Eu. Ph. 8)

Griseofulvin tabletta



2.130. ábra

Régóta ismert gombaellenes antibiotikum, a *Penicillium griseofulvum* tenyészetéből RAISTRICK (1939) izolálta először. Történelmileg jelentős, mivel az első olyan orálisan adható belső gombaellenes szer volt, amellyel gyógyítani lehetett a haj, köröm, bőr és szaruképletek, stb. gombás megbetegedéseit (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum* törzsek, de nem hat a *Candida* fajokra). Kémiaailag egy spirán típusú vegyület. Bár forgalomban van, használata mára visszaszorult.

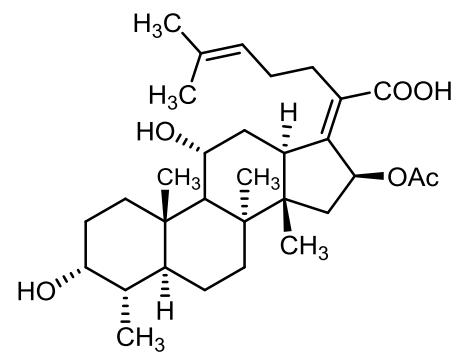
Hatása a mikrotubulus képződés gátlásán alapszik.

Fuzidinsav

(*Acidum fusidicum*, Eu. Ph. 8)

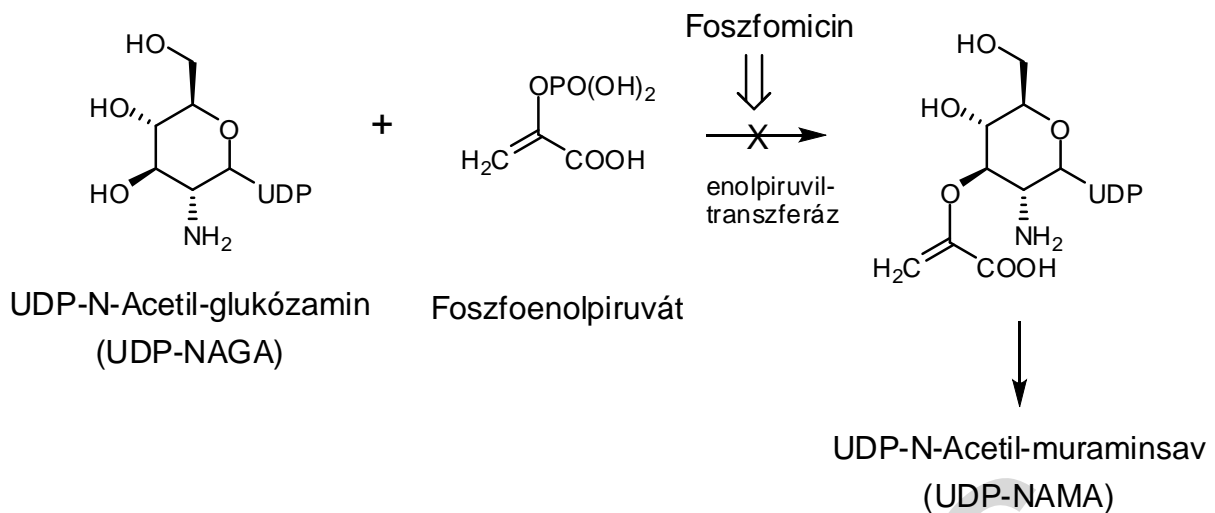
Fucidin[®] tabletta, kenőcs

Fucicort[®] krém betametazonnal komb.



2.131. ábra

GODTFREDSSEN és munkatársai (1961) izolálták ezt a szteránvázis antibiotikumot egy *Fusidium corcinium* alfaj fermentlevéből, jelenleg a *Acremonium fusidioides* felhasználásával állítják elő. Elsősorban Gram-pozitív, azonban belül is a *Strepto-* és *Staphylococcusokra*, valamint *Corynebacteria* félékre hat a legerősebben. Belsőleg ezen baktériumok által okozott septicémia, endokarditisz, pneumónia és légúti fertőzésekre használható, főleg penicillin vagy egyéb rezisztencia esetén. Külsőleg is e baktériumok okozta bőrfertőzésekre alkalmazzák, illetve kortikoidokkal kombinálva ekcémás dermatózisok kezelésére, amikor fennáll a felülfertőzés lehetősége.



2.134. ábra

Hatásmód

A foszfomicin az enolpiruvil transzferáz enzimet gátolja, az epoxid gyűrű felnyílásával az enzim egyik –SH csoportjával kovalensen kapcsolódik (2.134. ábra)

A foszfomicint önmagában vagy más antibiotikumokkal együttesen húgyúti fertőzések esetén használják.

Retapamulin

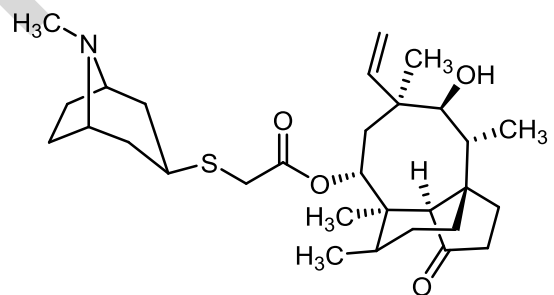
Altargo[®] kenőcs

KAVANAGH és munkatársai még 1951-ben izolálták a *Clitopilus passeckerianus* gomba termelte és triciklikus diterpén szerkezettel rendelkező közepesen erős hatású, Gram-pozitív baktériumokra ható antibiotikumot, a pleuromutilint.

Komolyabb fejlesztés azonban csak a rezisztenciaprobléma fokozott jelentkezése után történt, s végül humán használatra egy félszintetikus származék, a retapamulin került (2007). A ritapumulin eléggé toxikus, ezért csak lokális felhasználású antibiotikum. Főleg sztafilo- és sztreptokokkuszok okozta bőrfertőzések, impetigo, kisebb horzsolások, sérülések kezelésére javasolt.

Hatásmód

A fehérjészintézist gátolja, a többi antibiotikumtól eltérő helyen kötődik az 50S riboszómához, ezért nem mutat keresztrezisztenciát.



2.135. ábra

2.3 Vírusellenes gyógyszerek

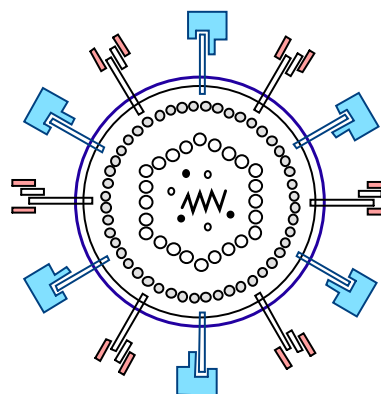
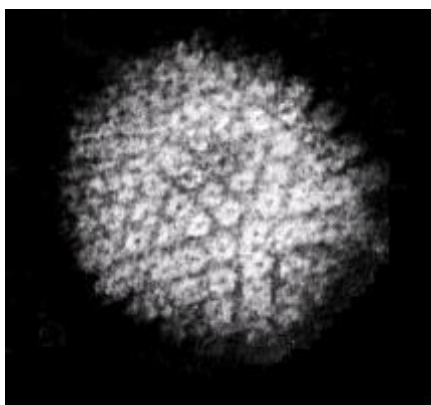
A vírusok szubmikroszkópikus organizációk, amelyek csak egyfajta nukleinsavat (DNS vagy RNS, genom) és egy protein (glikoprotein) burkolatot tartalmaznak. Önállóan működő enzimrendszerük nincs, ezért szaporodásukhoz egy gazdasejtre van szükségük, annak enzim- és energetikai rendszerét használják. Tenyésztésük ezért mesterséges táptalajon nem lehetséges, erre élő szövetkultúrát vagy leggyakrabban csirkeembriót alkalmaznak. Ezért egyfajta intracelluláris parazitáknak is fel-foghatók. Jelenlétükben a gazdasejtek fehérjeszintézise eltér a normálistól és a vírusnak megfelelő nukleoproteidek irányába kényszerül haladni, ezáltal a gazdasejt megbetegszik, elpusztul.

A vírusok rendszertani besorolására több tulajdonságukat is felhasználják, így a nukleinsav komponens alapján vannak RNS és DNS vírusok. Alakjuk, méretük, morfológiájuk, a burkolat (kapszid) összetétele, a replikáció helye (citoplazma vagy sejtmag) és nem utolsósorban immunológiai tulajdonságaik (szerotípus) alapján tovább osztályozzák őket. Igen sokféle betegséget okoznak (becslések szerint a fejlődő országokban a fertőző betegségek 60%-át okozzák vírusok és mindössze 15%-ot baktériumok), nem egyet közülük pedig bizonyos daganatok keletkezésével is kapcsolatba hozták.

A vírusok legfontosabb tulajdonsága, hogy RNS-t vagy DNS-t tartalmaznak-e. A DNS rendszerint duplaspirál, az RNS szimpla szálként van jelen, de vannak kivételek is. A genomot egy fehérjeburok (kapszid) veszi körül, az állati vírusoknál ezt még egy foszfolipid burok is körbeveheti, legkívül pedig legtöbbször még glikoproteidek találhatóak, amelyek igen fontosak a szerotípus, a gazdasejt felismerésében, valamint a gazdasejten történő megtapadás és a behatolás szempontjából.

Miként az a HIV-vírussal foglalkozó résznél levő ábrán (187. oldal) is látható, egy vírus támadásának lépései:

1. a virion adszorpciója a gazdasejt falán;
2. behatolás a gazdasejtbe annak sejtmembránján keresztül, itt többféle mechanizmus is lehetséges;
3. a vírus kicsomagolódása, a nukleinsavak szabaddá válása (dekapszidáció, *uncoating*);



2.136. ábra. A herpes simplex vírus elektronmikroszkópos képe és egy vírus vázlatos felépítése: a DNS-t vagy RNS-t körülvevő kapszidfehérjék, foszfolipid réteg és részben ebbe ágyazva a különféle funkciójú glikoproteinek.

4. RNS vagy DNS szintézis, majd a vírus részeinek szintézise. Ehhez a lépéshez az RNS vírusok esetén az ún. RNS-függő RNS-polimeráz (replikáz), a DNS vírusok esetén egy DNS-függő RNS-transzkriptáz enzim szükséges (vagy a gazdasejt megfelelő enzime), míg a retrovírusoknál RNS-függő DNS-polimeráz (reverz transzkriptáz): egyrészt másolatokat kell készíteni az eredeti vírus DNS-ről vagy RNS-ről, másrészt a gazdasejt fehérjeszintetizáló rendszerével el kell készíteni az új vírusok alkatrészeit. A helyzetet tovább komplikálja, hogy az RNS-vírusok egyszálú nukleinsavja lehet pozitív vagy negatív, aszerint, hogy a megfelelő DNS melyik oldalának felel meg, így a másolási és átírási folyamatok különbözőek, ennek tárgyalása azonban már nem e könyv feladata.

Az antivirális szerek kutatásának eredményei ma még messze elmaradnak az antibakteriális gyógyszerek kifejlesztése terén elért sikerektől. Amint a 9. táblázatból is láthatjuk, a kemoterápiás szerek száma igen kevés (vakcina is csak a legfontosabb betegségek egy része ellen van). Az utóbbi évtizedben azonban itt is jelentősen felgyorsultak az események. Ennek oka a racionális gyógyszertervezés ugrásszerű fejlődése: a vírusok illetve sejtek kritikus elemei, enzimek kémiai szerkezetének teljes ismeretében a molekulamodellzési módszerekkel pontosan számíthatók a kis molekulák (szubsztrátok) és a makromolekulák közötti kölcsönhatások, kötődési állandók, stb. Ilyen módszerekkel született szinte mindegyik proteáz gátlószer vagy új influenzaellenes gyógyszer.

2.19. táblázat. A DNS és RNS vírusok fajtái, az általuk okozott human betegségek és ellenszerek vázlatos összefoglalása. Zárójelben vannak a kísérleti vagy a praxisban nem használt szerek.

DNS vírusok

Csoport	Betegség	Vakcina	Kemoterápia
Herpeszvírusok			
Herpes simplex 1 és 2 (HSV 1 és 2)	ajakherpez, övsömör, genitális herpesz	±	Aciklovir, Famciklovir, Idoxuridin, stb.
Varicella zoster	varicella (bárányhimlő)	–	–
Epstein-Barr vírus	mononukleózis	–	–
Cytomegalovírus, CMV	magzati károsodás, [AIDS - szemkárosodás]	–	Ganciklovir, Foscarnet, Cidofovir
Herpeszvírus 8	Kaposi szarkoma [AIDS]	–	–
Papovavírusok			
Papillomavírus	szemölcsök; genitális (méhnyak) rák	+	–
Polyomavírus (JC vírus)	leucoencephalytis [AIDS]	–	–
Adenovírusok	légúti megbetegedések, kötőhártyagyulladás, gasztrointesztinális panaszok	–	–
Poxvírusok			
	himlő	+	(Metisazon)
Parvovírusok			
RA-1 vírus	reumatoid artritisszel kapcsolatos	–	–
B-19 vírus	erythema infectiosum	–	–
Hepadnavírusok			
	hepatitisz B	+	+

RNS vírusok

Csoport	Betegség	Vakcina	Kemoterápia
Astrovírusok	(főleg gyerekkori) hasmenés	–	–
Calicivírusok			
Norwalk-vírus	élelmiszerekkel terjedő gastroenteritis (bélhurut), „éttermi” vírus	–	–
Picornavírusok			
Enterovírusok	gyermekbénulás	+	– (Enviroxim, Pleconaril)
Rhinovírusok	légúti megbetegedések, „megfázás”	–	– (Enviroxim, Pleconaril)
Hepatovírus	hepatitisz A	+	–
Coxsackie-vírus	sokféle szimptoma	–	–

Togavírusok			
Rubivírus	rubeola	+	–
Alphavírus	Ross River láz, polyarthrititis, chikungunya, stb.	–	–
Encephalitis vírusok	különféle agyvelőgyulladások (moszkító vektor)	–	–
		±	–
Flavivírusok	Dengue-láz, sárgaláz, japán encephalitis, stb. (moszkító vector)	–	–
	hepatitis C	+	Ribavirin + interferon C+ proteázgátló
Coronavírusok	közönséges „megfázás”, nátha SARS	–	–
		–	–
Paramyxovírusok			
	parainfluenza	(+)	–
	kanyaró	+	Ribavirin ±
RSV	csecsemőkori bronchiolitis	–	Ribavirin
	mumpsz	+	
Orthomyxovírusok			
	influenza A, B és C	+	neuraminidáz gátlók Rimantidin
Bunyavírusok			
Hantavírus	Különféle vérzések lázas betegségek és agyvelőgyulladások (Rift Valley láz, kongói láz, stb.)	–	–
Phlebovírus			
Nairovírus, stb.			
Arenavírusok			
Lassa vírus, Machupo vírus, stb.	Különféle vérzések lázas betegségek	–	Ribavirin
Lymphocya chorio-meningitis vírus(LCM)	agyhártyagyulladás	–	–
Rhabdovírusok			
Lyssavírus	veszettség	+	–
Filovírusok			
Ebolavírus és Marburgvírus	vérzések láz	–	–
Rheovírusok			
Rotavírus	láz, hasmenés, főleg gyerekek	+	–
Retrovírusok			
Lentivírusok, HIV	AIDS	–	RT-gátlók, proteázgátlók, stb.

A vírusellenes gyógyszerek nagy része nukleozid analóg, vagyis az RNS/DNS szintézisbe avatkozik bele. Ha ez a humán gazdasejt megfelelő enzimjeit is érinti, a vegyületek általában erősen toxikusak vagy csak lokális használatra engedélyezettek. Éppen ezért manapság a gyógyszerfejlesztések során lehetőleg a vírusspecifikus enzimeket, fehérjéket vagy folyamatokat veszik célba.

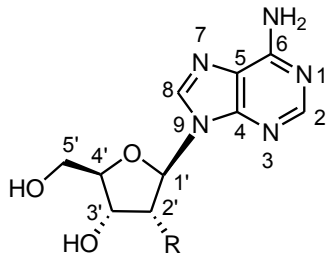
A vírusellenes gyógyszereket egyrészt a vírusok fajtája szerint csoportosíthatjuk, másrészt a támadáspont, hatásmechanizmus szerint:

1. Herpeszvírusok ellenes szerek
2. Flavi- és paramyxovírusok elleni szerek
3. Influenzavírusellenes szerek
4. Retrovírusok elleni vegyületek
5. Interferon

A nukleozid típusú gyógyszereknél elég nagy az átfedés, egy anyag több vírus-családra is hathat. A hatáspontra szerinti osztályozás főbb pontjai:

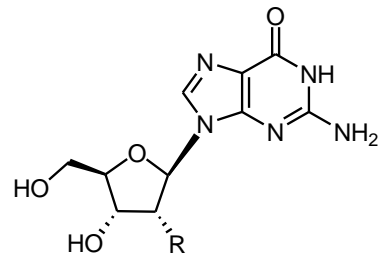
1. Adszorpciógátlás
2. Penetrációgátlás
3. Kicsomagolódás (dekapszidáció, *uncoating*) gátlása
4. DNS/RNS átírás gátlása (RNS \rightarrow RNS, DNS \rightarrow RNS, RNS \rightarrow DNS)
5. Vírus genom replikációja
 - a) polimeráz enzim gátlása
 - b) antimetabolitok használata
6. Proteázok, glikozidázok és egyéb vírusspecifikus enzimek gátlása.

A legrégebben ismert vírusellenes szerek szinte kivétel nélkül a természetes nukleozidok analógjai, amelyek a DNS/RNS átírás vagy a genom replikációjának gátlása útján hatnak. Ezeket ma is széles körben alkalmazzák. A nukleozidoknak mind a cukor, mind a heterogyűrűs része módosítható. Emlékeztetőül álljon itt az öt alapnukleozid szerkezete. Ne felejtsük el, hogy a DNS/RNS-be való beépülés előtt mindegyik több lépésben a megfelelő trifoszfáttá (nukleoziddá) alakul. A dezoxi származékok pedig a difoszfátokból alakulnak ki. A nukleozid típusú gyógyszerek az ezekben a folyamatban résztvevő enzimek valamelyikét gátolják.



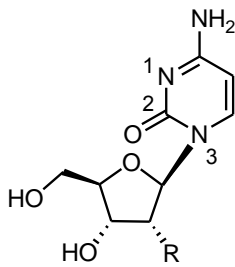
Adenozin

9-(β -D-ribofuranozil)-adenin, R = -OH
dezoxi-adenozin, R = -H



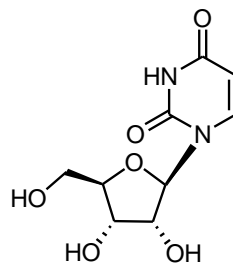
Guanozin

9-(β -D-ribofuranozil)-guanin, R = -OH
dezoxi-guanozin, R = -H



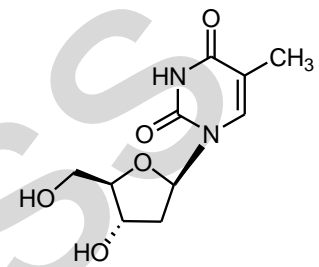
Citidin

9-(β -D-ribofuranozil)-citozin, R = -OH
dezoxi-citidin, R = -H



Uridin

9-(β -D-ribofuranozil)-uracil



Timidin

9-(2'-dezoxi- β -D-ribofuranozil)-timin

2.137. ábra. Az alpnukleozidok szerkezete

2.3.1 Herpeszvírusok családja elleni szerek

Az e csoportba tartozó szerek a foskarnet és a tromantadin kivételével kémiailag purin és pirimidin-vázis nukleozid analógok.

Aciklovir

(*Aciclovirum*, Eu. Ph. 8)

Aciclovir[®] krém és tableta

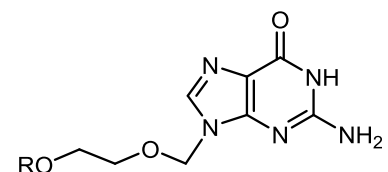
Herpesin[®], krém, tableta, infúzió

Telviran[®], Virolex[®] szemkenőcs, krém, tableta

Zovirax[®] krém, szuszpenzió

Valaciklovir

(*Valaciclovirum*, Eu. Ph. 8)



R:

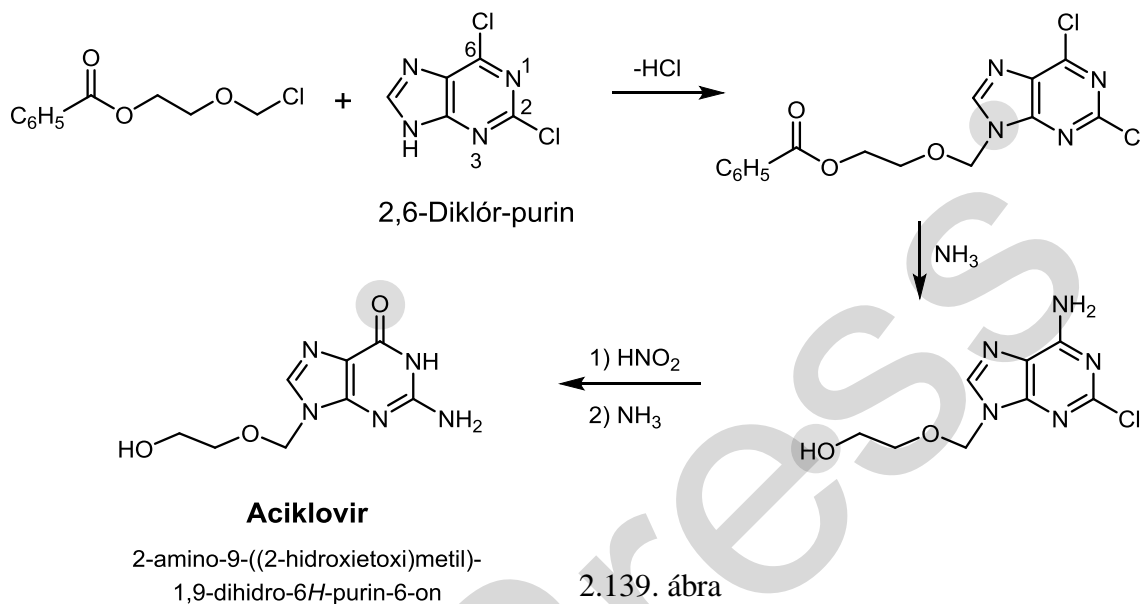
H- Aciklovir

iPr
CO- Valaciklovir
H₂N

2.138. ábra

Az aciklovir az egyik legbeváltabb szer a herpeszvírusok családja ellen. Kémiailag egy β -hidroxi-etoximetil csoporttal N-alkilezett purin származék, avagy formálisan olyan guanozin származék, melynek szénhidrát részéből a 2'- és 3'-szénatomok hiányoznak.

Előállítás:



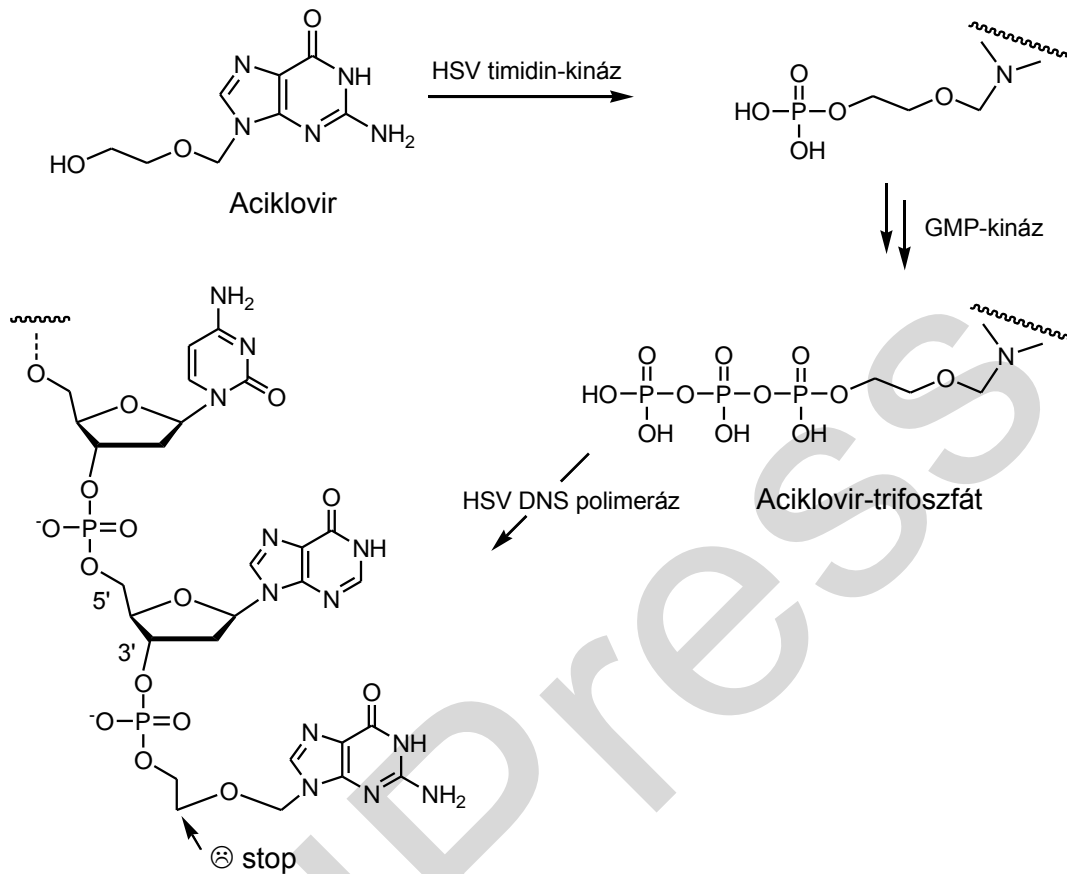
Alkalmazás:

Az aciklovir a herpesz vírus család legtöbb tagjára hat, a humán gyógyászatban azonban főleg a herpes simplex, herpes labialis (ajaksömör), herpes genitalis, gyerekeknél varicella (bárányhimlő) kezelésére, immunhiányos betegeknél fertőzések megelőzésére vagy kiújulása esetén alkalmazzák. Vesetranszplantációnál profilaktikum gyanánt adják. A vesén keresztül változatlanul ürül ki. Az aciklovir L-valinésztere, a valaciklovir (2.138. ábra) prodrug hatású orális készítmény, kb. háromszoros a bioelérhetősége. A májban alakul vissza aciklovirré.

Hatásmechanizmus

Az aciklovir antimetabolitként hat és gátolja a DNS polimeráz működését. A DNS szintézisében a nukleozidok trifoszfátként vesznek részt, az aktiválás első lépése a monofoszfát képződés, amit különféle kináz enzimek végeznek (2.140. ábra). Az aciklovir és a herpesz vírus specifikus timidin-kináz kötődési állandója kb. 200-szor nagyobb, mint gazdasejt kináz enzimeje esetén, így az aciklovir több milliószor gyorsabban foszforileződik. Emiatt nagy mennyiségben keletkezik az aciklovir-trifoszfát, amely a dezoxiguanozin-trifoszfát helyett beépül a szintetizálódó vírus

DNS-be, s egyúttal le is állítja a továbbépülést, mivel hiányzik az eredeti 3'-OH csoport, amihez a következő foszfát csatlakozhatna. A következőkben tárgyalt többi származék is analóg mechanizmus szerint hat.



2.140. ábra. Az aciklovir hatásmechanizmusa

Ganciklovir

(*Ganciclovirum*, Eu. Ph. 6)

Cymevene[®] injekció, kapszula

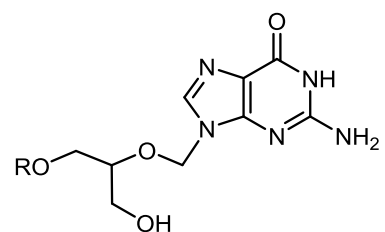
Virgan[®] szemgél

Valganciklovir

(*Ganciclovirum*, Eu. Ph. 6)

Cymevene[®] injekció, kapszula

Valcyte[®] tabletta, oldat



R: H- Ganciklovir

iPr
H₂N-CO- Valganciklovir

2.141. ábra

Bár a legtöbb herpeszvírusra hat, a gyakorlatban csak citomegalovírussal (CMV) fertőzött, főleg immunkárosodott betegek (csontvelő és más transzplantált betegek,

AIDS-esek) kezelésére vagy prevenció céljával alkalmazzák. L-valinésztere valganciclovir (Valcyte[®]) néven van forgalomban.

Famciklovir

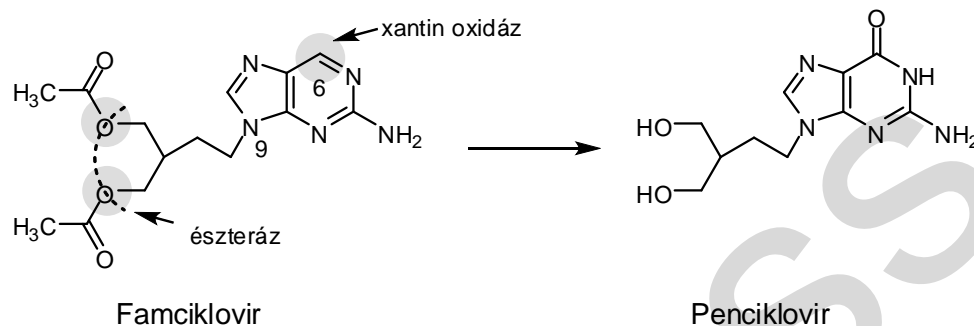
(*Famciclovirum*)

Famvir filmtabletta

Penciklovir

(*Penciclovirum*)

Fenivir[®] kenőcs



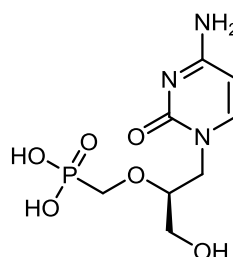
2.142. ábra

A prodrug famciklovir vírusellenes hatását nagyrészt penciklovirként fejt ki, mivel az ábrán látható módon a guanin C-6-os szénatomjából egy oxidáz enzim karbonilcsoportot alakít ki, a két acetilcsoportot pedig egy észteráz enzim lehasítja. A famciklovir szájon át szedhető készítmény az 1 és 2 típusú herpesz vírusokkal szemben, különösen genitális herpesz kiújulása ellen ajánlják. A penciklovirt viszont kenőcs formájában herpesz labialis, ajakherpesz ellen forgalmazzák.

Cidofovir

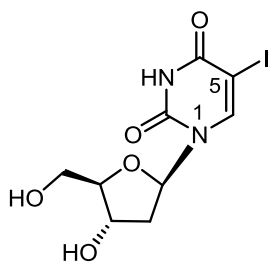
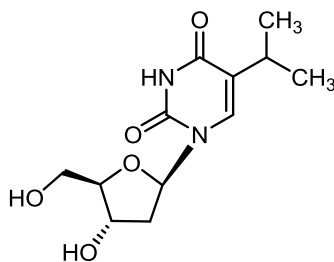
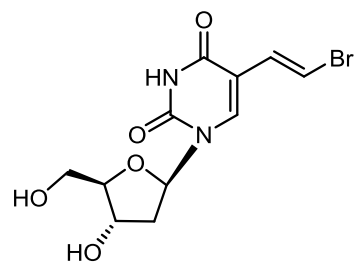
(*Cidofovirum*)

Vistide[®] infúzió



2.143. ábra

Az előző gyógyszerektől eltérően a cidofovir nem purin, hanem pirimidin vázat tartalmaz. Érdekessége, hogy az „elrontott” szénhidrát-részhez a foszforilezett nukleozidokkal ellentétben nem foszfát, hanem foszfonsav kapcsolódik. AIDS-es esetekben alkalmazzák a szemet megtámadó CMV retinitis ellen.

Idoxuridin*(Idoxuridine, Eu. Ph. 8)***Epervudin***(Epervudinum)***Brivudin***(Brivudinium)*Brivustar[®] tableta

2.144. ábra

...

Ez a három 2-dezoxi-uridin származék a heterogyűrű C-5 atomján van módosítva. Mindhárom vegyület főleg a herpesz vírus replikációjára hat, így szemcsepp kiszerelesben megakadályozzák a szaruhártyában jelentkező fertőzést (herpes simplex keratitis és conjunktivitis). Forgalmazzák kenőcs és tableta kiszerelesben is herpes zoster kezelésére.

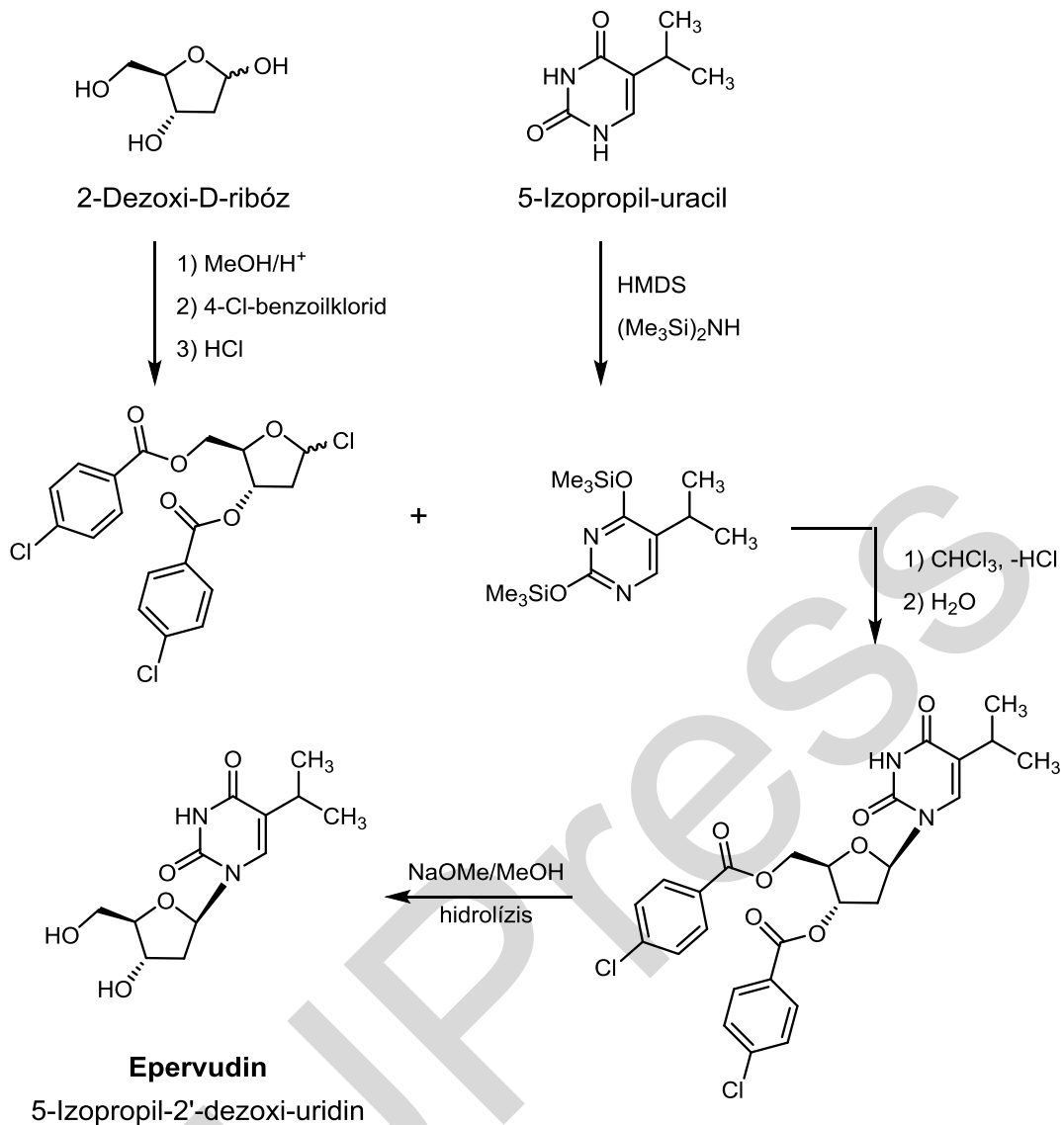
Az epervudin hazai fejlesztésű gyógyszer, melynek hatóanyagát ÖTVÖS és munkatársai (1975) állították elő. Magyarországon 1988-ban került forgalomba (*Hevizos*[®] kenőcs). Herpes simplex és zoster fertőzésekben külsőleg alkalmazzák.

Hatásmechanizmus

Míg az előző származékok leállították a vírus DNS további szintézisét, e három utolsó uridin-származék beépülése után is tovább folytatódik a DNS szintézise, azonban az így keletkezett DNS a továbbiakban már nem működik megfelelően, a mRNS hibás kódokat továbbít és működésképtelen virionok készülnek.

Előállítása:

Az epervudin előállítása az ilyen származékok körében eléggé tipikus reakciókkal történik (2.145. ábra). A szénhidrát komponensből több lépésben 4-klórbenzoilészter védőcsoportokat tartalmazó glikozilkloridot készítenek és ezt a heterogyűrűs rész szililéterével reagáltatják. Kapcsolás után a védőcsoportokat enyhe hidrolízissel távolítják el.

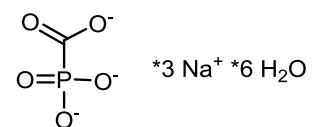


2.145. ábra. Az epervudin előállítása

Foszkarnet Na-só 6·H₂O

(*Foscarnetum natriicum hexahydricum*, Eu. Ph. 8)

Foscavir[®] infúzió



2.146. ábra

Ez az igen egyszerű vegyület (trinátrium foszfono-formiát) hatékonyan gátolja a citomegalovírusok szaporodását s főleg AIDS betegeknél alkalmazzák a látást vagy életet veszélyeztető CMV fertőzésekben. Önmagában nem gyógyít, csak megakadályozza a fertőzés súlyosbodását, ezért célszerű kombinációban alkalmazni. Használható az egyéb szerekre rosszul reagáló herpesz fertőzéseknél is.

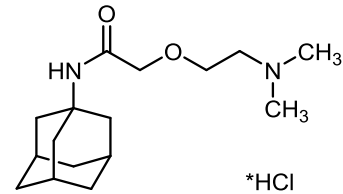
Hatásmechanizmus

A vírus DNS-polimeráz pirofoszfát kötőhelyére kapcsolódva megakadályozza annak működését. Igen rossz felszívódása miatt csak parenterálisan használható. Egyes fémionokkal komplexet képezhet, ez elektrolit zavarokhoz, nefrotoxicitáshoz vezethet.

Tromatidin HCl-só

(*Tromantidinum hydrochloridum*, Eu. Ph. 8)

Viru-Merz[®] gél



2.147. ábra

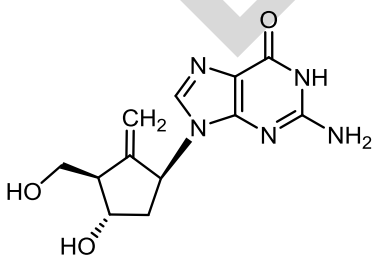
A vegyület alapvegyülete az adamantán nevű szénhidrogén, amit még 1933-ban kőolajból izoláltak, s neve a gyémánt görög nevére utal: a triciklikus vegyületben a szénatomok ugyanúgy kapcsolódnak, mint a gyémánt egy alapegységében. A tromantidin az 1-amino-adamantán acilszármazéka.

A herpesz simplex kiújulásának megakadályozására szolgál. A hólyagok megjelenése után már nem használható. A kezelt bőrfelületen okozhat allergiás reakciókat is. Specifikusan csak a herpeszvírusokra hat, a vírus megtapadásának és beolvadásának gátlásával hat.

2.3.2 Hepadnavírusok elleni szerek

Entekavir

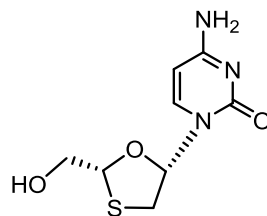
(*Entecavirum*)



Lamivudin

(*Lamivudinum*, Eu. Ph. 8)

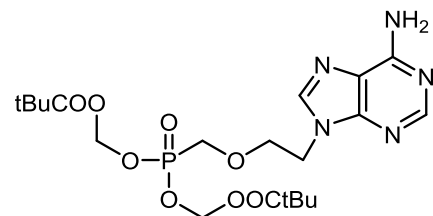
Zeffix[®], Kivexa[®],
Combivir[®], Ebivir[®] tableta



Adefovir-dipivoxil

(*Adefovirum dipivoxilum*)

Hepsera[®] tableta



2.148. ábra.

Ebbe a családba csak egy fontos vírus tartozik, nevezetesen a hepatitisz B kórokozója. A hepatitisz B főleg szexuális úton vagy vércsízítmények, injekciós tű útján

terjed és májgyulladást okoz, amely krónikus esetben májcirrhózishoz, sőt májrákhoz is vezethet. A világ lakosságának kb. 3-6%-a fertőzött hepatitisz B-vel. A vakcinán túlmenően napjainkban már több gyógyszerrel is jól lehet befolyásolni a megbetegedést.

A *lamivudin* bár formálisan egy L-cukor-származéknak is felfogható, egy oxatiolán gyűrűt tartalmaz. Elsősorban krónikus hepatitisz B-ben szenvedők esetén alkalmazzák, azonban hat a HI-vírusra is, ekkor kombinációban használják más reverz transzkriptáz gátlókkal együtt. Mellékhatásai miatt szedése esetén figyelni kell a vesefunkciót.

A nukleozid-foszfátokra jellemző foszfátészter helyett direkt C-P kötést tartalmazó foszfonsav származék a cseh HOLY és munkatársai által előállított és eredetileg HIV ellenes gyógyszernek szánt *adefovir* (és a hozzá hasonló tenofovir), azonban alkalmasabbnak bizonyult a hepatitisz B kezelésére. Az *entekavir* a ribofuranóz helyett egy exometilén csoporttal szubsztituált ciklopentán gyűrűt tartalmaz a cukor rész helyett. E két újabb szert is krónikus, hepatitisz B vírus okozta fertőzésben szenvedő felnőttek kezelésére javallják.

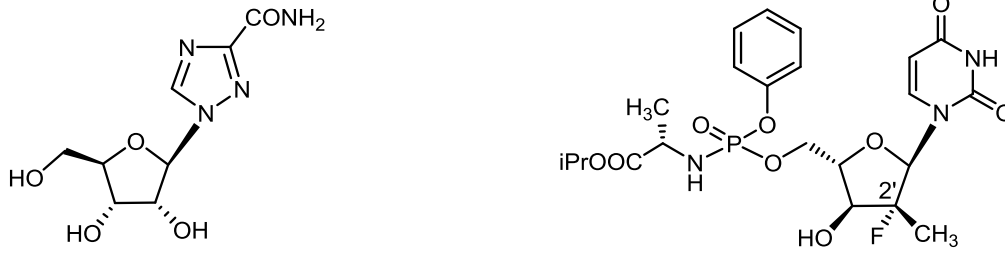
2.3.3 Flavi- és paramyxovírusok elleni szerek

Ebbe a családba tartozik a HCV vírus, ez felelős a világszerte igen elterjedt hepatitisz C-ért, amelynek krónikus formája esetleg csak több évtized múltán vezet végzetes májzsugorhoz vagy májrákhoz. A paramyxovírusok közé tartozó RSV (*respiratory syncytial virus*) kisgyerekeknél, csecsemőknél, újszülötteknél okozhat súlyos, sőt fatális alsó légúti megbetegedést (bronchiolitisz). Ide tartozik a kanyaró vírusa is.

Az e területen alkalmazott két nukleozid analóg közül a régebbi *ribavirin* heterogyűrűs része a szokásos pirimidin gyűrű helyett egy triazolkarboxamid csoportot tartalmaz (2.149. ábra). A ribavirin több RNS és DNS vírus replikációját is gátolja, a gyakorlatban azonban szinte csak a hepatitisz C esetén alkalmazzák. Mindig kombinálva adják normál vagy pegilált alfa-2a-interferonnal és újabban proteázgátlókkal.

Egy egészen új nukleozid analóg a jóval hatékonyabb *sobosbuvir*, amely a ribavirinnel ellentétben érintetlen uracilt, viszont ribóz helyett annak 2-dezoxi-2-methyl-2-fluor-származékát tartalmazza. A sofosbuvir egyúttal prodrug is, ugyanis a sejtekben a metabolizmus a C-5-ös helyzetben levő módosított foszfátészter-aminát

csoportot eltávolítja és igen gyorsan normál monofoszfáttá, majd trifoszfáttá alakítja, gyorsabban, mint az a szabad nukleozid esetén történne.



2.149. ábra

Ribavirin

(*Ribavirinum*, Eu. Ph. 8)

Copegus[®] tableta

Rebetol[®] kapszula

Sofosbuvir

Sovaldi[®]

Hatásmód

Mindkét anyag a HC-vírus kódolta és a multiplikációhoz nélkülözhetetlen ún. NS5B RNS-polimeráz enzim működését gátolja, és hibás vagy túl rövid vírus RNS-t és így működésképtelen új vírusokat eredményezve.

Proteázgátlók

Jelentős előrelépést jelentenek a hepatitisz C gyógyítása terén a legutóbbi években kifejlesztett vírus proteázgátlószerkezetek. Ezek ribavirinnel vagy különösen sofosbuvirral kombinálva jelentősen, 90% körülire növelik a gyógyulási esélyt, sőt, egyes esetekben a sok mellékhatással járó pegilált interferon adása akár el is hagyható.

Telepravir

Incivek[®]

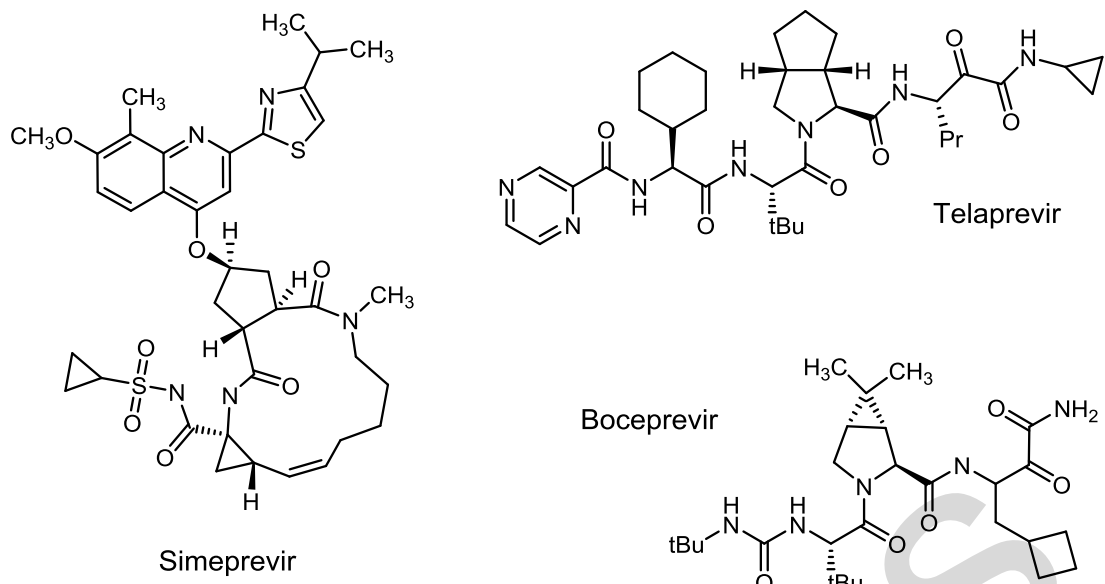
Boceprevir

Victrelis[®]

Simeprevir

Olysio[®]

A telaprevir és boceprevir (2.150. ábra) ma már eléggé tipikusnak mondható, peptide-re hasonlító szerkezettel bíró proteázgátló, a simeprevir viszont makrolaktám gyűrűt tartalmaz. Mindhárom anyag a HC vírus NS3-4A nevű szerinproteáz típusú fehérjéjének specifikus gátlószerkeze. Ez az enzim a vírus által kódolt NS3 proteint vágja kisebb egységekre, amelyek az érett virionok létrejöttéhez nélkülözhetetlenek.

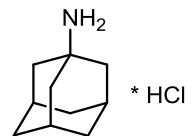


2.150. ábra

2.3.4 Influenzavírus-ellenes szerek

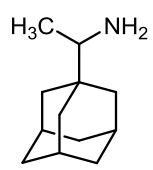
2.3.4.1 Fúziógátlók

Amantadin-hidroklorid
(Amantadini hydrochloridum)
 PK-Merz[®] tabletta és infúzió
 Viregit[®] kapszula



1-Amino-adamantán

Rimantidin



1-(1-Aminoetil)-adamantán

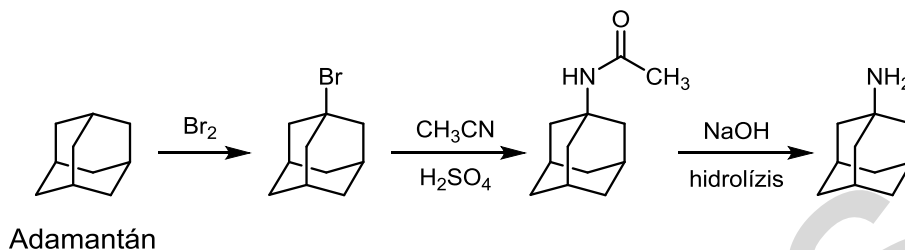
Hatás, alkalmazás

Az adamantán egyik származékát már korábban is említettük a herpes vírusok elleni szereknél. Az amantadin és rimantadin csak az influenza A vírusára hat (de nem hat a H5N1 madárinfluenza és H1N1 sertésinfluenza variánsokra). Hatása a vírus fúziójának és kicsomagolódásának a gátlásán alapszik, a vírus membrán egyik matrix fehérjéjét blokkolja. A betegség kezdeti (1-2 nap) stádiumában vagy profilaxis céljára használható, főleg időseknél, vagy ahol a vakcináció nem elérhető. Hátránya, hogy a vírusellenes hatáshoz és az idegrendszeri hatáshoz szükséges gyógyszer-

2.151. ábra

mennyiség közti különbség kicsi, emiatt gyakoriak a mellékhatások. Az amantadint ezért főleg másik indikációs területe, a Parkinson-kór kezelésére forgalmazzák. A rimantidin kevésbé hatol át a vér-agy gáton, így kevesebb idegrendszeri mellékhatással rendelkezik.

Az amantadin előállítása:



2.152. ábra

A brómozással kapott köztterméket az ún. Ritter-reakció segítségével, egy erős sav hatására keletkező karbokationos köztterméken át alakítják az acetamid származékká, s ennek hidrolízise vezet az amantadinhoz.

2.3.4.2 Neuramididáz-gátlók

Zanamivir

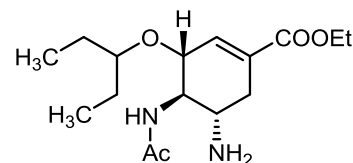
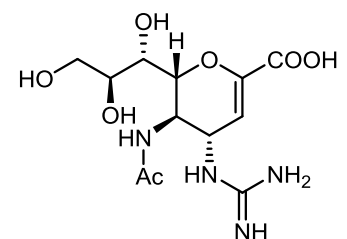
(*Zanamivirum*)

Relenza[®] inhalációs por

Oseltamivir-foszfát

(*Oseltamiviri fosfas*)

Tamiflu[®] kapszula, szuszpenzió



2.153. ábra

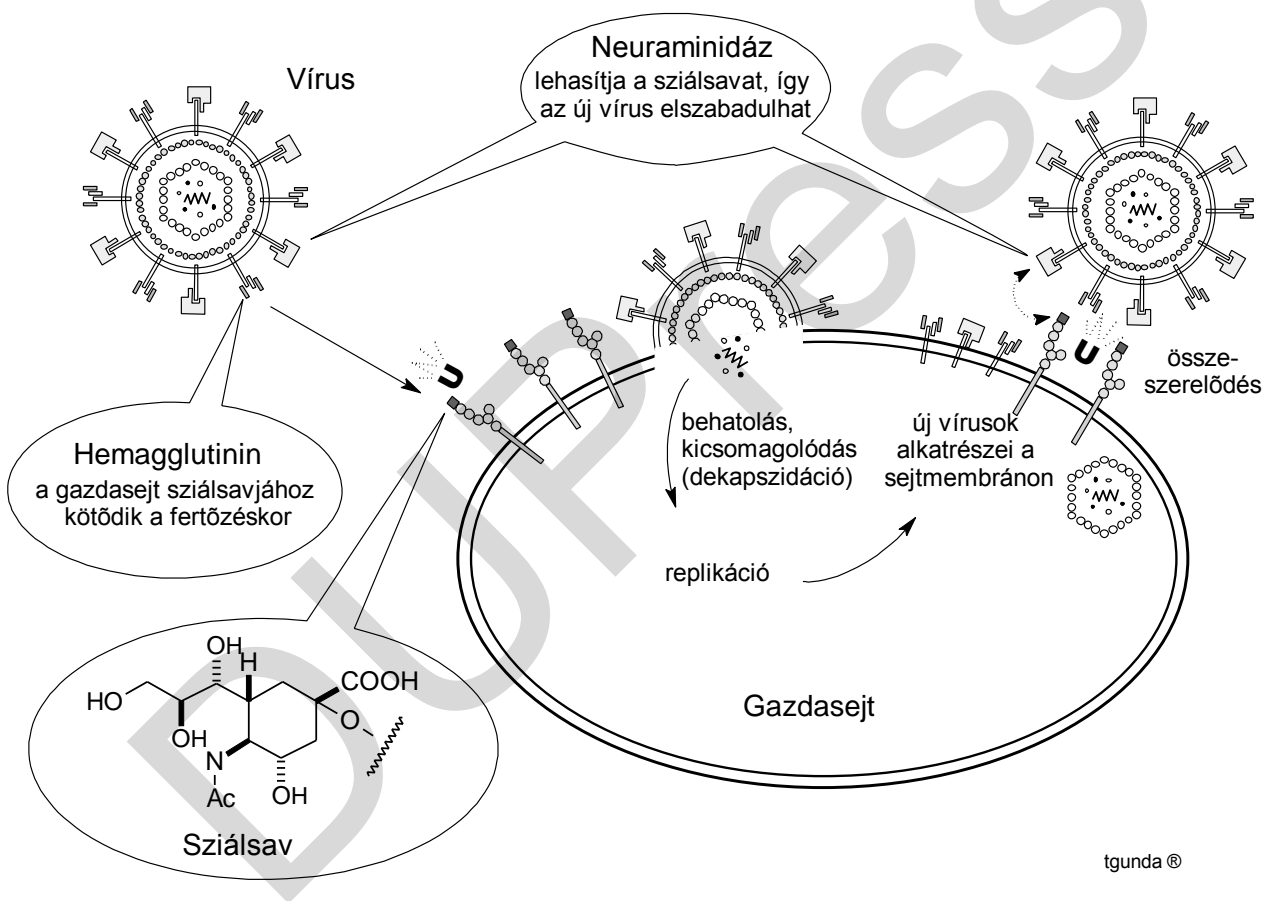
Az 1990-es évek legvégén két új nagyhatású szer került forgalomba az influenzavírus okozta fertőzések megelőzésére, illetve kezelésére: a *zanamivir* és az *oseltamivir*.

Hatásmechanizmus

Ezek a vegyületek az ún. neuraminidázgátlók körébe tartoznak, működésük lényegét a 2.154. ábra mutatja, az influenzavírus felszínén két nélkülözhetetlen fehérje helyezkedik el: a hemagglutinin, ez felelős a gazdasejt felszínén levő glikolipidek felismeréséért és a megtapadásért, pontosabban a hemagglutinin szubsztrátja a

sziálsav (N-acetil-neuraminsav), amely a poliszacharid láncok végén helyezkedik el. A másik fehérje, a neuraminidáz enzimtulajdonságú, s az új vírusok kiszabadulásánál van szerepe: a gazdasejtben szintetizálódott új vírusalkotóelemek a sejtmembrán külső felületén állnak össze új virionná, azonban a hemagglutininjuk miatt azonnal csapdába is esnének, hiszen megkötné őket a gazdasejt felületén mindenütt ott levő sziálsav, nem tudnának elszabadulni. A neuraminidáz lehasítja a sziálsavat a poliszacharid lánc végéről, ezáltal az új vírusok elszabadulhatnak a gazdasejttől.

A neuraminidázgátlók szerkezetileg nagyon közel állnak a sziálsavhoz, s ezáltal az enzim aktív centrumához kötődve azt hatástalanítják, az új vírusok nem tudnak a gazdasejttől elszabadulni.



2.154. ábra. Az influenzavírus replikációja

A zanamivir *per os* nem szívódik fel, ezért inhalációs por formájában, megfelelő adagolóval együtt kerül forgalomba. Asztmásoknál nem javasolt. Az oseltamivir szájon át is szedhető. Mindkét gyógyszer alkalmas az influenza A és B vírusa által okozott fertőzések megelőzésére, illetve a tünetek megjelenésétől számítva 2 napon belül szedve a betegség lefolyásának enyhítésére.

Phase III vizsgálatban van az újabb laninamivir, Japánban pedig már engedélyezett a peramivir, ez utóbbi fokozottan hatásos a H1N1 sertésinfluenza törzs ellen is.

2.3.5 Retrovírusok – AIDS (HIV) elleni vegyületek

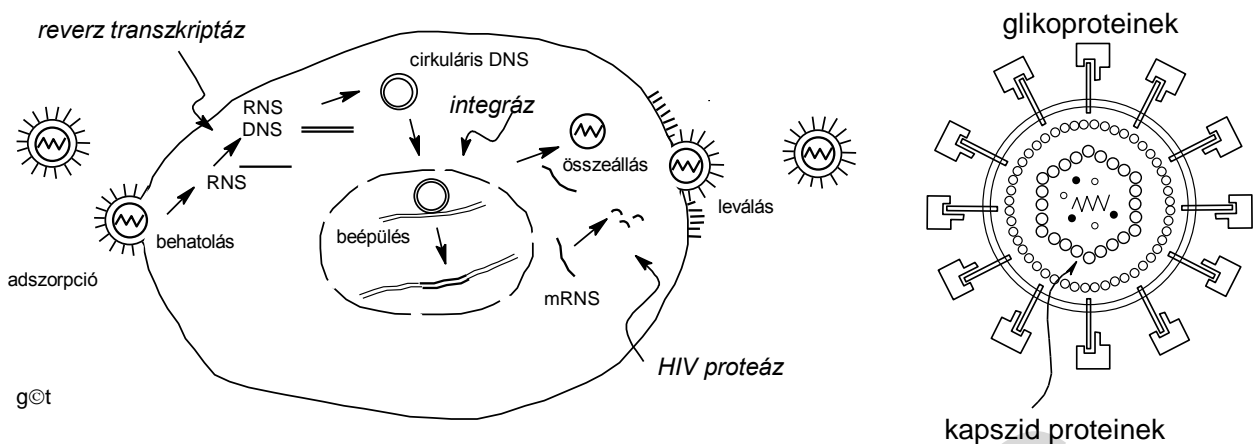
A nyolcvanas évek elején az érdeklődés középpontjába egy minden korábbinál veszedelmesebb fertőzőbetegség, az AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) került.* 1983-ban izolálták a betegség kórokozóját, a HIV-nek (*human immunodeficiency virus*) nevezett retrovírust. A HIV-fertőzöttek száma a WHO adatai szerint 2013-ban kb. 35 millió (ebből 17,7 millió nő, 2,3 millió gyermek), s ugyanebben az évben 1,5 millióan haltak meg e betegségben illetve szövődményeiben. Sajnos földrajzi, szociális és egyéb okok miatt a fertőzötteknek mindössze egyharmada részesül megfelelő kemoterápiában.

Magyarország ma az enyhén fertőzött országok közé tartozik (2005-ben 110 új eset), szemben Afrikának az egyenlítőtől délre eső részével, ahol az összes HIV-vel fertőzötteknek kb. 62%-a található. Napjainkban a korábbiakhoz képest erősen megnőtt a nők és gyermekek fertőzöttségének aránya. A HIV-fertőzés elsősorban szexuális úton terjed, de átvihető vér útján is (elsősorban HIV-fertőzött személy injekciós tűjének használatával, főleg Kelet-Európára, Közép-Ázsiára jellemző), sőt a fertőzött anyáról a csecsemőre is áterjedhet a betegség. Aggasztó, hogy az utóbbi néhány évben az új esetek száma a legnagyobb növekedést (~70%) Kelet-Európában és Közép-Ázsiában mutatta. Nyugat- és Közép-Európában a megbetegedések száma stagnál, vagy kissé csökken.

A többi vírusmegbetegedéstől eltérően a HIV-infekció kezdetben észrevétlen marad, a beteg évekig panaszmentes lehet, de végül az immunrendszer teljes összeomlását eredményezi. Az immunrendszer csökkent működése miatt a HIV-vel erősen fertőzött területeken más, korábban már visszaszorított betegségek, pl. a tbc, malária, leishmaniázis, stb. is erősen terjedőben van. Az eddigi erőteljes törekvések ellenére sem sikerült még HIV elleni oltóanyagot kifejleszteni.

A HI-vírus elleni harcban a modern gyógyszerkutatás minden fegyverét bevetették. A vírus burkát alkotó fehérjék (kapszidok) és a vírus által kódolt enzimek szerkezetét tökéletesen ismerik, azonban az óriási erőfeszítések ellenére is csak napjainkra sikerült előrehaladást elérni a kemoterápia terén. A HIV replikatív ciklusát (amely ellentmond a biokémia korábbi DNS → RNS dogmájának) a következő ábra szemlélteti.

* A HIV-ről és a betegséggel kapcsolatos legfrissebb adatokról lásd: http://www.who.int/topics/hiv_infections/en/



2.155. ábra. A HI-vírus szaporodásának vázlatos képe s egyúttal a lehetséges gyógyszeres támadáspontok helye

Az első lépésben a többi vírushoz hasonlóan a HI-vírus is adszorbeálódik a gazdasejt felszínén, majd a vírus és a sejt fúziója következik. A gazdasejtbe bekerült víusról ezután lekerül a külső fehérjeburok (*uncoating*), majd a reverz transzkriptáz enzim hatására a vírus RNS-e átíródik DNS-é. A kialakult cirkuláris DNS ezután az integráz enzim segítségével beépül a gazdasejt DNS-ébe. A módosult gazda-DNS irányításával ezután legyártódik a vírus fehérjeburka, azonban ez is több lépcsőben történik, mivel a prekursor fehérjék egy proteáz enzim hatására alakulnak át a végleges formájukba. Végül az összeszerelődött vírus kiválik a gazdasejtből.

A kutatások során minden egyes lépés gátlására igen sok vegyületet kipróbáltak, s bár *in vitro* sok vegyület mutatott kedvező hatást, az orvosi gyakorlatban jelenleg csak az alábbi típusú HI-vírus ellenes szerek állnak a gyógyító munka rendelkezésére:

1. A vírus adszorpciójának gátlása;
2. Nukleozid analóg típusú reverz transzkriptázgátlók;
3. Nem nukleozid analóg típusú reverz transzkriptázgátlók;
4. Integrázgátlók;
5. HIV-proteáz gátlószerek.

2.3.5.1 Adszorpciógátló szerek

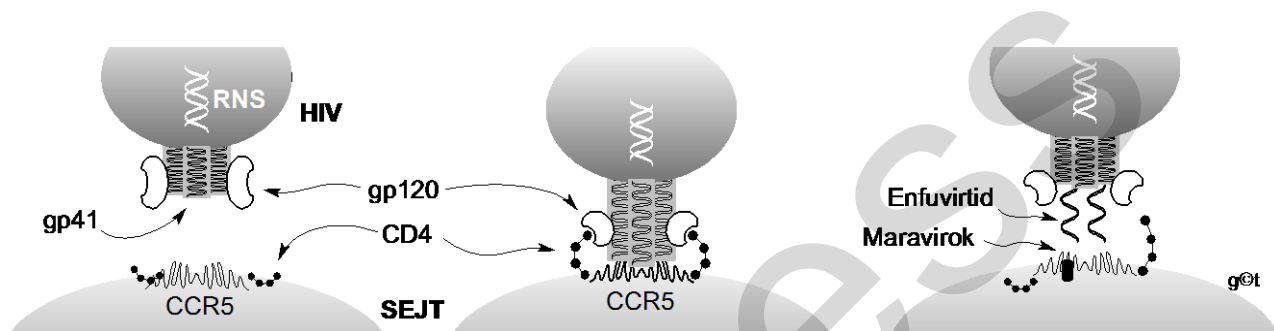
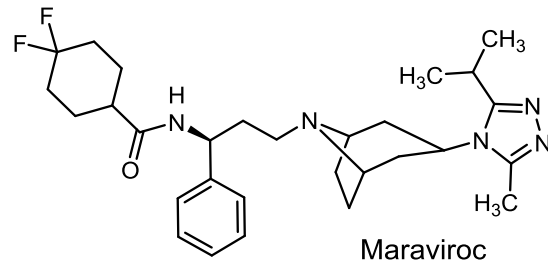
Enfuvirtid

(*Enfuvirtidum*)

Fuzeon[®] injekció

Maraviroc

Celsenti[®] tabletta



2.156. ábra. A HI-vírus kapcsolódása a sejttel, az enfuvirtid és a maraviroc hatáspontjai

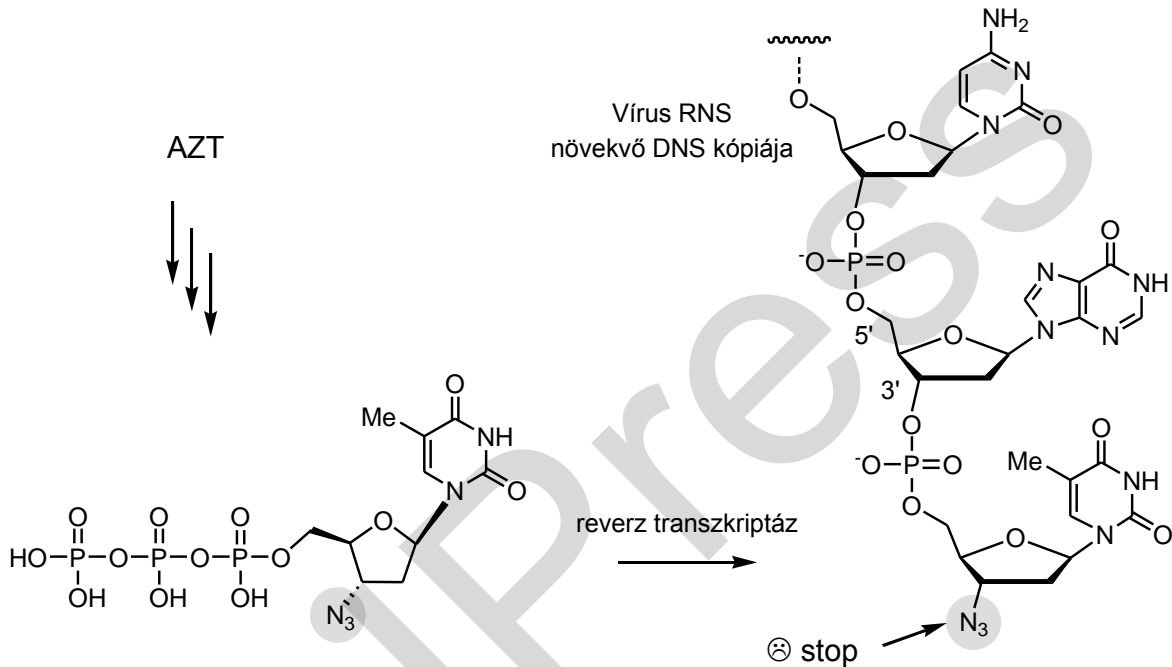
A HIV két lépésben kötődik az immunrendszer T-sejtjeihez. Az első lépésben a vírus gp120 fehérjéje kötődik a gazdasejt CD4 receptorával. Az ekkor lejátszódó konformációváltozások aktiválják a gp41 fehérjét és a CCR5 koreceptort és ezek kötődését követi a membránok fúziója (2.156. ábra).

Az első, a gyakorlatban is sikeres adszorpciógátló 2003-ban került forgalomba, a Hoffman-LaRoche cég által kifejlesztett *enfuvirtid* (*Fuzeon*[®]), amely egy 36 aminosavból álló peptid. Ez a gp41 fehérjéhez kötődve meggátolja annak kapcsolódását a CD4 kemoreceptorokhoz és ezáltal a membránfúziót is. Az enfuvirtid a kezdő és befejező aminosavak kivételével szokványos természetes aminosavakból épül fel. A vegyület igen hatékonyan gátolja a vírus megtapadását, egyetlen hátránya, hogy mivel peptid, szájon át nem szedhető, hanem az inzulinhoz hasonlóan a betegeknek injekció formájában kell önmaguknak napi rendszerességgel beadni.

Az orálisan is szedhető kismolekulájú *maraviroc* viszont az immunsejt CCR5 transzmembrán kemoreceptorhoz kötődik, megváltoztatja konformációját, s az allosztérikus gátlás szintén megghiúsítja a vírus kapcsolódását.

2.3.5.2 Nukleozidanalóg típusú reverz transzkriptáz gátlók

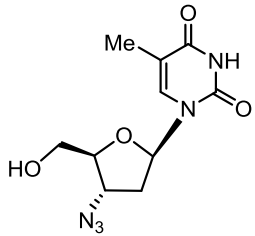
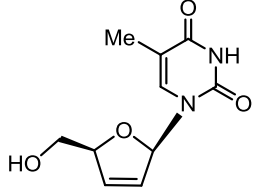
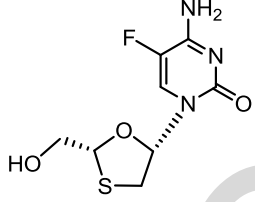
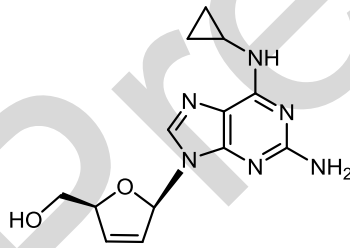
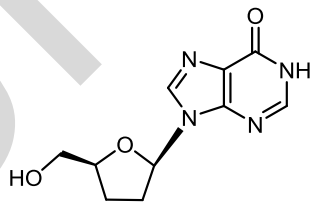
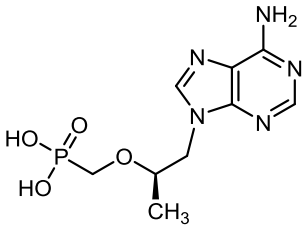
A legelső nukleozid-analóg, amelyet 1985-ben a szűrővizsgálatok során mind *in vitro*, mind *in vivo* hatékonynak találtak a HIV replikációjának gátlásában, a 3'-azido-3'-dezoxi-timidin (*Ziduvodin*[®], AZT, 2.20. táblázat) volt. Ezt eredetileg (1970, az AIDS akkor még ismeretlen volt) mint potenciális rákellenes szert állították elő, a vírusellenes hatást csak később mutatták ki.



2.157. ábra

Az AZT nagyon hasonlóan hat, mint a korábban tárgyalt aciklovir: a sejtben történt többlépcsős foszforilálódást követően a molekula kompetitív úton kötődik a HIV reverz transzkriptáz enzimjéhez, leszorítva a természetes szubsztrát timidint. Mivel a szintetizálódó DNS-ben a 3'-hidroxicsoport helyett egy azidcsoport szerepel, további foszfátészter képzés nem lehetséges, a lánc lezáródik. Hasonló módon hat a többi nukleozid reverz transzkriptáz gátló is.

A vegyületek mindegyike *per os* szedhető. A didanozin érzékeny a gyomorsavra, ezért savtompító anyagokkal együtt tablettázzák. Sajnos mindegyik szernél problémákat okozhatnak a mellékhatások, így a pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás), májműködési zavarok, stb. A mellékhatások általában mérsékeltebbek a kombinációs terápia esetén.

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Zidovudin <i>Zidovudinum</i> (Eu. Ph. 8) Combivir [®] , (kombinációban) 3'-azido-3'-dezoxi-timidin, AZT		HIV fertőzés esetén alkalmazhatók, mindig kombinációban
Stavudin <i>Stavudinum</i> (Eu. Ph. 6) 2',3'-didehidro-2',3'-didezoxi-timidin, d4T		
Emtricitabin Emtrira [®]		
Abakavir <i>Abacavirum</i> Kivexa [®] , Ziagen [®] tabletta ABC		
Didanozin <i>Didanozinum</i> (Eu. Ph. 8) Videx EC [®] kapszula 2',3'-Didezoxi-inozin, DDL		
Tenofovir Viread [®] kapszula		

2.20. táblázat. Nukleozid típusú reverz transzkriptáz gátlók

A HI-vírus gyors rezisztenciájának az az oka, hogy a reverz transzkriptáz viszonylag rosszul működő enzim, az RNS→DNS átírás folyamán kb. minden tízezredik lépésben hibázik. Az így képződő rengeteg mutáns vírus általában működésképtelen, azonban az evolúció játékszabályainak megfelelően néha keletkezik egy-egy jobb változat is.

2.3.5.3 Nem nukleozid-analóg típusú reverz transzkriptáz-gátlók

A reverz transzkriptáz-gátlók másik csoportja allosztérikus gátlószerként hat, vagyis más kötőhelyen lép kapcsolatba az enzimmel s konformációjának megváltoztatása révén teszi működésképtelenné az aktív centrumot. Előzetes metabolikus aktiválást (foszforilálást) nem igényelnek. Ezek szerkezetileg eléggé eltérő heterogyűrűs vegyületek, s nem egy igen aktív, szövettenyészetben akár több hónapig is elnyomja a vírus elszaporodását. Ugyanilyen körülmények között a zidovudin csupán néhány napig képes erre a rezisztencia gyors kialakulása miatt. A jelenleg engedélyezett szereket a 2.21 táblázat tartalmazza.

A benzoxazin származék *nevirapin*, a két piridin gyűrűvel kondenzált 1,4-diazepin származék, az *efavirenz* és a többi újabb heterogyűrűs hatóanyag felnőttek és idősebb gyermekek részére adható, azonban a rezisztencia elkerülése végett sose monoterápiában, mindig kombinálják egyéb HIV ellenes szerekekkel. Leggyakoribb mellékhatásként bőrkiütések jelentkezhetnek, egyesek megzavarhatják a citokróm rendszer egyes enzimjeit, erre tekintettel kell lenni más gyógyszerek egyidejű adagolásánál.

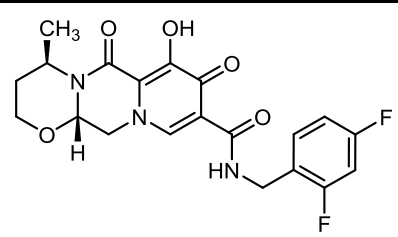
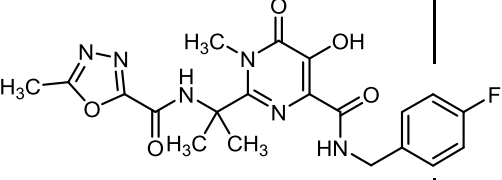
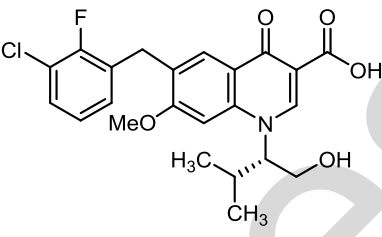
Ezen típusú hatóanyagok száma minden bizonnyal nőni fog, mivel specifikusan vírus enzimre hatnak és nukleozid analógoktól eltérőleg így nem gátolják az eukariota RNS-polimerázokat, ezért toxicitásuk is kisebb és más fajta. Kifejlesztésük során nagymértékben kihasználták a modern racionális számítógépes molekula-tervezési módszereket, nevezetesen a pontosan ismert szerkezetű reverz transzkriptáz enzimen ismert vagy még nem létező molekulák tízezreit dokkolták automatikusan a lehetséges alternatív kötőhelyek feltérképezése céljából (*in silico* tesztelés).

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Nevirapin <i>Nevirapinum</i> (Eu. Ph. 8) Virumone [®] tabletta		HIV fertőzés esetén alkalmazhatók, mindig kombinációban
Efavirenz <i>Efavirenzum</i> Strocrin [®] filmtabletta		
Delavirdin Virumone [®] tabletta		
Etravirin Intelence [®] tabletta		
Rilpivirin Edurant [®] filmtabletta		

2.21 táblázat. Nem nukleozid-analóg típusú reverz transzkriptáz-gátlók

2.3.5.4 Integrá zgátló-szerek

Mint már a 187. oldalon is említettük, a vírus szaporodásának nélkülözhetetlen lépése a vírus RNS-ről készült DNS kópia beépítése a gazdasejt DNS-ébe. Ezt a feladatot az integráz enzimek végzik. Az első integrá zgátló csak néhány éve került forgalomba. A jelenleg engedélyezett anyagokat a 2.22. táblázatban láthatjuk.

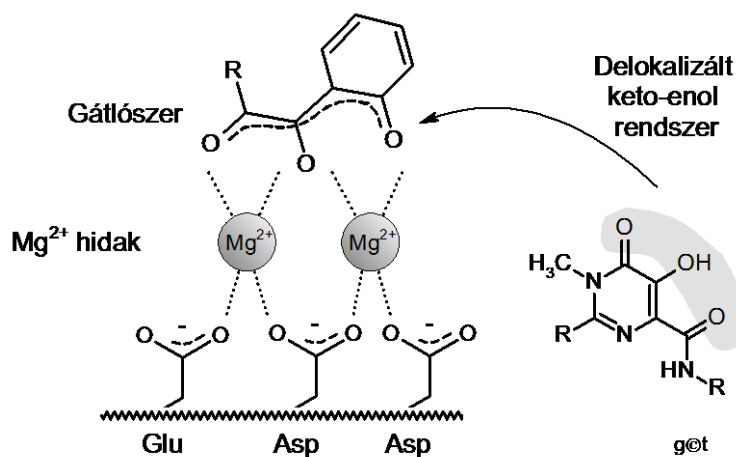
Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Dolutegravir Tivicay® tabletta		HIV fertőzés esetén alkalmazhatók, mindig kombinációban
Raltegravir Isentress® tabletta		
Elvitegravir Vitekta® tabletta		

2.22. táblázat. HIV integrásgátló-szerek

Ezeket az anyagokat is csak kombinációban használják más HI-vírus ellenes anyagokkal. A ritka, de erős allergiás reakcióktól eltekintve aránylag kevés mellékhatással rendelkeznek, a dolutagravirnál és raltegravirnál tapasztaltak erős fejfájást és álmatlanságot.

Hatásmechanizmus

Az integráz enzim két lépésben végzi el a feladatát. Nagyon leegyszerűsítve, először az enzim ún. donor tartománya a vírus DNS-t annak 3'-végénél megkötí. A következő lépésben az akceptor tartomány a gazdasejt DNS-hez asszociálódik, ott felhasít egy bizonyos foszfát diészter kötést és a "résbe" befűzi a vírus DNS két végét. Ezt természetesen mindkét szálnál el kell végezni. A sikeres akcióhoz a DNS szálak és végek nagyon pontos pozícionálása szükséges. A kritikus helyek rögzítésében a szokásos H-hidakon túlmenően fémionok képezte hidak is részt vesznek. A gátlószerek mindegyike tartalmaz egy két vagy három oxigénatomos keto-enol rendszert, amelyek erős kelátképző révén komplexálják az integráz katalitikus pontján levő fémionokat és ezzel megakadályozzák a vírus DNS bekötését (2.158. ábra).



2.158. ábra. Az integráz enzim és gátlószerének kapcsolata

Vegyük észre, hogy elvitegravir ugyanolyan kinolonkarbonsav vázat tartalmaz, mint az antibakteriális fluorokinolonok (25. oldal). Ezeknél szintén említettük a kelátképző tulajdonságot, amely ott a gyógyszermolekulák felszívódásának gátlását okozza.

2.3.5.5 HIV-proteázgátló-szerek

Felfedezés

A HIV-proteázgátló-szerek kutatásába igen nagy energiát fektettek, mivel a nukleozid típusú gátlószerekkel ellentétben itt sokkal specifikusabb, a gazdaszervezetet nem érintő vírusellenes szer létrehozására nyílik lehetőség. Mivel az enzim pontos szerkezete ismert, a keresés során itt is kihasználták az iteratív racionális tervezés adta lehetőségeket, vagyis a kristályosított enzim-szubsztrát komplexek szerkezetének elemzése alapján molekulamodellezéssel készítettek újabb származékokat, amiknek ismét vizsgálták az enzimmel való kölcsönhatását, s í.t.

Felhasználás

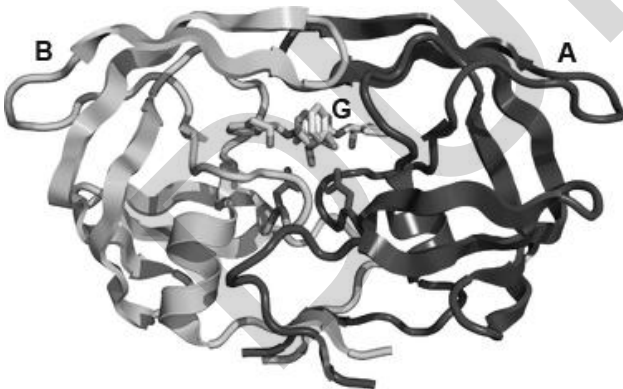
A legelső gyógyászatban HIV proteázgátló a ritonavir volt (ezt az FDA 1996-ban rekordgyorsasággal pár hónap alatt engedélyezte, 2.23. táblázat). Az intenzív kutatás révén ma már 8-10 engedélyezett HIV-proteázgátló gyógyszer áll rendelkezésre. Ezek legtöbbje tripeptidre emlékeztető láncszerű molekula.

A többi HIV ellenes szerhez hasonlóan ezeket sem alkalmazzák monoterápiában, csak kombinációban. Mivel a HIV-proteáz gátlók között keresztrezisztencia áll fenn, a rezisztenciavizsgálattól függ, hogy ezt vagy esetleg más szert kell alkalmazni.

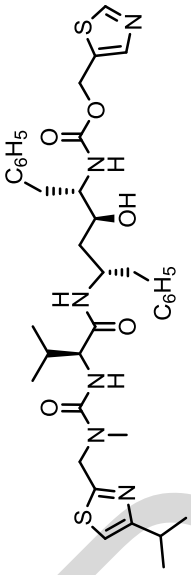
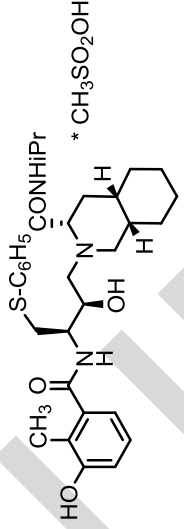
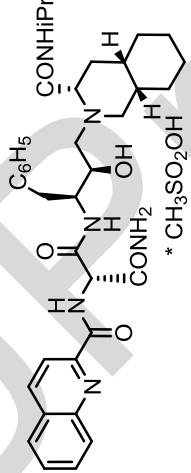
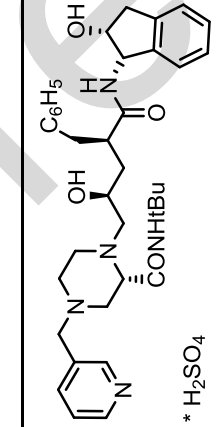
A ritonavir és nelfinavir erősen kötődik a citokróm rendszer egyes enzimejéhez is. A biológiai oxidációs folyamatokban, így az egyéb gyógyszerek metabolizmusában is fontos szerepet játszó citokróm enzimek gátlása azzal jár, hogy sok gyógyszer (többek között altató és nyugtatószerek) szérumszintje jelentősen, sőt *veszélyesen* megemelkedhet. Ezért alkalmazásuk előtt ezért mindig tisztázni kell, hogy mely gyógyszerek szedése tilos. A második generációs proteázgátlók (atazanavir, darunavir) már jóval kevésbé toxikusak.

Hatásmechanizmus

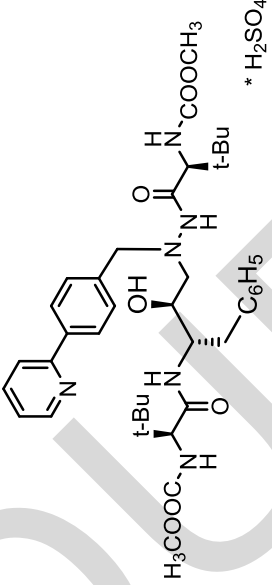
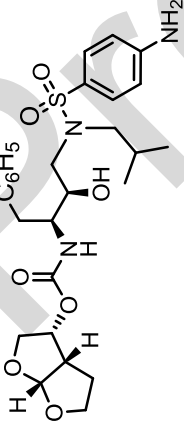
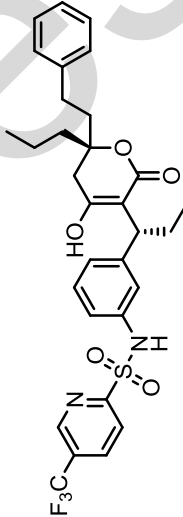
A HIV külső burkához és az RNS-t borító kapszidhoz szükséges fehérjék nem azonnali kész állapotban szintetizálódnak: a gazdasejt egy nagyobb proteinláncot szintetizál, majd ezt a HI-vírus proteáz enzime hasítja fel a végleges kisebb komponensekre, amelyek téglaszerűen összeállva alakítják ki az érett, fertőzőképes vírus burkát. A HIV-proteáz enzim az aszparagin proteázok családjába tartozik, két azonos peptidlánc alkotta C_2 -szimmetriájú dimer. Az enzim aktív centruma szintén szimmetrikus felépítésű, ami eléggé egyedi sajátosság (2.159. ábra). Mivel az enzim szubsztrátja egy peptid, ezért kezdetben ilyen anyagokkal kísérleteztek, az első gátlószerek is tri- vagy tetrapeptid típusú vegyületek voltak. A mostani proteázgátlók, bár nem peptidek, de azokhoz hasonló, több $-CONH-$ kötést tartalmazó láncmolekulák.



2.159. ábra. A két azonos fehérjeláncból (A, B) álló szimmetrikus HIV-proteáz enzim az aktív centrumban levő kismolekulájú gátlószerral (G)

Név	Képlet	Megjegyzés
Ritonavir <i>Ritonavirum</i> (Eu. Ph. 8) Norvir [®] kapszula	 <p>The structure shows a complex molecule with a thiazolidine ring system, a piperidine ring, and a benzyl group. It features several stereocenters and a methyl group.</p>	Első generációs szerek Több egyéb mellékhatás mellett gátolják a citokróm rendszer egyes enzimjeit, így befolyásolják más gyógyszerek metabolizmusát. Diszlipidémia.
Nelfinavir mezilát <i>Nelfinaviri mesilas</i> (Eu. Ph. 8) Viracept [®] kapszula	 <p>The structure features a piperidine ring with a methyl group and a hydroxyl group. It is linked to a benzyl group and a sulfonamide group. A note indicates the presence of a methylsulfonate group: * CH₃SO₂OH.</p>	
Saquinavir mezilát <i>Saquinaviri mesilas</i> (Eu. Ph. 8) Invirase [®] kapszula	 <p>The structure shows a quinoline ring system connected to a piperidine ring. It has a methyl group and a hydroxyl group. A note indicates the presence of a methylsulfonate group: * CH₃SO₂OH.</p>	
Indinavir szulfát <i>Indinaviri sulfas</i> (Eu. Ph. 8) Crixivan [®] kapszula	 <p>The structure features a piperidine ring with a methyl group and a hydroxyl group. It is linked to a benzyl group and a sulfonamide group. A note indicates the presence of a sulfonate group: * H₂SO₄.</p>	Diszlipidémia

2.23. táblázat. HIV proteázgátlószer

Név	Képlet	Megjegyzés
Atazanavir szulfát <i>Atazanaviri sulfas</i> Reyataz [®] kapszula		Második generációs szerek valamivel kevesebb mellékhatással
Darunavir Prezista [®] kapszula		
Tipranavir Aptivus [®] kapszula		

2.22. táblázat. HIV integrázgátló-szerek

2.3.6 Interferon

Csak igen röviden említjük meg a biofarmakonokhoz tartozó interferonokat. A gerincesek sejtjei vírusfertőzés esetén egy specifikus vírusellenes fehérjét, az alfa-, béta- vagy gamma-interferont képesek termelni. Antivirális hatása elsősorban az alfa-interferonnak van, amely úgy gátolja a vírus szaporodását, hogy a sejtre nem káros. Az *interferon gazdaspecies-specifikus, de nem vírus-specifikus*. Ez azt jelenti, hogy pl. a csirkében termelt interferon a csirkékben gátolja a vírusok szintézisét, de nem gátolja emberben vagy egérben és *vice versa*. Korábban az interferonokat emberi sejtenyészetből nyerték ki, manapság humán terápiás célra génebézészeti eljárással módosított *E. coli* baktériumokkal fermentációs úton állítják elő.

Alkalmazás:

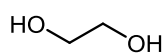
Alfa-interferon 1A és 2A (*Egiferon*[®], *Pegasys*[®] *Multiferon*[®], *Intron*[®], *Roferron*[®]):

Kenőcs, emulzió kiszereelésben akut herpesz esetén. Krónikus hepatitis B vagy C, HIV fertőzésekben, papilloma okozta bőrelváltozásokban, bőrmelanóma esetén, egyes leukémia fajtáknál, AIDS-hez társult Kaposi-szarkomában indokolt. Hatásosak még egyes rosszindulatú daganatok ellen is (egyes leukémia féleségek, non-Hodgkin-lymphoma, stb.). A béta-interferonokat a rosszindulatú daganatok ellen használják.

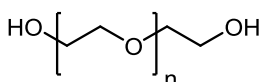
A Pegasys ún. pegilált alfa-interferon 2B-t tartalmaz HCB és HCV okozta hepatitisz kezelésére. Ez elnyújtott hatású termék, az általában szokásos két naponkénti adagolás helyett heti egy adag elegendő.

2.3.6.1 Polietilénlikol (pegilált) származékok

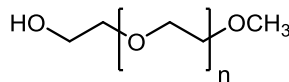
E helyen említsük meg az utóbbi évtizedben a biológiai eredetű, fehérje típusú gyógyszerek (interferon, immunglobulinok, monoklónozott antitestek, kolónia stimuláló faktorok, stb.) körében terjedő pegilált (pegilezett, *pegylated*)



1,2-Etilénlikol



Polietilénlikol



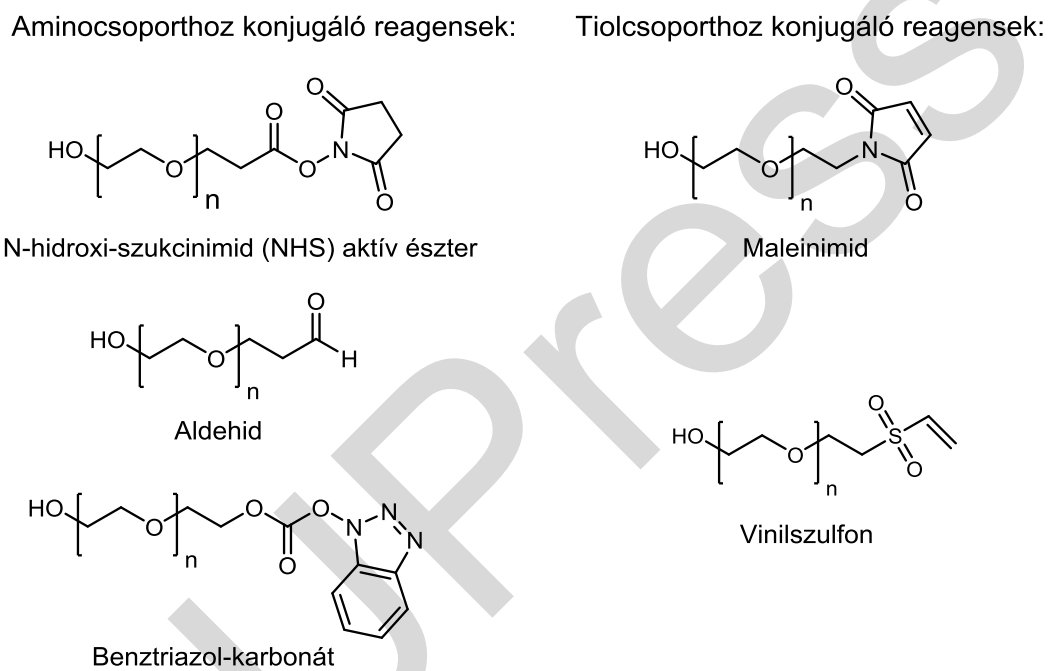
Polietilénlikol-monometiléter

2.160. ábra.

származékokat. A polietilénlikollal (PEG) vagy féléttereivel konjugált gyógyszer-molekulák sok esetben előnyösebbek az alapvegyületnél. A fehérjéknek lehetnek

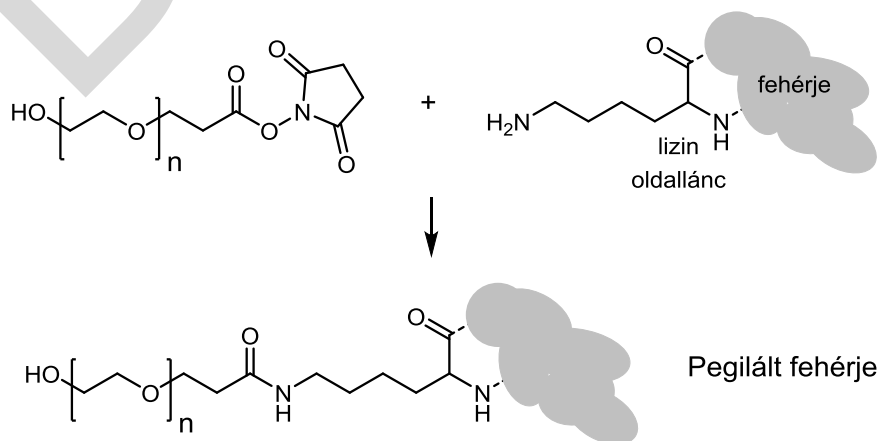
nemkívánatos mellékhatásaik (láz, immunreakciót válthat ki). A pegilált származékok ettől mentesek, a hosszú felszabadulás és/vagy a gátolt metabolizáció, proteolízis miatt sokkal hosszabb a szérumban való felezési idő, ritkább adagolás szükséges, kedvezőbb lehet a megoszlásuk az egyes szövetek között, jobb lehet az oldékonyságuk, stb.

A készítésükhöz használt kémiai reakciók tulajdonképpen igen egyszerűek. A fehérje egyes aminosavjai oldalláncainak funkcionális csoportjaihoz kapcsolják a PEG-et. A legalkalmasabb erre a lizin aminosavja, a hisztidin imidazol gyűrűje vagy a cisztein tiol csoportja. Néhány reagenst mutat be az alábbi ábra:



2.161. ábra.

Például a lizin oldallánca történő konjugálásánál az alábbi folyamat játszódik le:



2.162. ábra

A fentebb említett *Intron*[®] pegilálásánál benzotriazol-karbonáttal kapcsolják a PEG láncot az alfa-interferon 2B egyik hisztidinjéhez karbamát formájában. Az eredeti fehérje 4 órás szérumból félidőre ezzel 40 órára növekszik. Az aldehid-módszerrel készül a későbbiekben tárgyalt pegfilgrastim: a fehérje terminális aminoszáncához kapcsolnak egy 20 kDa nagyságú PEG-monomerit. A pegilálás a valóságban természetesen bonyolultabb, szigorúan kontrollált reakciókörülményeket igényel, hiszen nem lehet például módosítani egy katalitikus aktív centrumot vagy egyéb „érzékeny” területet.

DUPress

2.4 Protozoonokra ható szerek

A protozoonok alacsony szintű, mikroszkópikus egysejtű eukarióták, a növényekre, gombákra vagy állatokra emlékeztető tulajdonságokkal (pl. mozgás, heterotrofizmus) Az emberi szervezetben élősködő protozoonok nagysága általában 0,01-0,08 mm-ig terjed. Rendszertanilag nagyon leegyszerűsítve patogenitás szempontjából az alábbiak a fontosabbak:

- Ostorosok (flagellata): *Giardia, Trichomonas, Trypanosoma, Leishmania* sp.
- Állábúak (amoeba): *Entamoeba*
- Spórások (sporozoa)
 - Apicomplexa: *Babesia, Plasmodium, Cryptosporidium, Toxoplasma* sp.
 - Myxozoa: főleg halakban előforduló élősködők
 - Microspora: halak és rákok, nem jelentős humán patogén
- Csillósok (ciliata): nem jelentős humán patogén (*Balantidium*)

A protozoonok többségének kétféle formája ismert:

a *trofozoita* (aktív alak, táplákozik, mozog, szaporodik, ingerekre reagál), és a *ciszta* forma (olyan trofozoita, melyet ellenálló burok vesz körül).

A fertőzések elterjedésében általában a ciszta játszik fontos szerepet. Szaporodásuk a fajtól függően történhet:

ivartalanul egyszerű osztódással (skizonta, merozoita), vagy

ivarosan a különböző nemű (mikro- és makrogaméta) protozoonok egyesülése útján. A szexuális szaporodáskor két sejt egyesüléséből új egyed, *zigóta* keletkezik. Ez utóbbi a külvilágban vagy az arra alkalmas vektor (köztigazda) szervezetében, sokszoros osztódással új egyedeket (*sporozoita*) hoz létre.

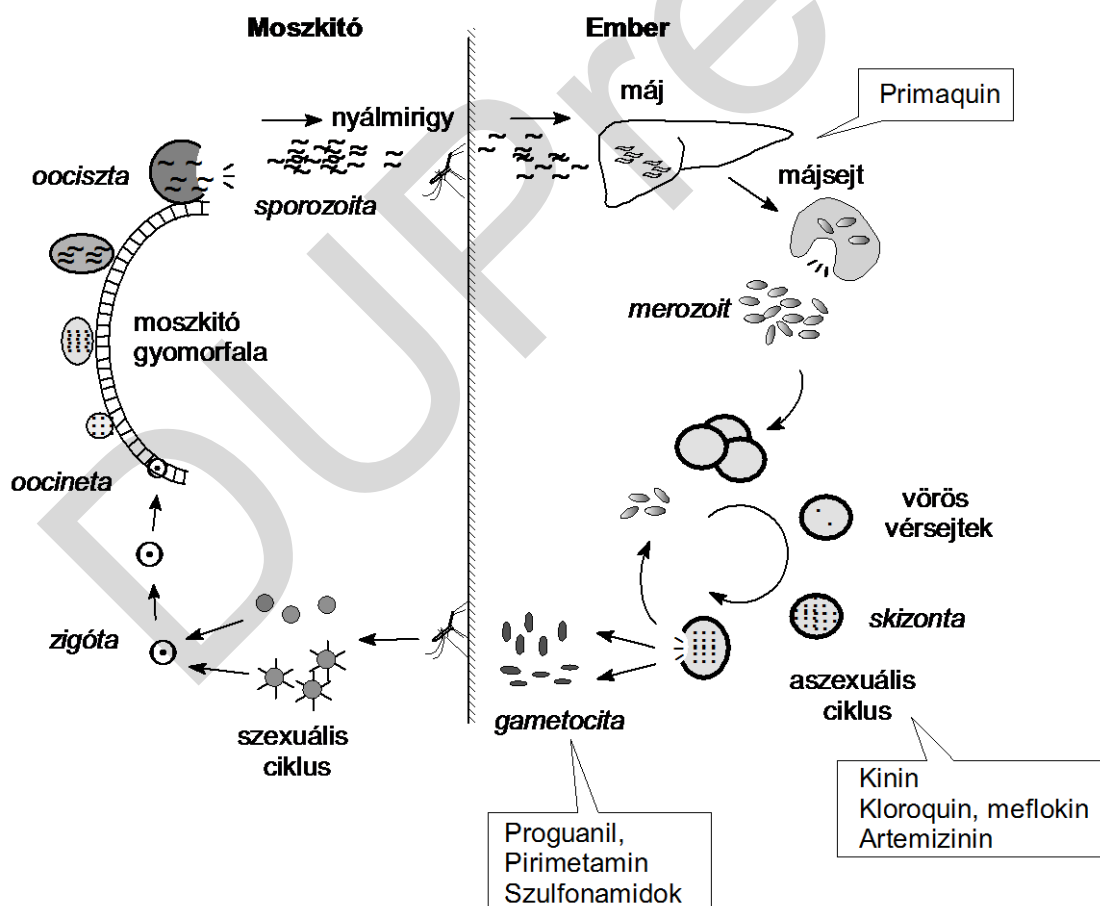
Bár Magyarország e betegségektől gyakorlatilag mentes, legfeljebb behurcolással fordul elő néhány eset évenként, a melegebb éghajlatú övezetekben évente sok millió új eset fordul elő jelentős számú halálozással. Sajnos egyes betegségek újra elterjedtek, például az álomkór, amelyet az 1960-as évekre szinte teljesen eradikáltak, a 90-es évek közepére évente ismét ugyanannyi új esetszámban fordult elő, mint az 1930-as időszakban. Egyes betegségek pedig a AIDS-szel társulva ismét előretörték a világ egyes részein. A betegségek felszámolását a rossz higiéniai viszonyok, a terjedő rezisztencia, a társadalmi körülmények, stb. erősen megnehezítik.

E fejezetben a malária, tripanoszomiázis, leishmaniázis, amőbiázis, trichomoniázis, toxoplazmózis kezelésére használt gyógyszereket tárgyaljuk.

2.4.1 Malária

A malária („váltóláz”) évezredek óta emberek millióit pusztítja a Földön, főleg a trópusi és szubsztrópusi vidékeken. A WHO adatai szerint 2012-ben kb. 220 millió esetet és 0,6 millió halálesetet jelentettek be. Ez utóbbi kb. 90%-a afrikai gyermek. A betegség kórokozóját, négy *Plasmodium* törzset (*P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* és *P. falciparum*) az *Anopheles* szúnyog (moszkító) terjeszti. Valójában a malária elleni küzdelem egyrészt szúnyogirtásból (inszekticidekkel), másrészt a fertőzés profilaxisából és terápiájából áll.

A maláriaellenes szerek a plazmódiumok különböző élelciklusai során keletkezett formáira hatnak, amit a következő ábrán láthatunk vázlatosan összefoglalva.

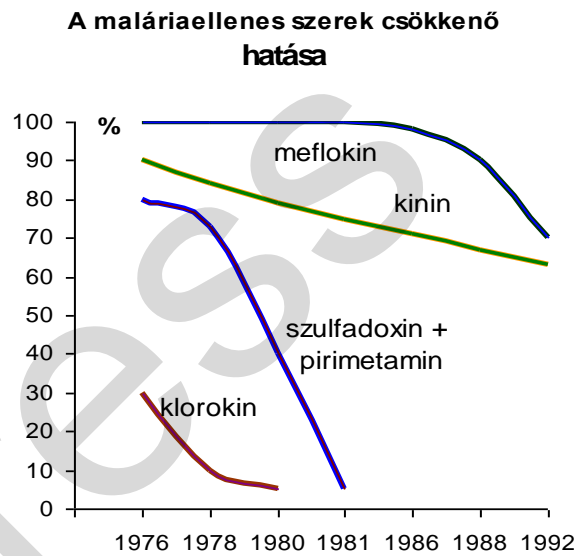


2.163. ábra. A malária kórokozójának élelciklusa

Látható, hogy a sikeres küzdelemhez nem elegendő egyetlen szer használata, több okból sem. A plazmódiumok bonyolult élelciklusaik során több formában és több

szövetben élőködnek, a gyógyszerek pedig csak egy-egy formára hatásosak. Így például a skizontákra ható kinin megakadályozza a maláriás lázrohamokat, de nem az újra- vagy továbbfertőzést. Más készítmények az emberben kialakuló, de szexuálisan csak a szúnyogokban szaporodó gamétákra fejtenek ki hatást. Ez megakadályozza az *Anopheles* szúnyog fertőződését és így a fertőzés továbbvitelét, de nem állítja le az emberben folyó aszexuális szaporodási ciklust.

Másik ok a napjainkban sok gondot okozó rezisztencia. A négy *Plasmodium* alfaj különbözőképpen rezisztens az egyes szerekre, s a helyzetet bonyolítandó ez a földrajzi helytől is függ. A sikeres kezeléshez ezért mindig szükséges (lenne) az alfaj azonosítása és érzékenységének megállapítása. A gyakorlatban a WHO az aktuális helyzetnek és földrajzi helynek megfelelő kombinációs ajánlásokat, stratégiákat dolgoz ki. A gondokat fokozza, hogy a szúnyogvektorok rezisztenciája is fokozódik a szintetikus piretroidokkal szemben.



2.164. ábra.

A legelső szintetikus maláriaellenes szert EHRLICH találta meg 1904-ben: az akkor ismert festékek rendszeres tesztelésével bukkant rá a tripánvörös nevű azofestékre, ami hatásos volt a plazmódiumokra. Ennek alapján készítették az atoxilt, majd végül a salvarzant (lásd 14. oldal).

A maláriaellenes szerek osztályozása kémiai szerkezetük alapján:

1. Kinin és rokon alkaloidok
2. Amino-kinolin és amino-akridin származékok
3. Biguanidinek és diamino-pirimidinek, szulfa-anyagok, antifolátok
4. Egyéb szerkezetű származékok

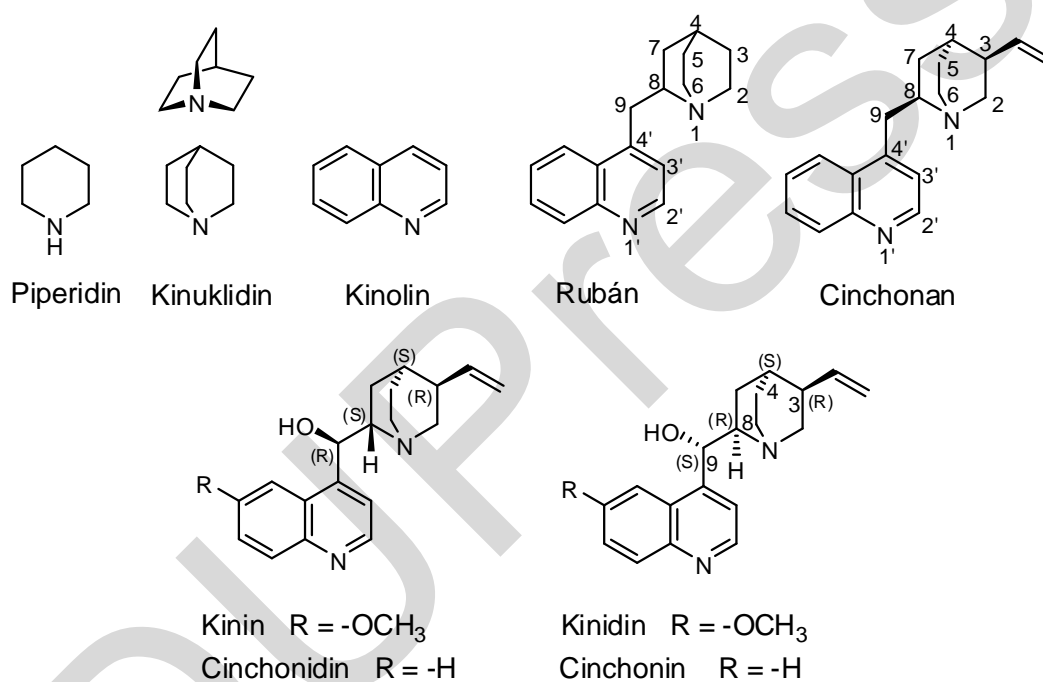
2.4.1.1 Kinin és rokon alkaloidok

A kinafa (*Cinchona succirubra*) Peruban őshonos, kergét és az abból készült kivonatot a dél-amerikai indiánok ősidők óta gyógyszerként alkalmazták. Ismereteiket a spanyol hódítók a XVII. század elején átvették, és rajtuk keresztül „perui kéreg”, „jezsuita kéreg” néven maláriaellenes és lázcsillapítószerként került forgalomba. A XVIII. században honosították meg Jáván és a Távól-

keleten (a „kinafa” név maga az indián quina = kéreg szóból származik, a „cinchona” elnevezés portugál eredetű).

A tiszta kinint és cinchonint PELLETIER és CAVENTON (1820) izolálta először a kinafakéreg alkoholos kivonatából. Pontos szerkezetét csak 1908-ra állapították meg (RAABE), szintézisét pedig WOODWARD és DOERING (1944) oldotta meg. A manapság ismert mintegy 30féle kina (vagy cinchona) alkaloid közül két diasztereomer pár: a kinin és a kinidin, illetve a cinchonin és cinchonidin használatos. Bár a kinidin antimaláriás hatása is jelentős, a gyógyászatban antiaritmiás szerként a szív ritmuszavarainak kezelésére alkalmazzák.

A kinin és társalkalodjainak szerkezetét és vázrendszerét a következő ábra mutatja:



2.165. ábra. A négy legfontosabb cinchona alkaloid

A négy alkaloid molekulában a kinuklidin gyűrű két kiralitáscentruma azonos (3*R*, 4*S*), míg a másik kettő páronként ellentétes (8*S*, 9*R* ill. 8*R*, 9*S*).

A molekulák két nitrogénatomjának bázicitása eltérő: a kinolingyűrű aromás nitrogénje gyenge bázis ($pK_a \sim 4,2$), a kinuklidin gyűrűé alifás jellegének megfelelően erősebb ($pK_a \sim 8,7$). Az erősen keserű ízű kinin sói formájában kerül forgalomba. A nitrogénatomok protonáltsága eltérő az egyes sókban, ezért azok oldékonysága között is jelentős különbség van. A kinin és kinidin szulfátja UV fényben erősen fluoreszkál, amely sósav hozzáadására eltűnik.

Hatás, alkalmazás:

A kinin a vérben levő plazmódiumra hat azáltal, hogy a parazitát tartalmazó vörösvérsejtek kinin-koncentrációja jelentősen meghaladja a plazmaszintet. A kinin pontos hatásmódja mindmáig ismeretlen, valószínűleg a paraziták nukleinsav-szintézisébe avatkozik be a szénhidrátok és a foszfátcsoport beépülésének gátlásával.

A kinin jól felszívódik a gyomor-bél traktusból, áthalad a vér-agy gáton is. A májban metabolizálódik, 10-12%-a ürül ki a vesén keresztül.

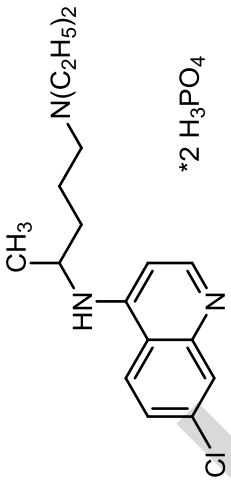
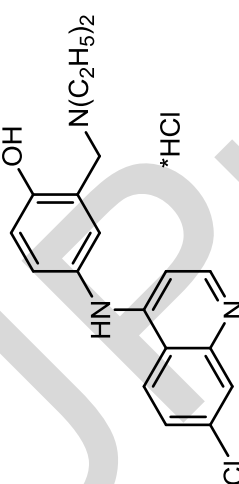
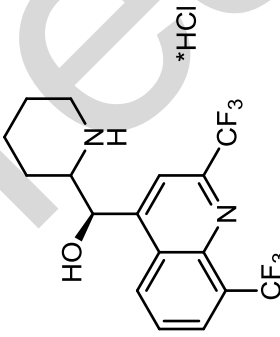
A kininnek több egyéb hatása is van, fokozza a simaizmok érzékenységét, növeli a méh görcskésztségét, ezért nagy adagok vetélést okozhatnak. A központi idegrendszer hőközpontjának érzékenységét csökkenti (lázcsillapítás), ugyanakkor szédülést, fülzúgást, stb. okozhat, valamint a kinidinhez hasonlóan befolyásolja a szív ingerkép-zését.

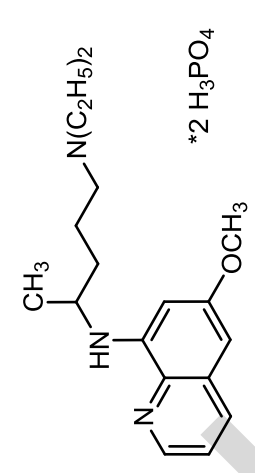
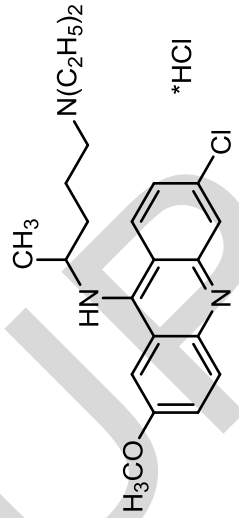
Bár a kinin használata lecsökkent, ahogy több más maláriaellenes szer is elérhetővé vált, azonban a (multi)rezisztens plazmódium-törzsek megjelenésekor kiderült, hogy kininnel szemben a rezisztencia csak lassan, kisebb mértékben alakul ki, ezért manapság terápiás jelentősége ismét megnőtt.

2.4.1.2 Aminokinolin és aminoakridin származékok

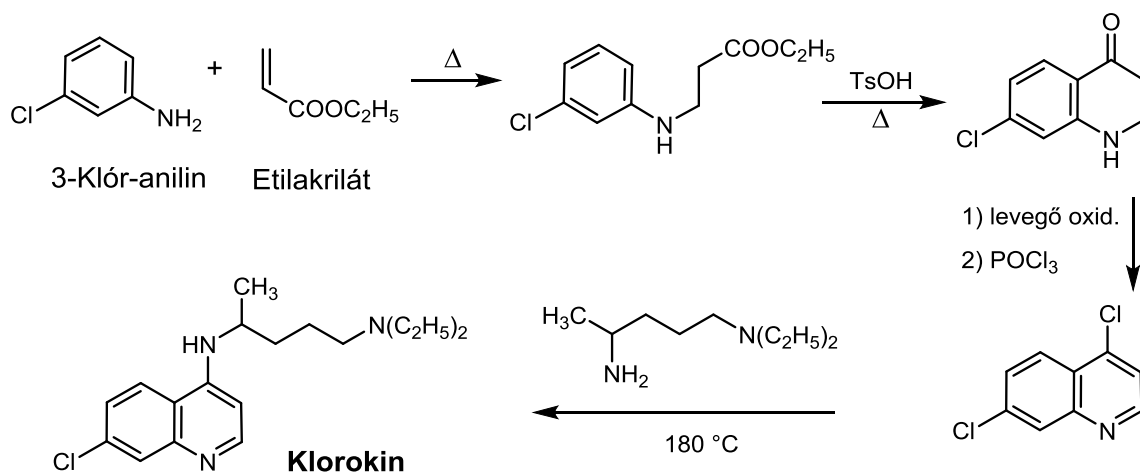
A klorokin a kininből származtatott aminokinolin származék, amit 1934-ben fedeztek fel s azóta is az egyik leggyakrabban használt gyógyszer, főleg nem túl súlyos vagy komplikált esetekben, profilaxisra is ajánlott. Mai felhasználhatóságát erősen korlátozza a vele szemben kialakult nagyfokú rezisztencia, ez azonban világtájanként erősen változó. Hasonló szerkezetű anyagok az amodiakin, primakin, meflokin valamint az akridin-analóg mepakrin (lásd 2.24. táblázat).

Előállításánál (2.166. ábra) az etilakrilát és klóranilin összemelegítésével kapott addíciós termék savkatalizált kondenzációjával jutnak a már gyűrűzárt közti-termékhez. Miután oxidációval elvonnak két hidrogénatomot és bevisznek egy kettőskötést, keto/enol tautóméria révén a rendszer aromatizálódik. A fenolos hidroxicsoportot POCl_3 -mal cserélik klórrá.

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
<p>Klorokin-foszfát <i>Chloroquina fosfas</i> (Eu. Ph. 8) Delagil® tableta</p> <p><i>N</i>⁴-(7-klórkinolin-4-il)-<i>N</i>¹,<i>N</i>¹-dietil-pentán-1,4-diamin</p>		<p>Profilaxisra és akut roham kezelésére alkalmazzzák rezisztens plazmódium törzsek kivételével</p>
<p>Amodiakin-hidroklorid <i>Amodiaquina hydrochloridum</i></p> <p>4-[(7-klórkinolin-4-il)amino]-2-[(dietilamino)metil]fenol</p>		<p>Hatásában, tulajdonságaiban hasonló a klorokinhoz</p>
<p>Meflokin-hidroklorid <i>Mefloquina hydrochloridum</i></p> <p>Lariam® tableta (Eu. Ph. 8)</p> <p>(1<i>R</i>)-(2,8-bisz(trifluorometil)kinolin-4-il)(piperidin-2-il)metanol</p>		<p>Rezisztens plazmódium törzsek esetén is használható. Megelőzésre heti egyszeri adag elegendő. Terheseknek az első trimeszterben nem adható.</p>

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Primakin-difoszfát <i>Primaquini difoszfát</i> (Eu. Ph. 8) N^1, N^1 -dietil- N^4 -(6-metoxi-kinolin-8-il)pentán-1,4-diamin		Hatásos mind a négy malária fajtára, késői fázisban is radikális gyógyulás érhető el. Az egyetlen szer, amely elpusztítja a májban levő alakot is.
Mepakrin-hidroklorid, kinakrin <i>Mepacrini hydrochloridum</i> N^4 -(6-klor-2-metoxi-akridin-9-il)- N^1, N^1 -dietilpentán-1,4-diamin		1931 óta ismert erős szkizontocid hatású vegyület, a II világháború alatt megelőzésre is alkalmazták. Ma már malária ellen nem, csak giardiázis gyógyítására használják.

2.24. táblázat. Maláriaellenes amino-kinolin és amino-akridin származékok



2.166. ábra. A klorokin előállítása

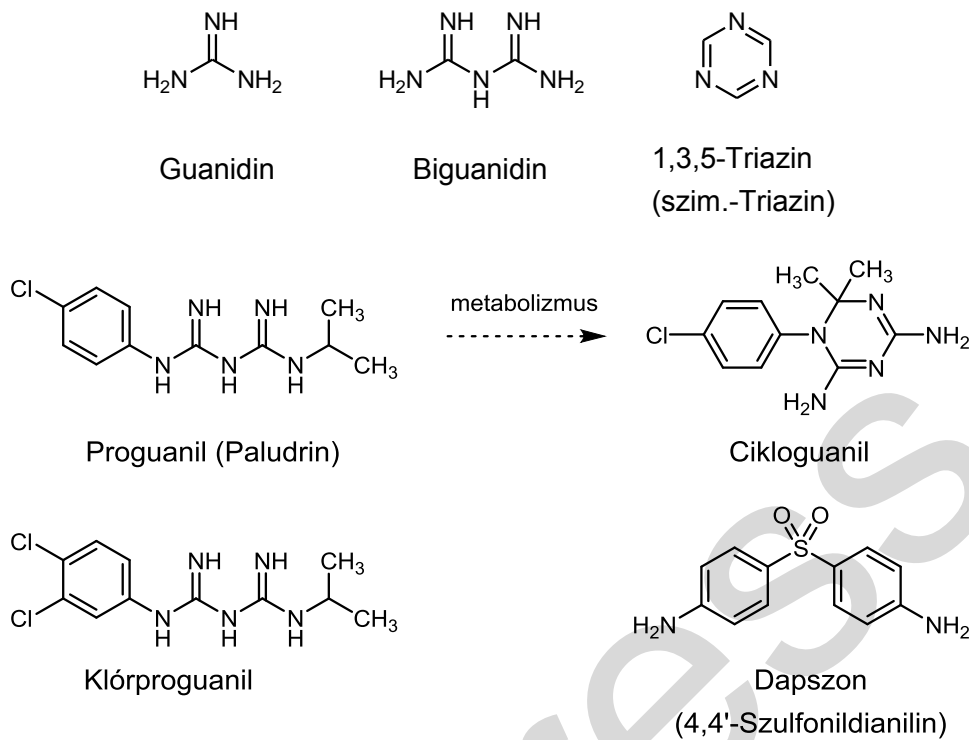
A 4-aminokinolin származékok hatásmechanizmusa:

A vörösvérsejtekben élősködő parazita a hemoglobin megemésztésével jut a számára nélkülözhetetlen aminosavakhoz, a felszabaduló hem pedig autooxidációval hema-tinné alakul. Ez a parazita számára toxikus melléktermék. Ettől úgy szabadul meg, hogy egyrészt dimerizációval hemozoinná (malária pigmentté) alakítja és kiüríti, másrészt egy eddig nem teljesen ismert szerkezetű, alacsony moltömegű, nem hem típusú vasszármazékká alakítja és kiválasztja. A klorokin ezeket a folyamatokat gátolja. A rezisztencia valószínű oka, hogy a rezisztens *P. falciparium*-ban megnövekszik a klorokin efflux üteme, így ez nem éri el az enzimgátláshoz szükséges koncentrációt.

2.4.1.3 Biguanidinek és diamino-pirimidinek, szulfa-anyagok, anti-folátok

A maláriaellenes terápiában új lehetőséget jelentett az a megfigyelés, hogy a folsav-antagonisták kombinációja szulfonamidokkal és szulfonokkal potencírozó szinergizmust eredményez. A szulfonamidok többnyire ugyanazok, vagy hasonlóak, mint amelyeket a szulfonamidoknál is tárgyaltunk (ld. 17. oldal), a dihidrofolát-reduktáz gátlók között viszont vannak olyanok, amelyeket csak a plazmódiumok ellen használnak. A hatásmechanizmusuk is hasonló, mint amit a szulfonamidok kapcsán megismertünk.

Szerkezeti összefüggések, fontosabb hatóanyagok:

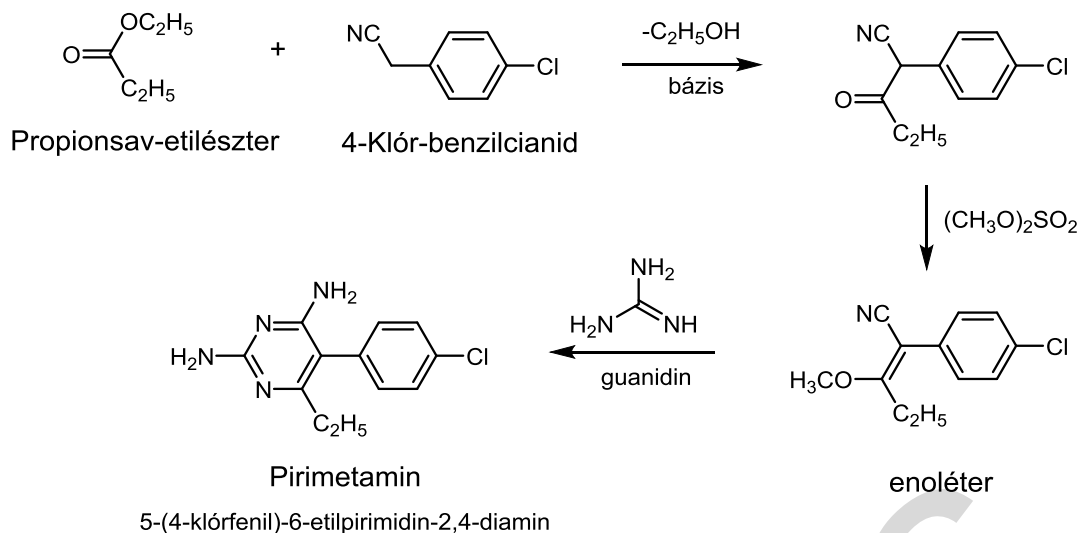


2.167. ábra

A proguanil és a klórproguanil a legismertebbek. Csak prodrugnak tekinthetők, mivel a metabolizmus során ciklizációval a triazinvázis aktív anyaggá alakulnak, amely egyébként rosszul oldódó sójaként cikloguanil néven szintén forgalomban van. A proguanil mellett az egyik leghasználtabb dihidrofolát-reduktáz-gátló a pirimetamin. A dapszon régóta ismert szer és fő felhasználási területe a lepra gyógyítása, azonban jól alkalmazható rezisztens *P. falciparum* és *P. vivax* törzsek ellen is kombinációban, akár csak a többi gyógyszer esetében.

A pirimetamin előállításának első lépése az etilpropionát és 4-klór-benziilcianid bázis katalizált kondenzációs reakciója (2.168. ábra). A kapott észterből metilezéssel enolátot lécsítenek, ami guanidinnel kondenzáltatva azonnal a kívánt végtermékhez vezet.

Ezen gyógyszerek hatása viszonylag lassan fejlődik ki, ezért akut malária kezelésére nem alkalmasak. A gametociták fejlődését is akadályozzák, így megszakítják szexuális ciklust is. Alkalmasak a klorokin kiváltására rezisztens plazmódiumok esetén.

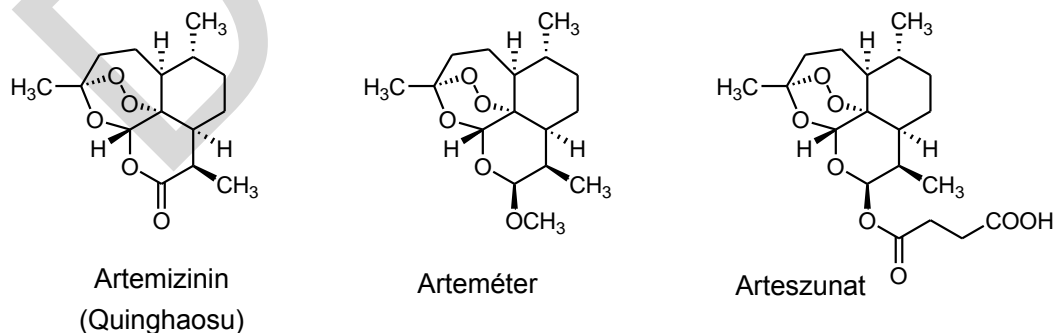


2.168. ábra. A pirimetamin előállítás

Tipikus kombinációk: szulfadoxin + pirimetamin (*Fansidar*), szulfalen + pirimetamin (*Metakelfin*), szulfametoxazol + trimetoprim (*Co-trimoxazole*), klórproguanil + dapson (*Lap-Dap*), stb.

2.4.1.4 Egyéb antimaláriás szerek

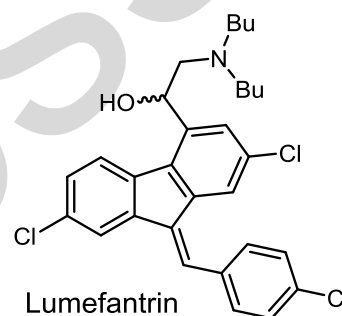
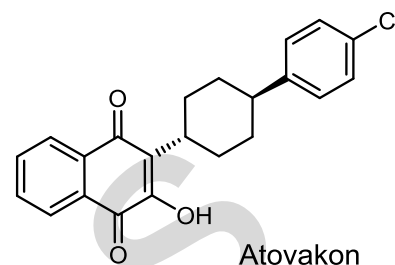
Kínai kutatók egy teafajtából, az ürömvirágból (*Artemisia annua*) izoláltak egy érdekes szerkezetű, epoxidkötést is tartalmazó szeszkviterpén-laktont, az artemizininint (*qinghaosu*), amely igen jó skizontocid hatásának bizonyult minden ember-patógén törzsre. Az artemizininint gyakorlatilag mellékhatás mentesnek találták, hátránya azonban a gyors felezési idő. A kémiai módosítással nyert arteméter és arteszunat az alapvegyületnél még hatásosabbnak és egyúttal stabilabbnak bizonyult.



2.169. ábra

Az artemizinin hatása szorosan kapcsolódik az endoperoxid kötéshez: Fe(II) ionok jelenlétében (amely igen bőven található a vörösvérsejtekben szaporodó parazita emésztő vakuolájában) a kötés gyökös mechanizmussal felhasad s a további folyamatokban képződő gyökös vegyületek károsítják a parazitát. Dél-kelet Ázsiában, ahol gyakori a multirezisztens *P. falciparium*, az artemizinin meflokinnal való kombinációja szinte az egyetlen használható gyógyszer.

Szintén új anyag egy hidroxinaftokinon származék, az atovakon (*atovaquone*), ami jó klorokin-rezisztens esetekre is. Mivel önmagában alkalmazva szintén rezisztenciához vezet, proguanillal kombinálják (*Malarone*[®]). Megelőzésre jelenleg ez a legajánlottabb kombináció. Az atovakon a parazita egyik citokróm-cb1 enzim komplexét és ezen keresztül a pirimidin-bázisok bioszintézisét gátolja.



2.170. ábra

A lumefantrin (benflumetol) ugyancsak új anyag s az arteméterrel kombinálva egymás hatását szinergista módon erősítik. A kombináció *Riamet*[®] vagy *Co-Artemether*[®] néven jelenleg az egyik legjavalltabb maláriaellenes gyógyszer.

Az antibiotikumok közül a legjelentősebb maláriaellenes hatású a *doxiciklin* (163. oldal), melyet profilaxisra és terápiás célra egyaránt alkalmaznak. Ugyancsak hatásos a *klindamicin* is. (134. oldal)

Magyarországon jelenleg (2014) a klorokin (*Delagil*[®]), meflokin (*Lariam*[®]) és a fentebb említett *Malarone*[®] van forgalomban profilaktikum gyanánt.

2.4.2 Tripanoszomiázis

A *Trypanosoma gambiense* és a virulensebb *T. rhodesiense* az afrikai álomkór kórokozói, amelynek vektora a cecelégycsiga (*Glossina*). Bár jóval kevesebben betegednek meg benne, mint maláriában, azonban előrehaladott állapotban a beteg gyakorlatilag menthetetlen. A 60-as évekre szinte teljesen felszámolták az álomkórt, azóta azonban ismét előretört, 2000 táján kb. 38-39 ezer új megbetegedést okozva. A WHO erőfeszítése miatt a legutóbbi években ismét visszavonulóban van.

A *Trypanosoma cruzi* okozza a közép- és dél-amerikai *Chagas-kórt* (elnevezését első leírója, Carlos Chagas (1909) után kapta), amelyet egy vérszívó bogárféle (*Triatoma infestans*, rabló-poloska) terjeszt s körülbelül 16-18 millió ember szenved benne és évente 20-21 ezer ismertté vált halálesetet okoz. A parazita elsősorban a vastagbelet, nyelőcsövet, valamint a szív- és idegszöveteket károsítja és több éves betegeskedés után okoz általában szívhálált.

A tripanoszomiázis ellen alig néhány gyógyszer létezik, legnagyobb részük kifejezetten régi. A még 1921-ben felfedezett suramin a *T. rhodesiense*, az 1941 óta ismert pentamidin a *T. gambiense* kezdeti szakaszában hatásos.

Az 1949 óta használt melarsoprol (2.172.

ábra) az egyetlen, amely az előrehaladott állapotú álomkórban és mindkét parazita ellen is hatásos, azonban drasztikus mellékhatásai lehetnek

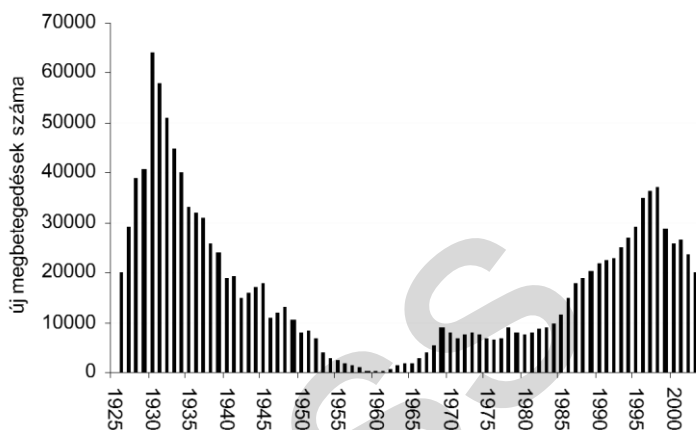
(agyvelőbántalom) – egyúttal az egyedüli még ma is forgalomban levő arzéntartalmú gyógyszer. Az eflornitin a legújabb (1990) és aránylag mellékhatásmentes szer, csak a *T. gambiense* ellen hatásos s az egyetlen, amely a már idegrendszeri fokozatban levő betegséget gyógyíthatja. Jelenleg az eflornitin–nifurtimox kombináció a legajánlottabb. Az álomkór biztos gyógyításának feltétele a korai diagnózis és azonnali kezelés, sajnos azonban ez éppen a legveszélyeztetettebb országok esetén problematikus. Az érdekesség kedvéért megjegyezzük, hogy a suramint *in vitro* hatásosnak találták HI-vírus ellen is, mint megtapadás gátló anyagot, *in vivo* azonban csak emberre már közel toxikus koncentrációban volt hatásos.

A dél-amerikai Chaga-kór gyógyítása még problematikusabb. Bár létezik ellene két hatásos szer is (benznidazol és nifurtimox), mindkettő mellékhatásai gondot okoznak, főleg a krónikus betegség követelte hosszú kezelési idő miatt.

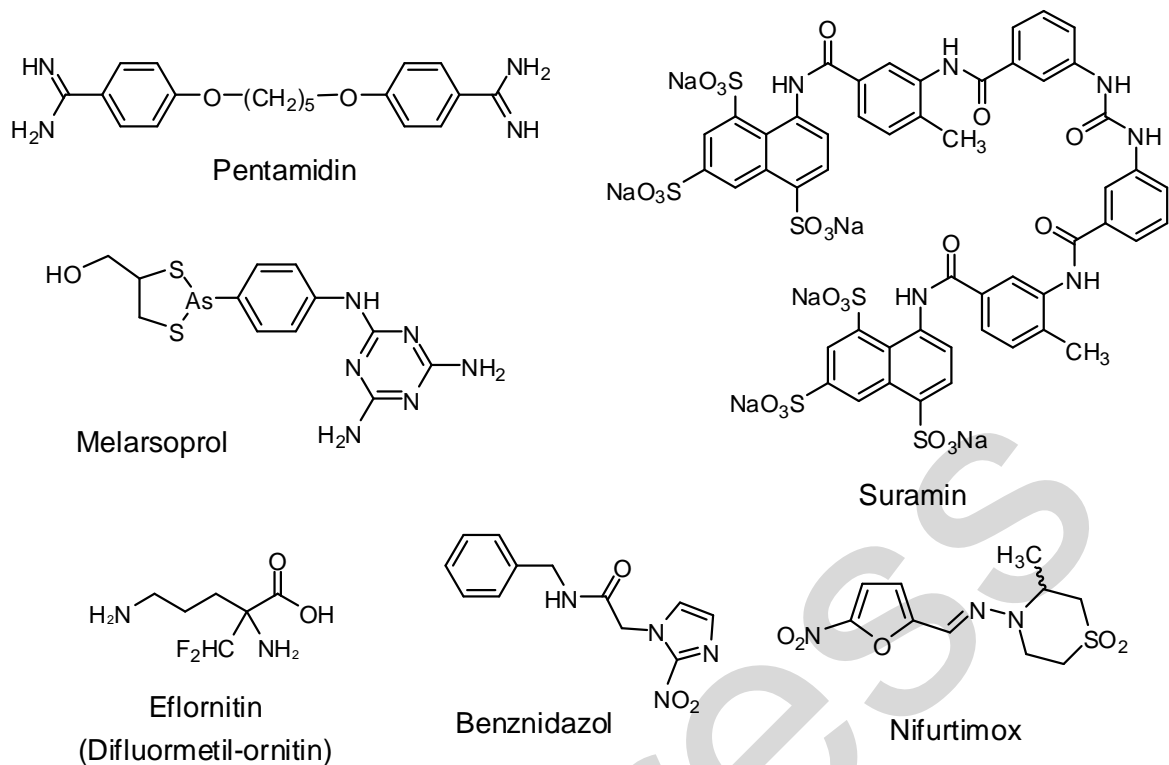
2.4.3 Leishmaniázis

Ez a flagellátákhoz tartozó *Leishmania* protozoon fajok által okozott betegség mindegyik földrészen előfordul, bár Dél-Európában már ritkább. A vektor ebben az esetben egy pille- vagy lepkeszúnyog faj (*Phlebotomus*). Mintegy 12 millió ember szenved benne, 1.5-2 millió új esettel évenként (1995 óta emelkedik). A betegségnek több megjelenési formája van: a „kala azar” betegség (*visceral leishmaniasis*), amely a belső szerveket támadja és 1-2 éven belül szinte 100%-osan halálos; az „espundia” (*mucocutaneous leishmaniasis*), amely a száj- és orrüreg nyálkahártyáin okoz elváltozásokat, külső torzulásokat, valamint a nagyméretű sebeket, fekélyeket okozó bőr (*cutan*) leishmaniázis.

Álomkór, Közép-Afrika 1926-2004

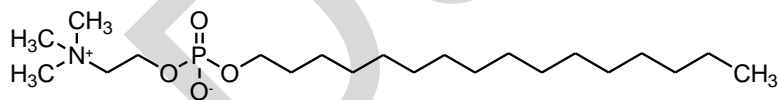


2.171. ábra. Az álomkóros megbetegedések számának változása 1925-2005 között



2.172. ábra

Főleg Kelet-Afrikában ad újabban okot aggodalomra a HIV és leishmaniázis együttes jelentkezése. A betegségnek sokáig nem volt igazi jó gyógyszere. Ötvegyértékű antimon-származékokkal (Na-antimon-glukonát), pentamidin, több hetes B-amfotericin kezelés használható a betegség leküzdésére. 2002 óta van forgalomban Indiában a *miltefozin* nevű egyszerű szerkezetű foszfo-kolin származék, amellyel igen jó eredményeket értek, az FDA 2012-ben engedélyezte. (*Miltefozin*[®], *Impevido*[®]). Szintén eredményesen használható a paromomicin is (ld. 120. oldal).



2.173. ábra

Miltefozin (hexadecil-foszfo-kolin)

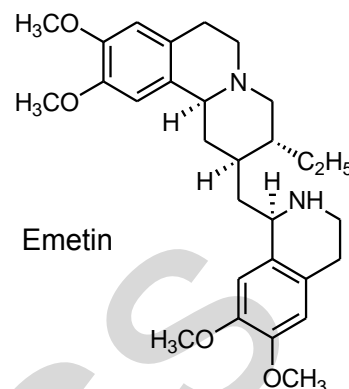
2.4.4 Amőbiázis

Az amőbiázist az *Entamoeba histolytica* okozza és évenként világszerte több, mint 350 millió megbetegedést okoz. A legveszélyeztetettebbek a meleg égövi területek. Szennyezett víz és élelmiszer, leginkább zöldségfélék útján terjed. A fertőzöttek nagy része tünetmentes hordozó. Az akut fertőzés rendszerint erős hasmenés formájában

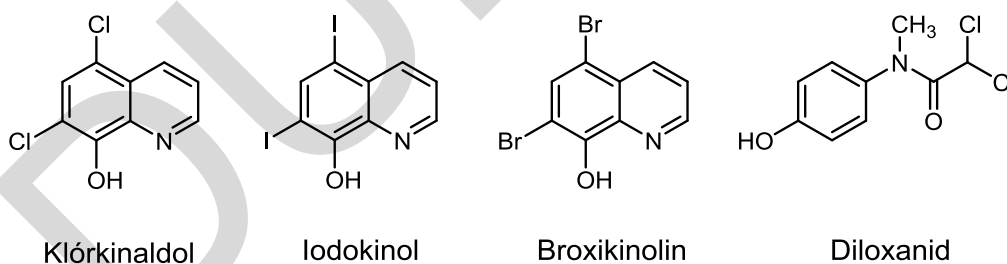
(amőbás dizentéria) nyilvánul meg, de bejuthat a véráramba is krónikus máj és epe (tályog) megbetegedést okozva. Az amőbiázis egyik legrégebbi gyógyszere az ipekakuána-alkaloidokhoz tartozó és köptetőszerként is alkalmazott emetin. Egyéb hatásai miatt azonban ma már erre a célra nem alkalmazzák.

Az amőbiázis ma használt leghatékonyabb szerei közé tartozik a már korábban tárgyalt metronidazol (*Klion*[®], *Supplin*[®]) és a tinidazol (32. oldal). Mivel gyorsan abszorbeálódik, nagyon jól hat a szövetekbe is eljutott amőbákra, de a bélben levőkre kevésbé, ezért kombinálni szokták egyéb szerekkel.

Szintén igen hatásosak a fenolok speciális csoportjához sorolható a *8-oxi-kinolin* (oxin) halogénezett és metilezett származékai, elsősorban a jódot is tartalmazók, pl. iodokinol. A jódszármazékok óvatosan használandók látóideg toxicitás, jódallergia, a bróm- és klórszármazékokat kevésbé toxikusak. Hosszas adagolásuk ellenjavallt. Nem mindenütt engedélyezettek, így e pillanatban Magyarországon sem (a broxikinolin korábban *Septolon* és *Intestopan* néven volt nálunk forgalomban), azonban a melegebb égövi országokban használják. Ugyancsak hatékonyak egyes diklóracetamid származékok is, elsősorban a diloxanid és etofamid (metronidazollal kombinálva).



2.174. ábra



2.175. ábra

Az antibiotikumok közül a paromomicint (120. oldal) ajánlják kifejezetten e célra, de az oxitetraciklin is eredményesen használható.

2.4.5 Trichomoniázis

A *Trichomonas vaginalis* igen elterjedt kórokozó, amely a hüvely nyálkahártyáján enyhe gyulladást és leukorrhéát okoz, de gyakran tünetek nélkül is jelen van mindkét

nemben. A trichomoniázis az egyik leggyakoribb STD betegségnek is tekinthető, mivel főleg szexuális úton terjed. Topikus (lokális) kezelésére különféle fertőtlenítőszerket lehet alkalmazni, valamint a hüvelyhám természetes savanyú pH-jának (4,0-4,4) biztosítását (tejsav, stb.). Teljes és gyors gyógyulás csak szisztémás szerekkel érhető el, ennek ma elsődleges szerepe a metronidazol (*Klion*[®], *Supplin*[®], 33. oldal) vagy tinidazol. Az újrafertőződés megakadályozására fontos, hogy a partnerek mindketten egyszerre szedjék.

2.4.6 Toxoplazmózis

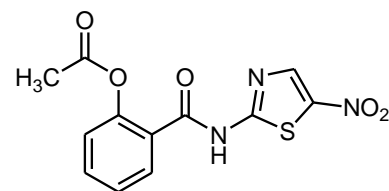
A toxoplazmózis szintén világszerte elterjedt betegség, a *Toxoplasma gondii* nevű parazita okozza, amelynek köztigazdája a macskafélék rendje, így a házimacska is. Legtöbbször ennek közvetítésével kerül át az emberre. A macskák ürülékével szabadba jutó oociták egy évig is életképesek maradhatnak. Az emberbe kerülve trofozoita állapotba, illetve aktívan osztódó tachizoitákká alakulnak s főleg az agy és izomszövetekben található meg. Csak az Egyesült Államokban kb. 60 millió ember lehet fertőzve vele. Egészséges emberben nem okoz gondot, azonban csökkent immunműködésű betegeknek valamint terhes nők esetén a magzatra veszélyt jelent (kongenitális fertőzés → spontán abortusz, halvaszülés). Felnőtteknél influenzaszerű tünetek után a szemet, agyat, stb. károsíthatja.

A toxoplazmózis kezelésére a pirimetamin + valamilyen szulfonamid kombináció vagy a tetraciklinek alkalmasak. Terhes nők esetén ajánlott a spiramicin (*Rovamycin*[®], 146. oldal).

2.4.7 Kriptosporidiózis, giardiázis

A *Cryptosporidium parvum* nevű protozoont száz évvel ezelőtt írták le mint ritka és nem patogén organizmust, de csak 1970-es években derült ki, hogy igen kiterjedten okozhat hasmenéssel járó megbetegedéseket. Jelentősége az AIDS terjedésével hirtelen megnőtt, mivel HI-vírussal fertőzött immunhiányos gyermekekben gyakran okoz krónikus, sokszor végzetes diarreát. Általában a fertőzött ivóvízzel terjed, de uszodák vize is terjesztheti, mivel a spórák eléggé ellenállóak a klórozással szemben. Egy nitroimidazollal kapcsolt acetyl-szalicilsavamid származék, a nitazoxanid, valamint deacetyl származéka, a tizoxanid (ez egyúttal a szervezetben aktív metabolitja) igen hatásos új gyógyszerek, amelyek egyéb protozoonokra, például a főleg Közép-Amerikában gondot okozó, erős krónikus hasmenéssel járó giardiázis (*Giardia lamblia*), valamint *Entamoeba*, *Trichomonas* speciemekre, sőt a férgek közül trematodákra és cestodákra is hat. Protozoonellenes hatása kb. tízszerese a már régebben ismert metronidazolénak. A nitazoxanid

azonban elsősorban gyerekkori kriptosporidózis ellenes szerként van forgalomban, human toxicitása csekély, ezért újszülöttek kezelésére is alkalmazható. Kriptosporidózis esetén használható még a paromomicin és újabban nagy adag azitromicint is ajánlanak. Giardiázis esetén a tinidazol akár egy nagy adagban is (2 g) eradikálhatja a kórokozót, valamint jó hatású a régen maláriaellenes szerként használt mepakrin.



Nitazoxanid

2.176. ábra

DUPress

2.5 Féregűző és féregölő szerek (antelmintikumok)

A protozoonokhoz képest a férgek magasabb rendű állati élőlények. Többségüknek elkülönült emésztőtraktusa van, valamennyi faj kezdetleges kiválasztó-, ideg- és jól fejlett reprodukív rendszerrel rendelkezik. Három fő osztályukra tagolódnak:

1. Laposféreg – *Plathelminthes*

a) mótely- vagy szívóféreg – *Trematoda*

májmótely (*Fasciola hepatica*)

nyirokféreg (*Schistosoma mansoni*, stb.) szkisztoszomiázis, bilharzia

b) szalag- vagy galandféreg – *Cestoda*

disznó és marhaféreg (*Taenia* sp.)

halféreg (*Diphyllobothrium latum*)

kutyaféreg (*Echinococcus granulosus*)

2. Fonál vagy hengerféreg – *Nemathelminthes*

Orsóféreg (*Ascaris*)

Cérnagiliszta (*Oxyuris vermicularis*)

Filária (*Wuchereria* sp.) filariázis, elefantiázis

(*Ochocerca volvulus*) onchocerciázis, folyami vakság

Trichina (*Trichinella spiralis*) trichinellózis

Ostorgiliszta (*Trichuris trichiura*)

3. Ízeltlábúak – *Artropoda*

Az emberben élősködő férgek a laposféreg és a fonalféreg törzsébe tartoznak. Legtöbbszörüknek valamilyen köztigazdára is szükségük van, ezek gyakran a háziállatok köréből kerülnek ki, de a terjesztésükben szerepe van szúnyogoknak, legyeknek és csigáknak egyaránt. A pontos megbetegedések számát szinte lehetetlen megállapítani, néhány évtizeddel ezelőtt még milliárdos számokról beszéltek, ma általában több száz millióról. A „komolyabb” megbetegedések általában a meleg égövi országokat sújtják. A laposféreg (mótely, galandféreg) okozta megbetegedések a fejlett köz- és állategészségüggyel rendelkező országokban mára nagyon visszaszorultak.

Az emberiséget kezdettől fogva gyötrő élősködők ellen igen sok természetes anyagot használtak: páfránykivonat, alkaloidok (arekolin, pelletierin), különféle illóolajok, stb., ezek egy része kifejezetten toxikus volt és ma már nem igen használják, mivel a legtöbb élősködő ellen már jó gyógyszerek állnak a rendelkezésre, sőt a WHO világgkampányok révén meg van rá az esély, hogy a krónikus filariázist és onchocerciázist 1-2 évtizeden belül gyakorlatilag eradikálják. Az ellenük való harcot elősegíti, hogy primitív állati lények lévén kezdetleges idegrendszerük is van, ezért például idegingerület gátló, izombénító hatású anyagok is kifejleszthetők.

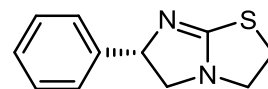
2.5.1 Fonalféreg (nematoda) fertőzések gyógyszerei

A régebben használt piperazin, hexilrezorcín, széntetraklorid, tetraklóretilén ma már túlhaladottnak tekinthető, egyesek kifejezetten károsak is lehetnek.

Levamizol

(*Levamisoli hydrochloridum*, Eu. Ph. 8)

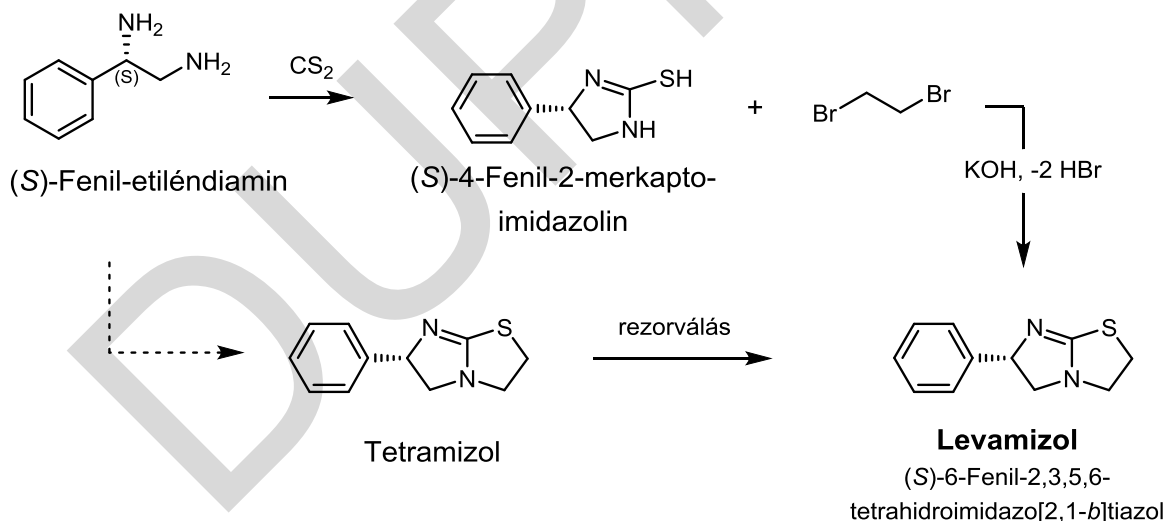
Decaris[®] tableta



2.177. ábra

Az orsóféreg ellen elsőnek választandó gyógyszer a levamisol. Az egyszeri *per os* adag hatásfoka 88-98%. Hatását a szukcinát dehidrogenáz illetve a kolinészteráz-enzim gátlása útján fejti ki, ami a féregizomzat bénulását eredményezi. A hatás reverzibilis, a bénult féreg élő állapotban a bélmozgás útján a széklettel távozik.

Előállítása fenil-etiléndiaminból és széndiszulfidból kiindulva történik kettős gyűrűzárással. Amennyiben a racém aminből indulunk ki, az állatgyógyászatban használt tetramizolhoz jutunk. Ebből rezorválással (pl. kámforszulfonsavval) kapható meg a levamisol.



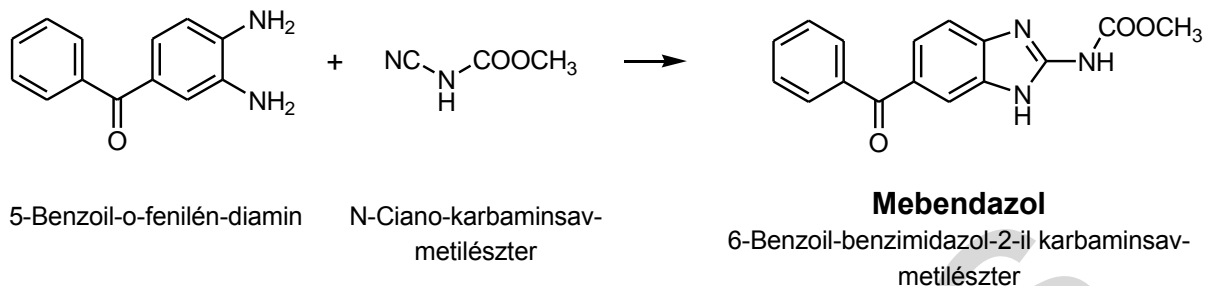
2.178. ábra. A levamisol előállítása

Benzimidazol származékok

Az antinematoda hatású vegyületek legismertebb képviselőit a benzimidazolok között találjuk. A 2.25. táblázatban több rokonvegyület is szerepel. Ezek közül a tiabendazol E-233 jelzéssel az élelmiszereknél is használatos, déligyümölcsök (pl. banán) felületkezelésére alkalmazzák az élősködők akaratlan „exportjának” megaka-

dályozására. (A tiabendazol gombaellenes hatással is rendelkezik, ezért citrusfélék felületkezelésére is használják.)

Szintézisükre több egyszerű módszer is ismeretes. A mebendazolra a Chinoin gyárban kidolgozott eljárás az alábbi:

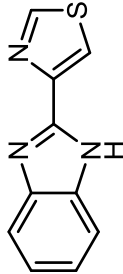
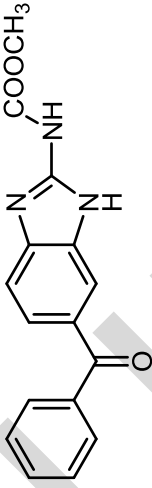
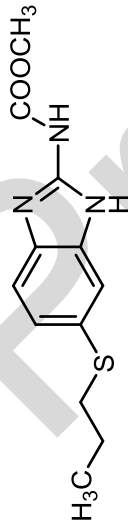
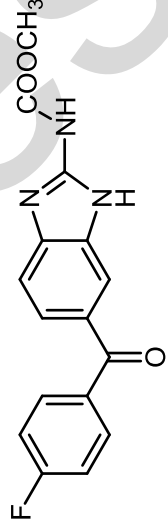


2.179. ábra. A mebendazol előállítása

A parazitáknak ezen osztályába tartozik két, főleg a melegebb égtájakon elterjedt komoly betegség, a filiariázis és onchocerciázis kórokozója is.

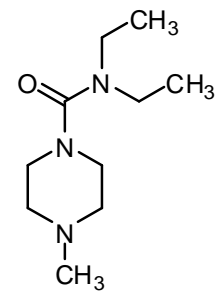
A *filiariázist* vagy elefantiázist a különböző szúnyogfélék által terjesztett *Wucheneria bancrofti* és *Brugia malayi* okozza az egyenlítőhöz közeli vidékeken, leginkább Afrikában és Indiában. A szúnyog által a szervezetbe juttatott lárvák a vér és nyirokáramban élnek, ahonnan újabb szúnyogcsípéssel jutnak vissza a fertőző ciklusba. Az emberben a lárvák a makrofiliariának nevezett kifejlett alakká fejlődnek, amelyek óriási tömegben lepik el a nyirokcsatornákat és -csomókat. Emiatt az idült betegségben a testrészek, elsősorban a herezacskó, az emlő és a végtagok óriásira duzzadnak (elefantiázis). Jelenleg kb. 120 millió ember szenvedhet benne, ebből kb. 40 millió a krónikus fázisban, s éventé kb. 4-5 millió új fertőzés történik. Mivel gyógyszeres kezelése megoldott, minden remény meg van rá, hogy kampányszerű megelőzéssel hamarosan drasztikusan visszaszorítható lesz.

Az *onchocerciázis* vagy folyami vakság ritkán halálos, azonban a második helyet foglalja el a vak-sághoz vezető betegségek között. Második nevét onnan kapta, hogy a betegséget közvetítő légyfajta (*Simulium spp.*) többnyire a folyók közelében él és fertőz. A nőstény légy harapásával a vérbe jutó lárvák (*Onchocerca volvulus* mikrofilariaria) a bőr alatti szövetekbe vándorolnak, a megnövekedő és akár 14 évig (!) élő nőstények a bőrben képződő csomókban telepednek meg és nagyszámú új lárvát produkálnak. Ezek a bőr alatt vándorolva részben elpusztulnak s ez intenzív viszketéssel, beszűrődésekkel, sebekkel, pigmentációval jár, más részük a szembe eljutva vakságot okoz, harmadrészt egy újabb légyharapással az állatba jutva zárják a fertőző kört. Jelenleg kb. 18 millió ember lehet fertőzött, 99%-uk Afrikában, s évente kb. 40 ezer ember vakul meg véglegesen.

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Tiabendazol <i>Tiabendazolium</i> (Eu. Ph. 9) 4-(Benzimidazol-2-il)-tiazol		Széles spektrumú antelmintikum, amely hatásos a legtöbb bélben élősködő nematodák minden tagjára.
Mebendazol <i>Mebendazolium</i> (Eu. Ph. 8) Vermox [®] tableta 6-Benzoil-benzimidazol-2-il karbaminsav-metilészter		Hatásában, tulajdonságaiban hasonló a tiabendazolhoz, jelenleg a legrészletesebben használt.
Albendazol <i>Albendazolium</i> (Eu. Ph. 8) 6-Propiltiol-benzimidazol-2-il karbaminsav-metilészter		Hatásában, tulajdonságaiban hasonló az előzőkhöz. A horogférgesség kezelésére egyszeri adagban alkalmazható. Ivermektinnel kombinálva filariázis ellen is használják.
Flubendazol <i>Flubendazolium</i> (Eu. Ph. 8) 6-(4-Benzoil)-benzimidazol-2-il karbaminsav-metilészter		

2.25. táblázat. Nematoda ellenes benzimidazol származékok

A filariázis esetén a már említett albendazonon kívül néhány napos *dietilkarbamazin* kezeléssel a betegség megszüntethető. Igen hatásos még az *ivermektin* (Mectizan[®]) is. Megelőzésre és a fertőzési ciklus megszakítására elegendő *évente egyszer* egy adag ivermektin + dietilkarbamazin kombináció, amelyet természetesen lehetőleg a népesség teljes egészére kell alkalmazni.



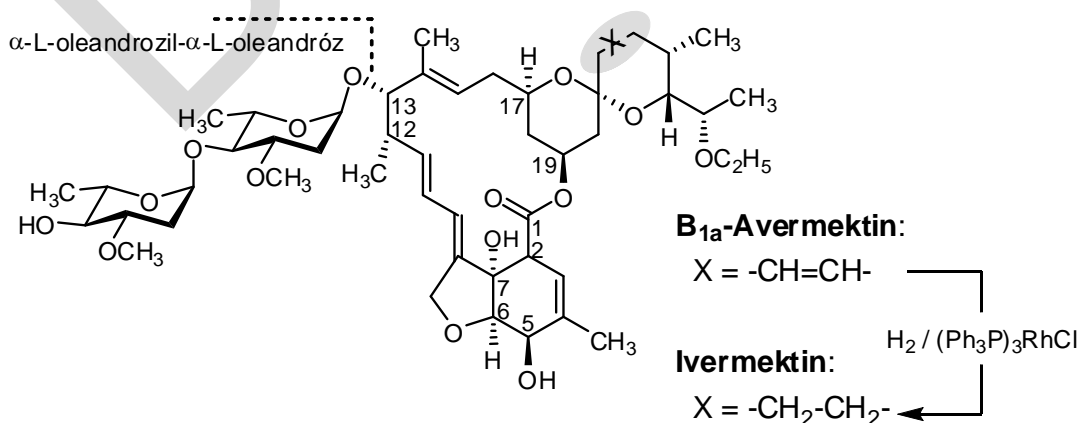
Dietilkarbamazin

A folyami vakságot régebben suraminnal vagy dietilkarbamazinnal gyógyították, ma leginkább az igen hatásos ivermektint használják. Mára több országot sikerült csaknem fertőzésmentessé tenni a vektor légy következetes irtásával és a lakosság évi egyszeri ivermektin kezelésével.

2.180. ábra

Ivermektin

A Merck cég és a japán Kitasato Intézet kutatói közösen fedezték fel az 1970-es évek közepén, hogy a *Streptomyces avermitilis* MA-4680 féregellenes aktivitású anyagokat termel. Ezek között találjuk a többkomponensű milbemycin és avermektin makrolid antibiotikum családot. Az utóbbi egyik főkomponense a B_{1a}-avermektin. Az aglikonhoz az oleandomicinnél korábban már megismert oleandrózból álló diszacharid kapcsolódik. A 22,23-kettőskötést szelektíven lehet telíteni trisz-(trifenilfoszfin)-ródiumpklorid (Wilkinson) homogén katalizátort használva, az így kapott származék az ivermektin, amely gyakorlatilag nem toxikus emlősökre, sőt alkalmas berendezéssel fákba, növényekbe juttatva azok kártevői ellen is használható. Az ivermektinhez igen hasonló antibiotikum a csak állatgyógyászatban alkalmazott doramektin.



2.181. ábra

Az ivermektin 1981-től fényes pályát futott be először az állat, majd pár évvel később a humán gyógyászatban is. Fő felhasználási területe a fentebb említett nematodák, de hat különféle atkák, sőt csótányok és hangyák ellen is.

Hatásmód

Az ivermektin a féreg idegrendszerének glutamát típusú idegingerület-átvivő receptorainak agonistája. Míg a magasabb rendű állatokban glutamát-receptorok csak a központi idegrendszerben vannak, addig a férgeknek elsősorban a perifériás idegrendszerben (neuromuszkuláris szinapszisok) találhatóak. Az agonista ivermektin megnyitja a glutamát-vezérelte posztszinaptikus klorid-csatornákat tartós depolarizációt okozva, emiatt a féreg megbénul és elpusztul.

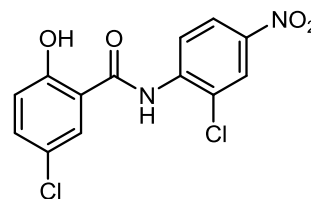
2.5.2 Szalag- és galandférgék (cestodák) és szívóférgék, mótelyek (trematodák) elleni szerek

Az élösködök ezen válfaja okozta fertözések gyógyításához régebben használt antimonszármazékoknak és egyéb vegyületeknek sok kifejezetten veszélyes mellékhatása volt. Használatukat a 60-as években bevezetett niklozamid kiszorította. Az 1977 óta ismert prazikvantelel még hatásosabb, főleg a trematodák ellen, a veszélyes szkisztoszomiázist egy adag is meggyógyítja.

A bélben élösködő és akár több méterre is megnövő galandféreg nem okoz tömeges és komoly megbetegedést. Ezzel szemben a szkisztoszomiázissal kb. 200 millió ember fertözött, bár relatíve kevés halálos áldozatot szed (kb. 14 ezer évente). Másik nevét (bilharzia) a kórokozót először leíró orvosról kapta (THEODOR BILHARZ, 1851). Minden kontinens meleg övezetében elterjedt, a *Schistosoma* nemzetségnek öt alfaja okozza. A paraziták lárvaformáját (*cercariae*) több édesvízi csigafaj terjeszti. A lárvák a vízbe lépő ember bőrén keresztül furakodnak a szervezetbe. Az emberi szervezetben érett hímmé és nősténnyé fejlődő élösködök a véredényekben élnek, illetve petéiket alfajtól függően hol a húgyutakba, hol a bélrendszerbe juttatják, s ezek így a szabadba, vízbe kerülve, lárvákká alakulnak (*miracidium*). Ezek a csiga köztesgazdákat megfertözve zárják a fertöző körfolyamatot. A húgy- és emésztőrendszer károsítása folyamatos vérzésekkel jár, ami nagyon legyengíti a szervezetet. A szervekben megrekedt peték egyéb komplikációkat, immunreakciók sorozatát okozhatják.

Niklozamid

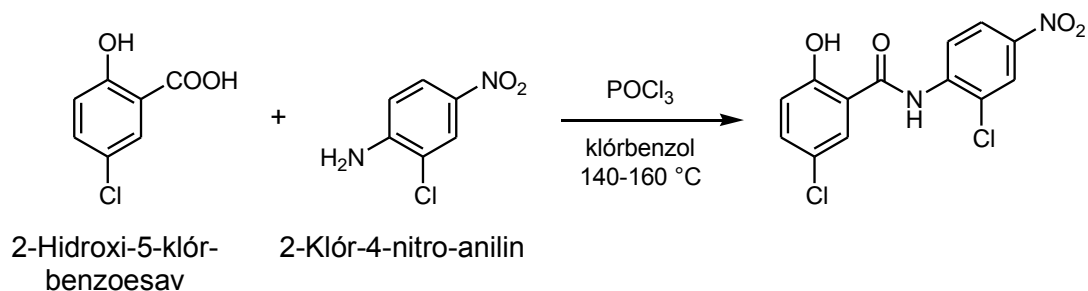
Niclosamidum (Eu. Ph. 8)



2.182. ábra

A niklozamid kémiaailag egy egyszerű szalicilsavamid származéknak is tekinthető, amely minden enterális cestoda fertözés kezelésében eredményesen alkalmazható. A niklozamid a cestodák anyagcserefolyamatának esszenciális szakaszát, az oxidatív foszforilezést gátolja. Szájon át szedve nem szívódik fel, mellékhatások (gyomor és bélpanaszok) ritkán jelentkeznek.

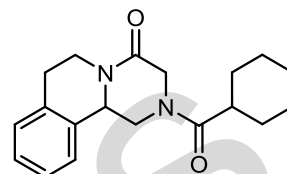
Előállítás egyszerű savamid készítésen alapszik:



2.183. ábra

Prazikvantel

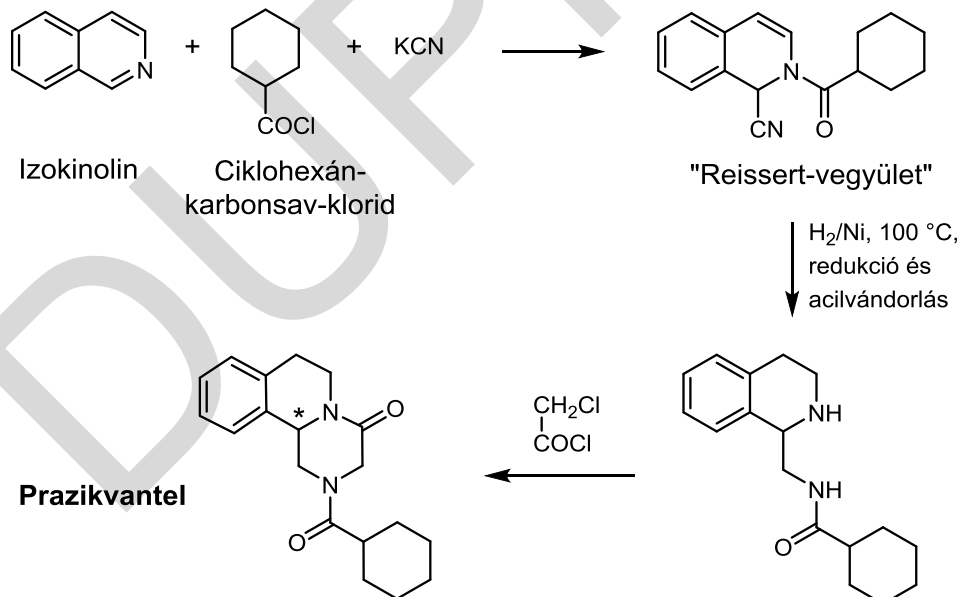
Praziquantelum (Eu. Ph. 8)



2.184. ábra

A rejtett piperazin gyűrűt tartalmazó és egyúttal izokinolin származék prazikvantel a cestodák és nematodák szinte mindegyike ellen igen hatásos. Jól felszívódik, mellékhatásokat alig okoz. Hatásmódja nem teljesen ismert. Mivel hatása során a féregnél erős glukóz és kalcium(II) veszteséget mutattak ki, valószínűleg a sejtmembránjait károsítja.

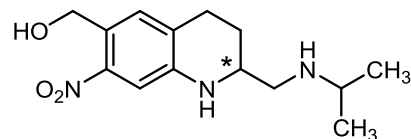
Előállítás:



2.185. ábra

A szintézis során a racem vegyület képződik és így is kerül forgalomba, noha csak az *R*(-) izomer a hatásos. A másik izomer felelős viszont az anyag igen keserű ízeért.

A szintén kinolinszármazék *oxamnikin* (oxamniquine) csak a *Sch. mansonii* okozta szkisztoszomiázis ellen hatásos, viszont már egyetlen adag is elég belőle. A paraziták nukleozid szintézisét gátolja.



2.186. ábra

2.6 Ektoparazita ellenes szerek

Az ektoparaziták a test külső felületén megtelepedő és ott élősködő rovarok. Sajnos manapság is gyakoriak a hiányos higiénia vagy elmaradott társadalmi rétegekben. A szó szoros értelmében véve nem gyógyszerek, átmenetet képeznek a fertőtlenítő és rovarirtószer felé. A kereskedelemben kapható szerek neve és összetétele gyakran változik, ezért az alábbiakban csak a fontosabb hatóanyagokat ismertetjük.

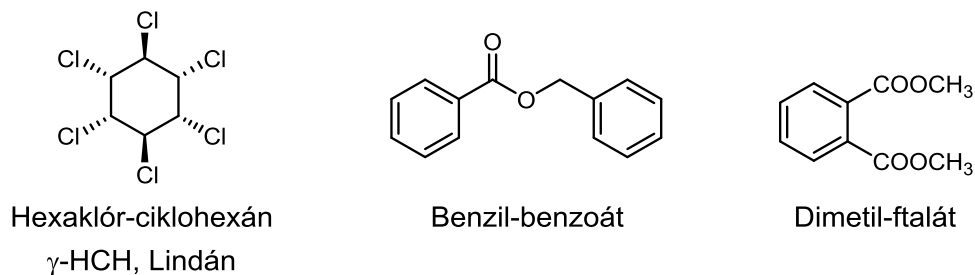
A rühesség (*scabies*) a háziállatokról az emberre áttelepülő vagy a közvetlen érintkezés által emberről emberre terjedő rühatka okozza. A nőtény a bőrbe fűrt járatokba rakja a petéit erős viszketést okozva. A rühesség klasszikus gyógyszerei a különféle kénvegyületek, kénes szappanok, olajok, stb. voltak.

A tetvesség (*pediculosis*) tulajdonképpen háromféle vérszívó tetvet jelöl: fejtetű (*Pediculus humanus capitis*), ruhatetű (*P. humanus humanus*) és lapostetű (*Pthirus pubis*). A ruhatetű csak táplálkozni jár az emberre, viszont a kiütéses tífusz terjesztője, így közegészségügyileg jelentősebb. A fej- és lapostetű, amely szoros érintkezéssel, fésűvel, stb. terjed, állandóan a testfelszínt borító szőrzet lakója.

Klórozott szénhidrogének: a lindán a hexaklór-ciklohexán (HCH) egyik izomerjét tartalmazza. (2.187. ábra) A lindánt valamikor százezer tonnaszámra használták a természetben mint általános rovarirtót, azonban komoly környezetkárosító hatása miatt évtizedekkel ezelőtt mindenütt betiltották (a tápláléklánc csúcsán felhalmozódik, s csak igen lassan, évtizedek alatt bomlik le.) Gyógyászati felhasználása más megítélés alá esik, hajtetű ellenes hajszeszekben lehet találkozni vele. A lindán ún. zsírokban jól oldódó kontakt idegméreg, a rovar idegvégződéseit mentén szívódik fel és a központi ganglionokat mérgezi meg.

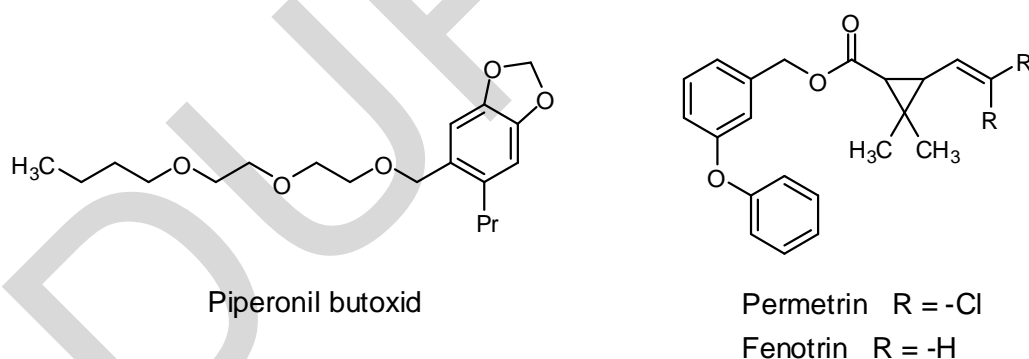
Az olajos halmazállapotú dimetil-ftalát repellens, vagyis rovarűző tulajdonságú vegyület, a szúnyog és kullancsriasztó krémek és aeroszolok gyakori összetevője. A

benzil-benzoát atkaölő tulajdonságú, az ókor óta a rühesség ellen használt perubalzsam egyik összetevője.



2.187. ábra

Jelenleg a legtöbb készítmény permetrint, fenotrint vagy egy hasonló rovarölőszert tartalmaz. Ezek a szintetikus piretroidok családjába tartozó idegmérgek a rovarok idegsejtjeire hatnak, a sejtmembrán nátriumcsatornáit teszi tönkre. A piretroidok egyes *Chrysanthemum* fajok virágjában található természetes rovarirtószerekből származtatott anyagok. A természetes piretrin igen gyorsan elbomlik, a mesterséges származékok jóval stabilabbak. Néha piperonil-butoxiddal keverik őket. Ennek az anyagnak önmagában nincs rovarölő hatása, azonban szinergista módon potenciózza a piretroidok hatását, a rovarokban gátolja a lebontásukat végző citokróm P450 enzimeket.



2.188. ábra

Egyes készítménycsaládok eukaliptusz vagy más hasonló növényi olajat és polidimetilsziloxánt tartalmaz. Hatása inkább fizikai mintsem kémiai, az állaton létrejövő olajos réteg gátolja a légzését.

3 A DAGANATOS BETEGSÉGEK GYÓGYSZEREI

A halálokok között az érrendszeri betegségek után második helyen a rosszindulatú daganatos megbetegedések szerepelnek.

Antineoplasztikus vagy *tumorellenes* hatásúnak nevezünk minden olyan anyagot, amely gátolja a rákos folyamatokat és kedvező esetben esetleg teljes gyógyuláshoz vezet. Szokás még a tumorellenes szereket összefoglalóan *citosztatikumoknak* (sejtosztódást gátlóknak) is nevezni, amely a tumorellenes gyógyszerek teljes arzenálját magában foglalja, manapság azonban ezt a fogalmat már inkább egy másik osztályozáshoz használják: a ma még többségben levő, a sejteket elpusztító tumorellenes szerekeknek kicsi a szelektivitásuk az egészséges és a tumorsejtek között, ezeket nevezik *citotoxikus* anyagoknak. A *citosztatikus* szerek viszont célzottan a tumorsejtekre jellemző molekulákat, receptorokat, fehérjéket támadják és ezáltal felfüggesztik azok szaporodását vagy elhalásukhoz, apoptózisukhoz is vezethetnek.

Citotoxikus anyagok:

Nincs valódi tumorsejt elleni szelektivitásuk, a meglévő szelektivitás a sejtproliferáció sebességének függvénye;

A sejt szaporodásának alapvető folyamatait érintik (DNS replikációjának, működésének gátlása).

Citosztatikus anyagok:

A tumorsejtekre specifikus biokémiai folyamatokat vagy a normál sejtekhez képest expresszált specifikus fehérjéket céloznak;

Lassabb, de jóval hosszabb hatás;

Kevesebb és más típusú toxikus mellékhatás.

Önmagukban mindezek a vegyületek – sebészeti beavatkozás vagy sugárterápia alkalmazása nélkül – többnyire nem tudják véglegesen megfordítani a rosszindulatú folyamatokat. többnyire csak átmeneti remisszió (javulás) érhető el, mellyel meghosszabbíthatjuk a beteg életét (5 éves tünetmentes túlélés a gyakorlatban gyógyulásnak tekinthető). A rák elleni küzdelemben a sebészeti beavatkozás, a kemoterápia és a sugárkezelés egyformán jelentős szerephez jut.

A rákkutatás problémái

Rák alatt minden rosszindulatú, sejtburjánzással járó folyamatot értünk, a rosszindulatú (malignus) daganattól kezdve a vérképző- vagy nyirokrendszer rosszindulatú megbetegedéséig. Ezekben a folyamatokban a sejtek nem engedelmessé válnak többé a különféle szabályzó mechanizmusoknak, elvesztik kontakt gátlásukat, elvesztik az apoptózis képességét, elárasztják a környező szövetet. Jellemző rájuk az is, hogy a képződési helyük távol, a test más részeire jutván áttéteket (*metasztázisokat*) képeznek. Az áttétek szervek szerinti megosztása jellemző az egyes malignus tumorfajtákra, pl. a tüdőrák az agyban és mellékvesében, a prosztatatarák és emlőrák a csontokban, a gyomorrák egy fajtája pedig kizárólag a petefészekben képez áttéteket. Több mint százféle emberi tumor ismeretes, amelyek biológiai reakcióikban, lefolyásukban és gyógyszerérzékenységükben gyökeresen eltérnek egymástól, ezért is tűnik hiábavaló ábrándnak egy általános csodaszer feltalálása.

Valójában minden szervezet egyedileg reagál a rosszindulatú betegségekre. A helyzetet komplikáló a citosztatikumok tesztelésére kezdetben nagyrészt csak állati tumorok voltak használhatók, mivel kevés humán tumorsejtvonal tenyészhető *in vitro*, az előbbieket viszont sok vonatkozásban eltérnek az emberi rosszindulatú daganatoktól. Számos olyan citosztatikumot találtak, melyek állatkísérletekben jól hatottak, míg emberi beteganyagban inaktívnak bizonyultak. Néhány esetben ennek az ellenkezőjét is megfigyelték.

További nehézség, hogy még mindig nem ismerjük teljes részletességgel azokat a biokémiai folyamatokat, melyek gátlásával (vagy éppen felerősítésével) meg lehetne állítani a kóros sejtburjánzási folyamatokat, bár éppen napjainkban e téren a fejlődés rohamos.

Igen megnehezíti a citosztatikumok kutatását az a tény is, hogy a tumorsejt metabolizmusa (ellentétben a fertőző betegségek kórokozóival) nem különbözik lényegesen a szervezet egészséges sejtjeitől, így a saját védekező apparátusa, immunrendszere a rákos folyamatokkal szemben kevésbé hatásos. Amíg a mikroorganizmusok elleni küzdelemben többnyire elég a testidegen sejtek legyengítése vagy részleges elpusztítása, addig a daganatos betegségeknél az összes rákos sejt elpusztítására kell törekedni. Sajnos ez gyakorlatilag lehetetlen, másrészt a citotoxikus szerekekkel szemben is létezik rezisztencia. Ez lehet primer vagy szekunder rezisztencia aszerint, hogy a sejtek eleve érzéketlenek a hatóanyagra, vagy csak a kezelés kapcsán váltak ellenállókká. További komplikációs tényező, hogy a rákos sejtek általában genetikailag instabilak. E problémák kivédésére szolgál a kombinációs terápia, amely több, különböző hatásmechanizmusú és támadáspontú citosztatikumot alkalmaz egyidejűleg. A kombinációs terápia esetén könnyebb alacsony szinten tartani a mellékhatásokat (elsősorban a vérképzőszervekre kifejtett, pl. neutropenia, vagy szívkárosító hatást, és így fenntartani a megfelelő kezelést. A kezelés stratégiája több faktortól is függ, például a tumorszövet immunhisztológiai jellemzőitől, vagy hogy operáció előtti vagy utáni (preadjuváns ill. adjuváns) kemoterápiáról van-e szó. A ma használt terápiaik többnyire a genetikai instabilitásukon keresztül támadják a rákos sejteket. A kemoterápiás drogok és a sugárkezelés egyaránt károsítják az egészséges és a beteg sejteket, de – szerencsés esetben – az egészségesek képesek a hibák kijavítására (vagy kijavíthatatlan hibánál az apoptózisra), míg a daganatosakat elpusztítja a kezelés. Az egészséges sejtek regenerációját elősegíti még egyrészt az intermittáló kezelés (legtöbbször 21

vagy 28 napos ciklusokban), másrészt a kezelés során ma már több olyan kiegészítő szert is adnak, amelyek feladata az egészséges sejtek megvédése.

A rosszindulatú daganatok eredet és előfordulási hely szerint – igen leegyszerűsítve – az alábbi módon osztályozhatók:

Szilárd tumorok:

karcinóma – epitheliumból származó daganatok (emlő, prosztata, tüdő, bél, stb.)

szarkóma – kötőszöveti sejtekből származó daganatok

glióma – agysejtekből eredő daganatok

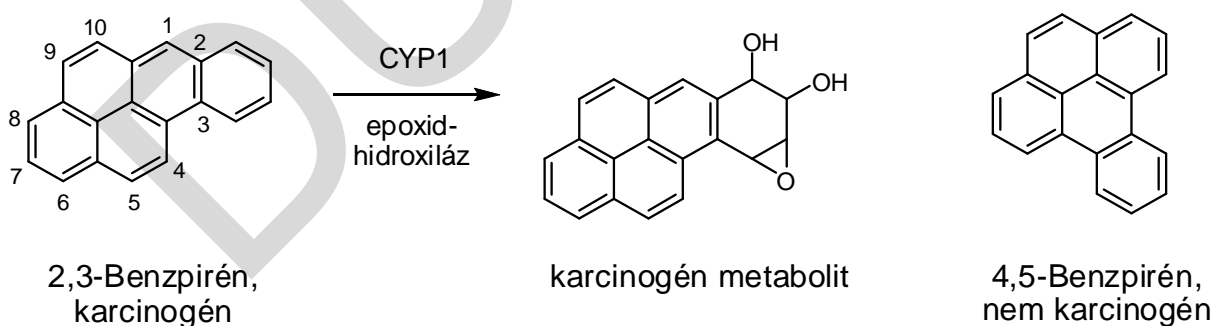
melanóma – pigmentált bőrs sejtekből eredő

Vérképző szervekkel kapcsolatos daganatok:

limfóma – limfocitákból eredő

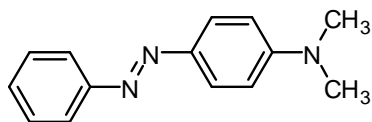
leukémia – mieloid vagy limfoid fehérvérsejtekkel kapcsolatos rák

A rosszindulatú daganatos megbetegedések kialakulásában több tényező is közrejátszhat: örökölt hajlam, vírusfertőzés (pl. humán papillomavírus), kémiai anyagok hatása, radioaktív vagy egyéb sugárátalom. A kátrányban, füstben, stb. előforduló polikondenzált aromás szénhidrogének régóta ismert rákkeltő anyagok. Ma már tudjuk, hogy a rengeteg szerkezeti variáns közül csak azok rákkeltőek, amelyek a szervezetben metabolikusan aktiválódni tudnak:

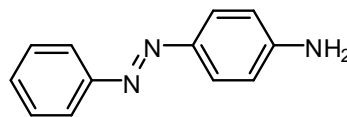


3.1 ábra.

Egyes azofestékek rákkeltő hatásért általában nem maga az azofesték felelős, hanem a metabolikus redukció során keletkező különféle aromás aminok és az azokból képződő további metabolitok (3.2 ábra)



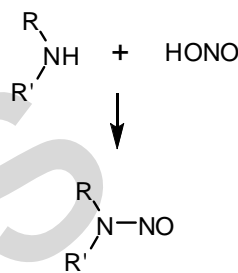
4-Dimetilamino-azobenzol
Régebbi alkalmazás: vaj,
margarin színezése
Állatkísérletekben karcinogén



4-Amino-azobenzol
Állatkísérletekben nem karcinogén

3.2 ábra

A környezeti rákkeltők közül említsük még meg a sokat tanulmányozott nitrózaminokat, amelyek előfordulhatnak az élelmiszerekben, italokban (sör, whisky, stb.) és a húsaikban is. Keletkezésük a szervezetben is lejátszódhat szekunder aminokból és nitritekből (lásd aminofenazon a lázcsillapítóknál). Képződésük elnyomható aszkorbinsavval, ezért ma a nitrittel kezelt húsaikhoz egyes országokban mindig adagolnak aszkorbinsavat is. A környezeti ártalmak közül azonban a dohányzást magasan az első helyre teszi a szakirodalom.



3.3. ábra

Több igen toxikus természetes anyag is a nem megfelelően termesztett vagy kezelt élelmiszerekkel (földimogyoró, pisztácia, paprika, stb.) juthat be a szervezetbe, ilyen anyagok például a gombák által termelt aflatoxinok. A klórozott aromás szénhidrogénekből magas hőmérsékleten keletkező dioxinok szintén fokozottan rákkeltők. Az építőiparban, hőszigetelésekben régebben használt azbeszt porának tartós, több éves inhalációja idézheti elő a tüdőrák egy speciális típusát.

A tumorellenes szerek csoportosítása hatásmódjuk alapján:

A. Citotoxikus anyagok

1. Antimetabolitok (nukleinsav szintézis gátlása)
2. Biológiai alkilezőszerek (nukleinsav működésének gátlása, diszrupció)
3. Komplexképző hatású citosztatikumok
 - a. Mikrotubulusokra ható szerek (proliferáció gátlás)
 - b. DNS komplexképzők, topoizomerázgátlók (nukleinsavak működésének gátlása, diszrupció)
4. Hormon hatású szerek (proliferáció gátlása közvetlenül vagy az endokrin rendszeren át)

B. Citosztatikus anyagok

1. Antitestek és immunkonjugátumok (jelátvitel gátlása).
2. Specifikus kismolekulás inhibitorok (jelátvitel gátlása).

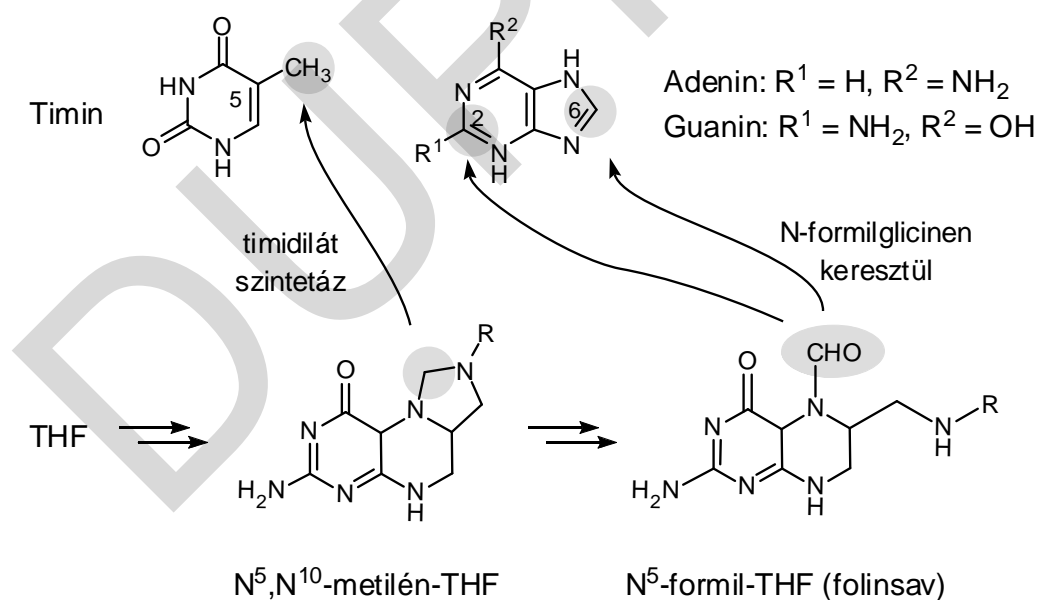
C. Specifikus védőanyagok, szupportív terápia.

3.1 Antimetabolitok – a nukleinsav anyagcserére ható szerek

Ebbe a csoportba olyan vegyületek tartoznak, amelyek a tumorsejtek metabolizmusában fontos szerepet játszó vegyületek helyét elfoglalva megállítják vagy téves irányba viszik a sejt szaporulatban fontos szerepet játszó DNS szintézisét.

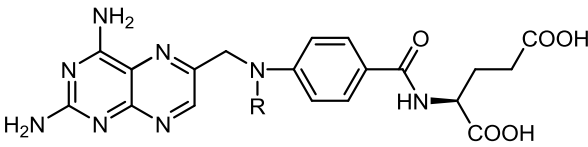
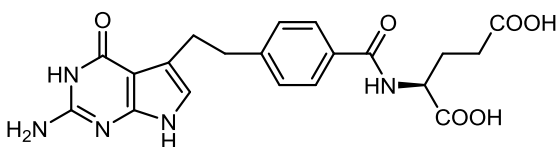
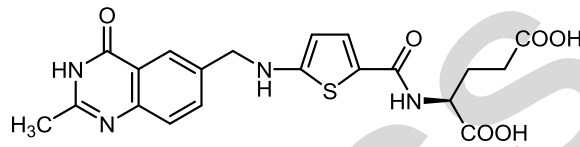
3.1.1 Folsav-analógok

A folsav-analógok felhasználása azon alapul, hogy a folsav illetve tetrahidrofolsav nélkülözhetetlen szerepet játszik a nukleozidok bioszintézisében (ezek bioszintézisét a szulfonamidoknál mutattuk be a 22. oldalon). Konkrétan a folsavreduktáz enzim gátlásával megakadályozható a dihidrofolsav (DHF) → tetrahidrofolsav (THF) redukciós átalakulás. Ez utóbbiból képződik a folinsav (THF-CHO) és az N⁵,N¹⁰-metilén-THF, ezek a kofaktorok az adenin és guanin C-2 és C-8 atomját, valamint a timin bioszintézise során a C-5 helyzetű metilcsoportot szolgáltatják, amint a következő ábra mutatja:



3.4. ábra

Az egyik első származék az aminopterin volt (1949), melyet leukémiás gyerekek kezelésére alkalmaztak. Túlzott toxicitása miatt ma ennek N-metil származékát használják metotrexat (ametopterin, R = -CH₃, 1956) néven (3.1. táblázat).

Név	Szerkezet
Metotrexát <i>Methotrexatum</i> (Eu. Ph. 8) Methotrexat tabl., inj., Metoject [®] injekció, Trexan [®] tableta	 R = -H Aminopterin, R = -CH ₃ Metotrexát
Pemetrexed <i>Pemetrexedum</i> (Eu. Ph. 8) Alimta [®] infúzió	
Raltitrexed <i>Raltritrexedum</i> Tomudex [®] infúzió	

3.1. táblázat. Fólsav analóg antimetabolitok

Hatás, alkalmazás:

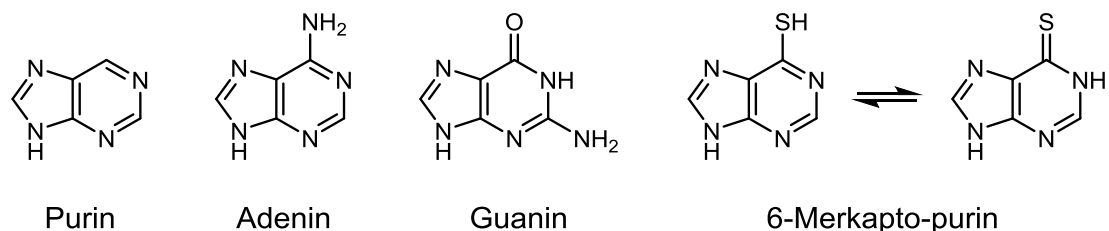
Hemoblasztózisos, akut limfoid leukémia, non-Hodgin-limfóma, fej-, nyaktumorok, tüdő-, emlőrák, stb. esetében javasolt. A metotrexát egészséges sejtekre is kifejtett károsító hatását folinsav (*Leucovorin*[®]) külön adásával csökkenteni lehet, mivel ez már a blokkolt dihidrofólsav reduktáz enzim után lép be a nukleotidok bioszintézisébe.

Az újabb pemetrexed fő indikációs területe a nem-kissejtes tüdőkarzinóma. Az egyetlen szer, amit kifejezetten azbeszt okozta mezotelióma kezelésére is ajánlanak. A raltitrexedet elsősorban kolorektális tumorok kezelésére használják.

E dikarbonsav típusú vegyületek hajlamosak kalcium ionokkal és egyes szerves bázisokkal rosszul oldódó sókat képezni, ezért kombinációs terápiában, infúziók esetén előre tisztázni kell az esetleges inkompatibilitásokat.

3.1.2 Purin-analóg antimetabolitok

A purin-analóg antimetabolitok egyrészt a szubsztituált purin-gyűrű révén fejtik ki hatásukat, másrészt itt is találkozunk módosított szénhidrát résszel. Számos ilyen szerkezeti módosítású antagonistá vált ismertté, melyeket többnyire a különféle leukémiák, limfómák kezelésére használnak (3.2. táblázat)



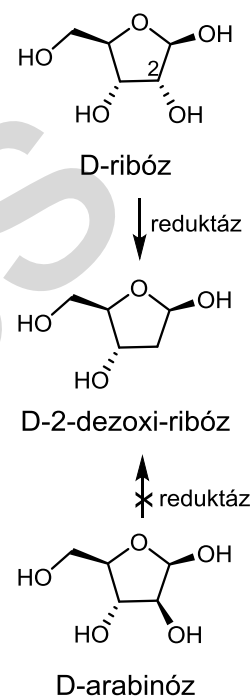
3.5 ábra. Alapszerkezetek

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Azatioprin <i>Azathioprinum</i> (Eu. Ph. 8) Imuran [®] filmtabletta 3'-azido-3'-dezoxi-timidin,		Citosztatikumként ma már ritkán alkalmazzzák. Immunszuppresszív kezelés, autoimmun betegségek.
Fludarabin foszfát <i>Fludarabini phosphas</i> (Eu. Ph. 8) Fludara [®] tableta, injekció		Limfoblasztos, hajás sejtes, T-sejtes leukémia, limfóma különféle formái esetén használatosak
Nelaribin <i>Nelaribinum</i> Atriance [®] infúzió		
Kladribin <i>Cladribinum</i> Litak [®] injekció		
Klofaribin <i>Clofaribinum</i> Evoltra [®] infúzió		

3.2. táblázat. Purin-analóg antimetabolitok

Az *azatioprin* tulajdonképpen a 6-merkaptó-purin prodrugjának tekinthető. Míg az előbbi 8 óra alatt teljesen eltűnik a szervezetből, az azatioprinből lassan felszabaduló merkaptó vegyület jóval hosszabb ideig biztosít terápiás koncentrációt. Az azatioprin kedvező citosztatikus aktivitása mellett erős immunszuppresszív hatással is rendelkezik, ez utóbbi miatt különböző autoimmun betegségek (pl. Crohn-betegség) kezelésére és kortikoszteroidokkal kombinálva szervátültetéseknel immunreakciók visszaszorítására is alkalmazzák.

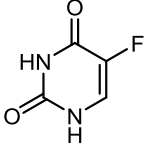
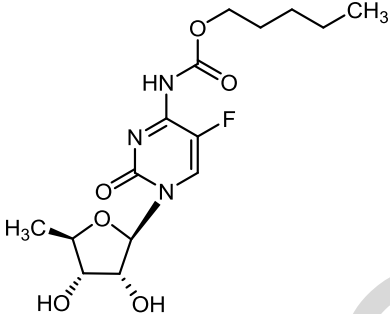
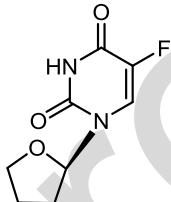
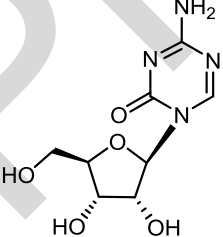
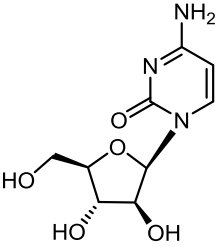
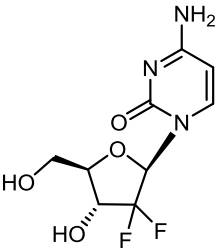
A táblázat következő négy hasonló anyaga mind a két helyen módosított: az adenin vagy a guanin gyűrűben, másrészt a cukorrész 2' atomja van „elrontva”, ribóz helyett arabinóz van a molekulában, vagy fluor illetve hidrogén van az OH csoport helyett. A *fludarabin* foszfát jó oldékonyságú prodrug, A szervezetben először defoszforilálódik. A tumorsejtekbe bekerülve több lépésben foszforilálódik. a difoszfát gátolja a ribonukleotid reduktáz enzim működését (amely nem tudja eltávolítani a 2'-es helyzetből az *arabino* konfigurációjú hidroxil csoportot), és ezzel magát a DNS szintézist is. Másrészt, miután továbbalakult trifoszfáttá, a DNS polimeráz enzim működését zavarja és emiatt hibás DNS szakaszok szintetizálódnak. Hasonlóan hat a *nelaribin*, *kladribin* és *klofaribin* is. Alkalmazási területük: a limfómák és leukémiák különféle fajtái.



3.6. ábra

3.1.3 Pirimidin-analógok

A pirimidin analógok kutatása a purinszármazékokhoz hasonlóan még a 40-es években kezdődött el. Ezek között is találhatóak mind a heterogyűrűn, mind a szénhidrát részen módosított származékok, amint az 3.3. táblázatban látható. A vegyületek általában metabolikus aktivációt (anabolizmus) igényelnek.

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
5-Fluoruracil (5FU) <i>Fluoruracilum</i> (Eu. Ph. 8) Efudix [®] kenőcs, Fluorouracil injekció, infúzió 5-Fluorpirimidin-2,4(1H,3H)-dion		Széleskörűen használt tumorelles szer.
Kapecitabin <i>Capecitabinum</i> Xeloda [®] filmtabletta, Capecitabine [®] , Coloxet [®] , Xalvobin [®] filmtabletta 5'-Dezoxi-5-fluor-N-[(pentiloxi)- karbonil]citidin		Az 5FU produgja. Különböző kombinációkban kolorektális vagy gyomorrák, met. emlőkarcinóma, stb. esetén
Tegafur (FTO) <i>Tegafurum</i> Ftorafur [®] injekció, kapszula (R)-5-Fluor-1-(tetrahydrofuran-2-il)- pirimidin-2,4(1H, 3H)-dion;		Az 5FU produgja. Különböző neoplazmák, gyomor- és kolorektális rák, emlőrák.
Azacitidin (5AZC) Vidaza [®] filmtabletta, 4-Amino-1-(β-D-ribofuranosyl)- 1,3,5-triazin-2(1H)-one		Mielomonocitás leukémia, mielodiszplázias szindróma
Citarabin <i>Cytarabinum</i> (Eu. Ph. 8) Cytosar [®] , Depocyte [®] injekció β-D-Arabinofuranozil-citozin		Akut mieloid leukémia esetén.
Gemcitabin (DFDC) <i>Gemcitabinum</i> (Eu. Ph. 8) Gemcitabin infúzió 2,2-Difluoro-2-dezoxicitidin		Metasztatikus húgyhólyag-karci- nóma, hasnyálmirigy adeno-arcinóma esetén javallt.

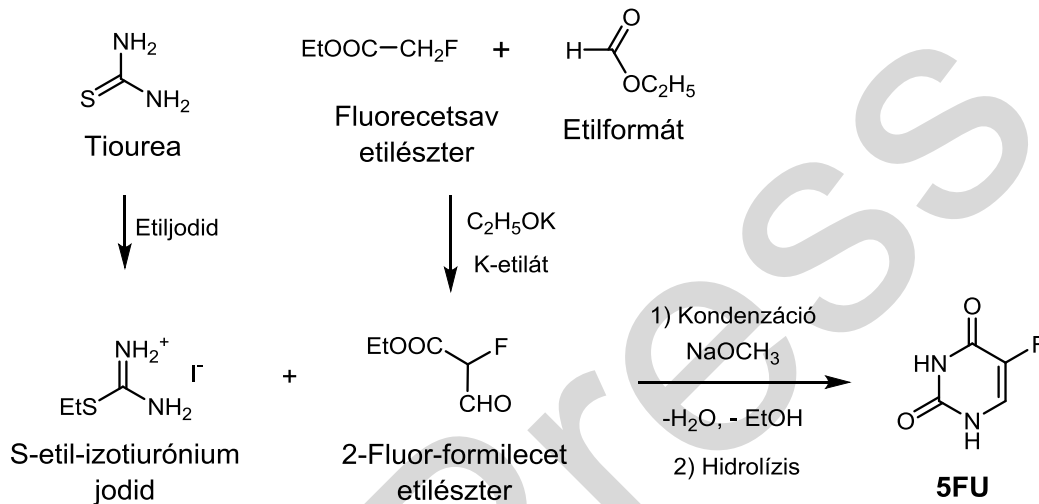
3.3. táblázat. Pirimidin-analóg antimetabolitok

5-Fluoruracil

Az egyik legsikeresebb vegyületnek az 5-fluoruracil tekinthető (HEIDELBERG, 1957), valamint prodrugja, a kapecitabin, melyeket a klinikumban általában kombinációban alkalmaznak.

Előállítás:

Az 5-fluoruracil előállítása egy tioureából (tiokarbamidból) képezett izotiurónium sónak és etil fluor-formilacetátnak a kondenzációjával történik:



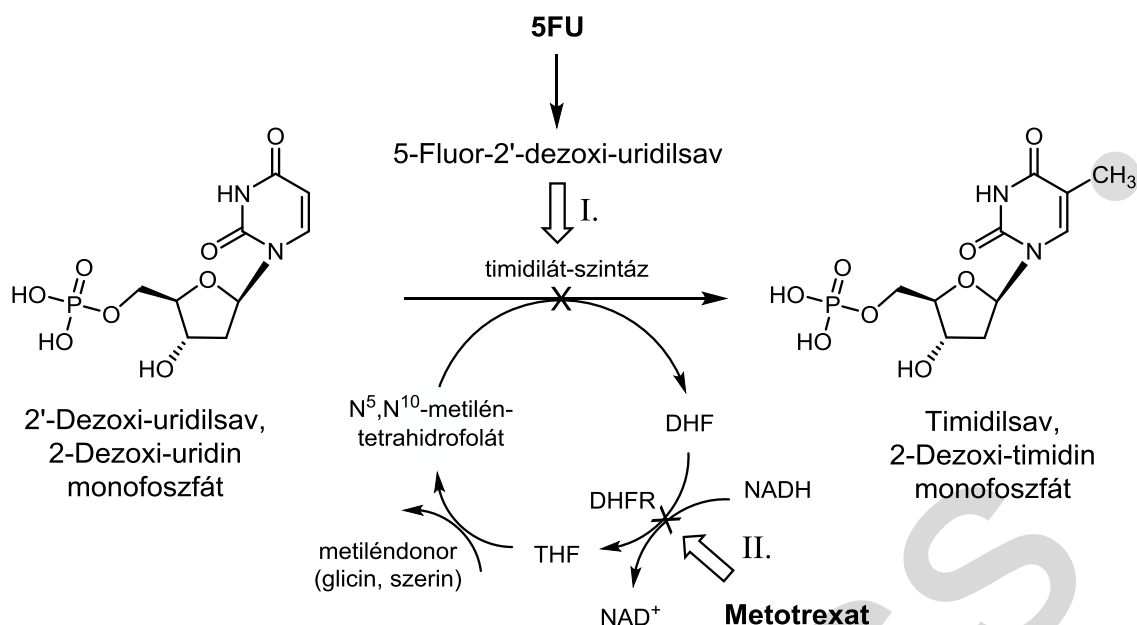
3.7. ábra. Az 5-fluoruracil előállítása

Hatásmechanizmus és felhasználás

Az 5-fluoruracil a szervezetbe kerülve hatásos anabolittá, a megfelelő nukleotiddá aktiválódik. A timidin bioszintézisébe avatkozik bele: a timidilsavat a timidilát-szintáz enzim 2'-dezoxi-uridilsavból készíti. Az 5-fluoruracilból képződő 5-fluoro-2'-dezoxi-uridilsav az enzim kompetitív inhibitora (3.8. ábra, I. út).

A bioszintézis gátlása miatt ugyanolyan letális timinhiány léphet fel, mint a dihidro-folsav-reduktáz (DHFR) gátlószerek alkalmazásakor, hiszen ezek éppen az említett metilezéshez szükséges aktív metilcsoportok utánpótlását akadályozzák meg (II. út).

Az 5-fluoruracil széleskörűen használt gyógyszer emlő és gasztrointesztinális tumorok esetén. Szinte mindig kombinációban alkalmazzák. Kenőcs formájában különféle bőr tumorok, pretumoros elváltozásokhoz és szemölcsök eltávolítására javallt.



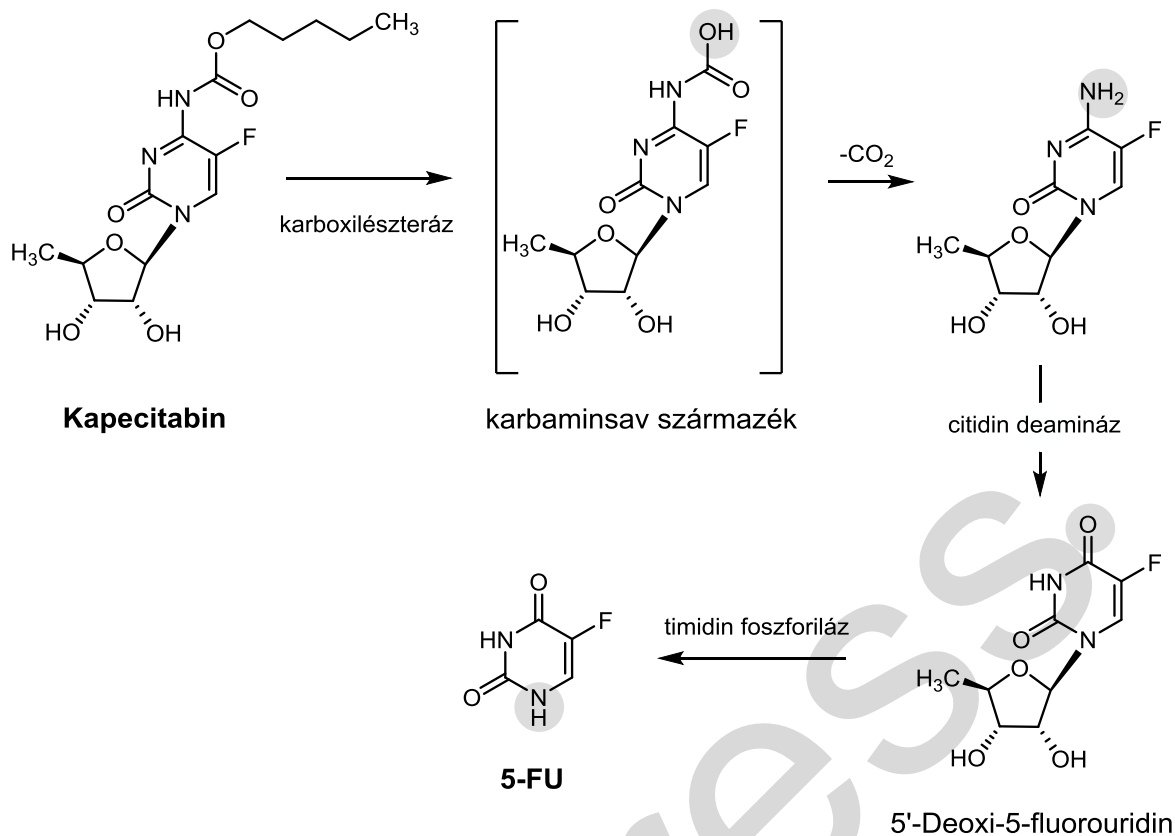
3.8. ábra. A timidilát-szintáz enzim gátlásának két útja

Az 5-fluoruracil széleskörűen használt gyógyszer emlő és gasztrointesztinális tumorok esetén. Szinte mindig kombinációban alkalmazzák. Kenőcs formájában különféle bőr tumorok, pretumoros elváltozásokhoz és szemölcsök eltávolítására javallt.

Az 5-fluoruracil prodrugjai

A *tegafur*, egy pseudo-nukleozid szerkezetű 5-fluoruracil származék, amely a szénhidrát rész helyett egy tetrahydrofuran (oxolán) gyűrűt tartalmaz. Ez sokkal jobb orális felszívódást kölcsönöz a molekulának, amely ezután a májban 5FU-lá alakul vissza.

Gyakran használt fontos származék a *kapecitabin*. Ez a mind a cukor, mind az uracil részen módosított fluorpirimidin karbamát származék az 5-FU hatástalan prodrugja: a normál szövetekben alig hat, azonban 3 enzimatis reakció révén metabolikusan aktiválódik (3.9. ábra). Először még a májban egy karboxilészteráz enzim lehasítja a pentilésztercsoportot, majd spontán CO_2 kilépéssel felszabadul az aminocsoport. Ezt a citidin deamináz enzim oxidálja a megfelelő uridinná. Az utolsó lépéshez a timidin-foszforiláz enzim szükséges, amely éppen bizonyos tumorsejtekben erősen expresszált. Emiatt a kapecitabin egyfajta „folyamatos infúziót” mímél és végeredményben sokkal kevésbé jelentkeznek a kemoterápiás kezelések szokásos mellékhatásai (hajhullás, csontvelő represszió).

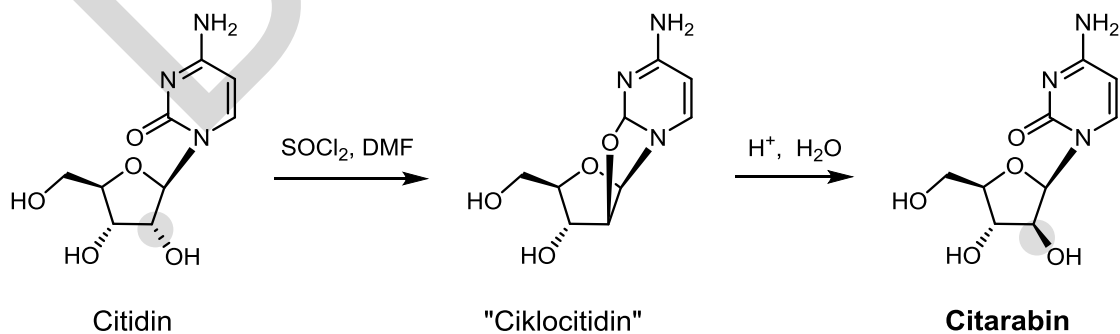


3.9. ábra. A kapecitabin metabolikus aktiválódása

A kapecitabin elsősorban előrehaladott áttételes vastag- és végbélkarcinóma ellen javallt, valamint taxol vagy antraciklin kezelésre már nem reagáló emlőrák ellen.

Citarabin

A purin-vázis antimetabolitoknál már találkoztunk azzal a megoldással, amikor a D-ribóz helyett D-arabinózt tartalmaz a molekula. A pirimidin nukleozidoknál ilyen a *citarabin*



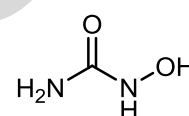
3.10. ábra

Előállítására történhet az epervudinnál ismertetett módszer analógiájával (védett arabinozil-klorid és pirimidin származék reakciójával) vagy egyszerűbben a 2-OH csoport invertálásával egy gyűrűs intermedieren keresztül (3.10. ábra).

A citarabin a sejtekben a fludarabinhoz hasonlóan két ponton is hat. Az első foszforilálódás után hatásosan gátolja a citidilsav \rightarrow 2-dezoxi-citidilsav redukáló enzim működését, és ezzel magát a DNS szintézist. Másodrészt, miután továbbalakult trifoszfáttá, a DNS polimeráz enzim működését zavarja és emiatt hibás DNS szakaszok szintetizálódnak. Elsősorban különböző leukémiák és limfómák kezelésére alkalmazzák. Hasonló módon hat a gemcitabin nevű difluor származék is.

3.1.4 Egyéb szerek

Hydroxikarbamid (hidroxiurea) Néhány ritkább vérképzőrendszeri tumor ellen (pl. *polycythemia vera*) ellen használható az igen egyszerű szerkezetű hidroxikarbamid (*Litalar*[®]). Hatása a már korábban is említett ribonukletid reduktáz enzim gátlásán alapszik, így a DNS szintézishez szükséges nukleozidok mennyiségét csökkenti.



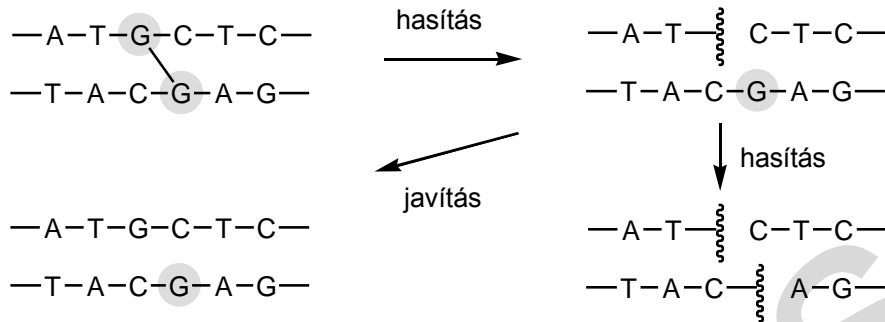
3.11. ábra

3.2 Biológiai alkilezőszerek

A tumorellenes szereknek ebbe a csoportjába azok az anyagok tartoznak, amelyek fiziológiai körülmények között alkilezni képesek. A biológiai alkilezőszerek támadási pontjaként elvileg a szervezetben előforduló minden nukleofil csoportot tartalmazó vegyület szóba jöhet. Természetesen biológiai hatást csak azoktól az alkilezésektől várhatunk, melyek a sejtek metabolizmusa szempontjából lényeges szerkezeti elemeken játszódnak le és ezáltal fontos folyamatokat gátolnak. A hatás akkor a legszembetűnőbb, ha az élő sejtben központi szerepet játszó DNS molekulákat érinti, a kettős helix két fonala között létesítenek keresztkötéseket. A leggyakrabban a guanin 7-es nitrogén atomján történik az alkilezés, de a többi heteroatom, sőt a foszfát csoportok oxigén atomja is szóba jöhet.

GOLDACRE és munkatársai (1949) keresztkötés (*crosslinking*) elmélete szerint ugyanis a bifunkciós alkilező csoportokkal rendelkező vegyületek a sejtben belül két biológiailag fontos (makro) molekula egymáshoz láncolásával fejtik ki a hatásukat. A DNS esetén a kötések kialakulásának helyei legtöbbször a guanin bázisok. Az irreverzibilisen összekötött DNS kettős spirálban a két láncmolekula nem tud szétválni, ami pedig nélkülözhetetlen feltétele a DNS replikációnak és az RNS szintézisnek.

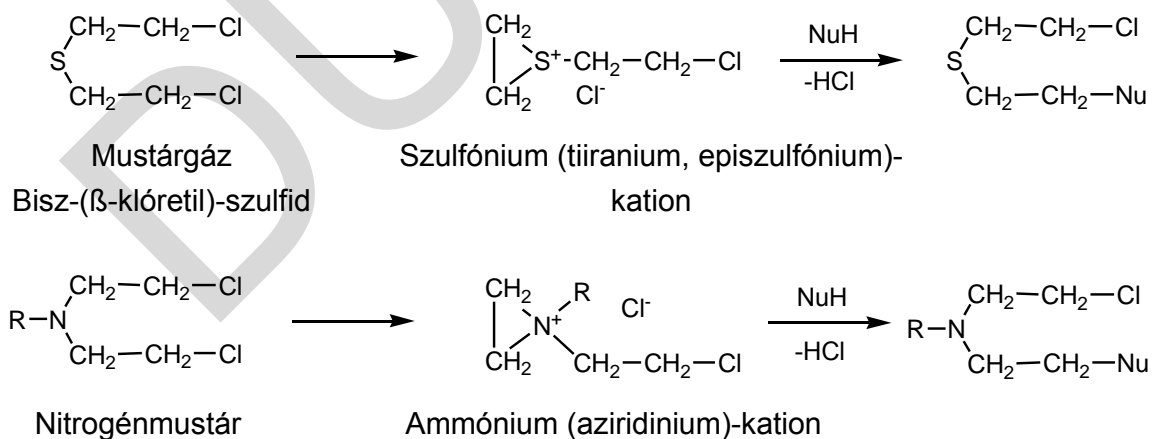
tézisének (3.12 ábra). Másrészt, az alkilezőszerekre rezisztens sejtekben egy DNS-javító enzim halad végig a kettős helixen, kihatja az alkilezett bázisokat és az ép DNS lánc bázisainak megfelelő komplementer bázisokat visszaépíti a kihatottak helyére. Amennyiben a javítás nem történik meg időben, akkor a másik DNS lánc alkilezett bázisainak kihatásaikor az egész DNS kettős spirál kettéhasad, azaz fragmentáció következik be:



3.12 ábra. A: adenzin, T: timidin, G: guanozin, C: citidin (lásd 174. oldal)

3.2.1 Nitrogénmustár származékok

A *nitrogénmustár* sejtosztódást gátló hatását az 1940-es évek elején többen is észlelték, majd GOODMAN és mtsai (1946) írták le a vérképzőszervi tumorok elleni lehetséges felhasználását. Biológiai aktivitása csak azoknak a vegyületeknek van, amelyek ciklikus kationt képezhetnek. A kénmustárnál ez a folyamat független a pH-tól, míg a nitrogén analógoknál nem, mivel savas közegben a nitrogén protonálódásával megszűnik annak nukleofil karaktere és a ciklizáció nem következik be.



3.13 ábra. A kén- és nitrogénmustár aktiválódása és hatásmódja

Fiziológiás pH mellett a nitrogénmustárok deprotonált alakban vannak jelen, s a molekula nukleofilitása, így reakciókészsége csak a molekula R-szubsztituensének jellegétől függ. A képződött aziridinium sók többnyire stabilak. Megfelelő adago-

lással elérhető, hogy csak a polinukleotid láncok alkileződjenek s ekként leállítsuk a DNS replikációját és a sejtosztódást.

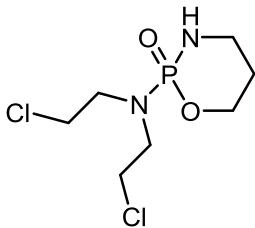
Általában az aromás R-szubsztituenseknél csökken az alkilezési reaktivitás a szelektivitás javára. A karboxilcsoporttal szubsztitált származékok pedig a molekulák vízoldékonyságát fokozzák.

A nitrogénmustár származékok speciális és legfontosabb típusát képezik azok a vegyületek, melyekben mindkét klóretil csoport egy foszforsavamid származékhoz kapcsolódik (ciklofoszfamid, ifoszfamid, trofoszfamid, stb.)

Ciklofoszfamid

(*Cyclophosphamidum*, Eu. Ph. 8)

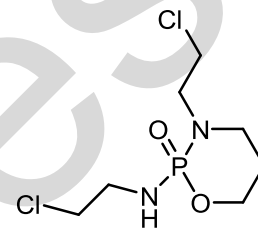
Citoxan[®], Endoxan[®] injekció, drazsé



Ifoszfamid

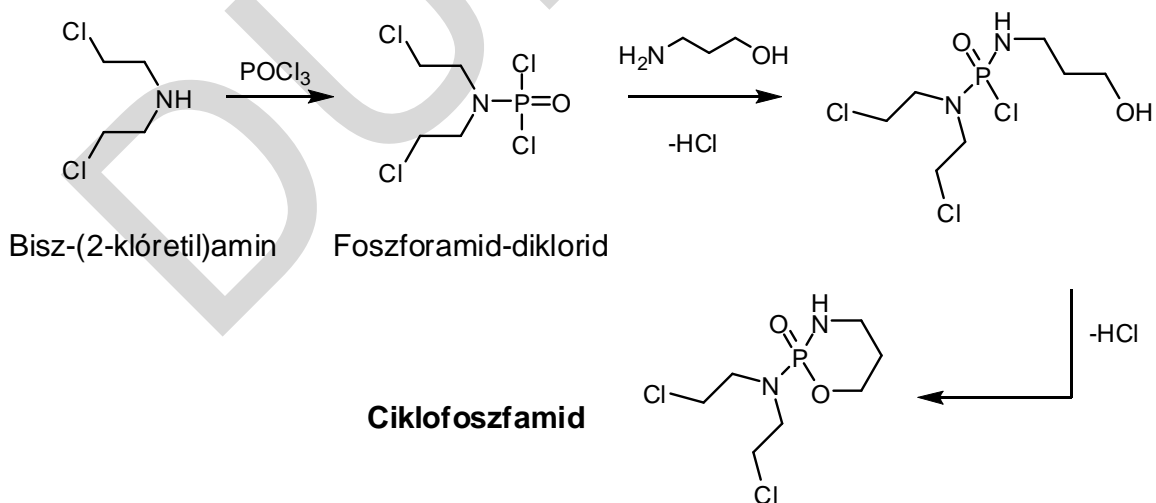
(*Ifosfamidum*, Eu. Ph. 8)

Holoxan[®] injekció



3.14. ábra

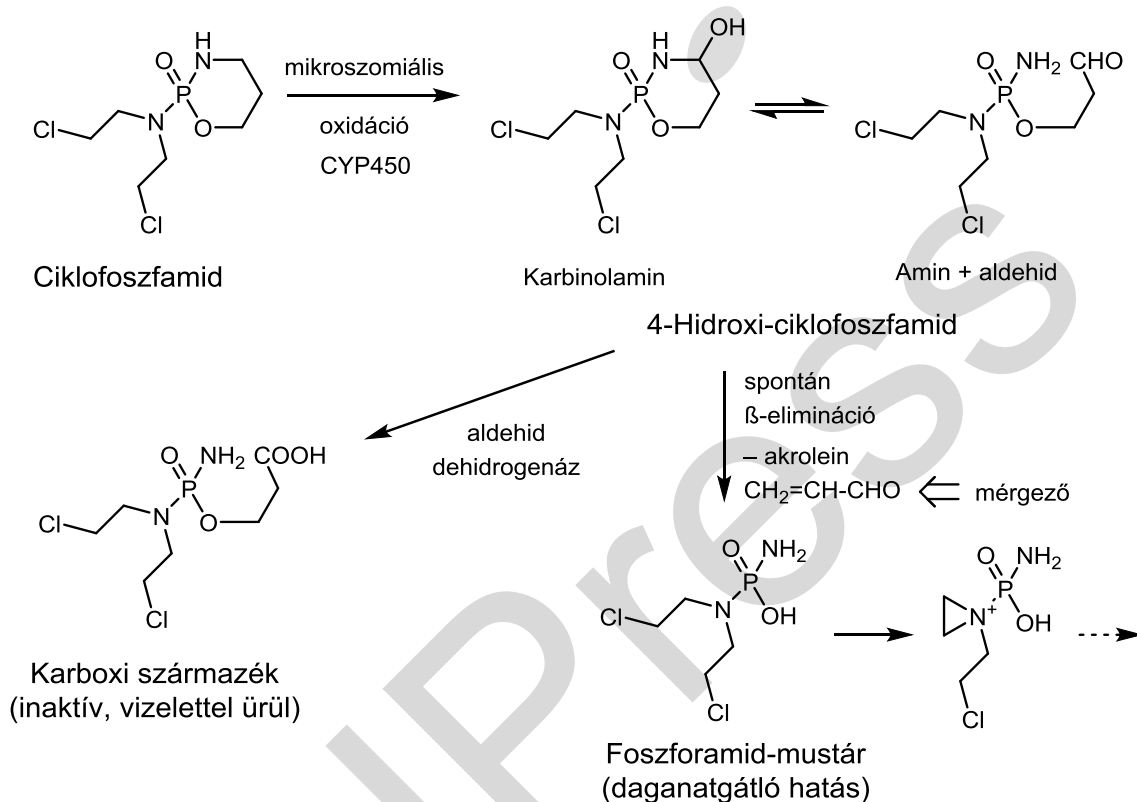
Az ilyen típusú vegyületek igen könnyen előállíthatók foszfor-oxiklorid és a megfelelő aminok reakciójával, például a ciklofoszfamid esetén:



3.15. ábra

A foszforamid-diklorid két klóratomjának eltérő szubsztitúciójával a legváltozatosabb észterek, amidok illetve észter-amidok előállítására nyílik lehetőség.

A ciklofoszfamid *in vivo* hatástalan, a szervezetben aktiválódik. Először oxidációval egy karbinolamin képződik. A karbinolaminok labilis vegyületek, egyensúlyi elegyet alkotnak a nyílt formájukkal. A oxazafoszfínán gyűrű azonban egy másik ponton is fenyülk spontán béta-eliminációval és így felszabadul az aktív foszforamid mustár származék.



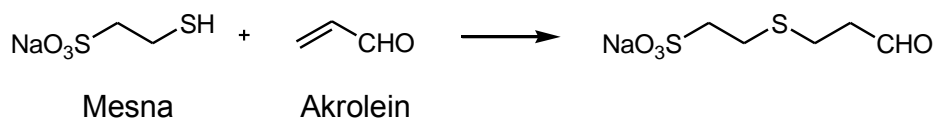
3.16. ábra. A ciklofoszfamid mettabolikus aktiválódása

Felhasználás

A ciklofoszfamid az egyik legfontosabb daganatellenes szer, amely *per os* adagolva is felszívódik (74%). Főleg akut és krónikus mieloid és limfoid leukémia, Hodgkin és nem-Hodgkin limfoma és számos más (fej, nyak, tüdő, hasnyálmirigy, emlő, here, stb.) karcinoma kezelésére alkalmazzák. A regressziós időszak megnyújtására, metasztázisok megelőzésére más szerekkel kombinálják.

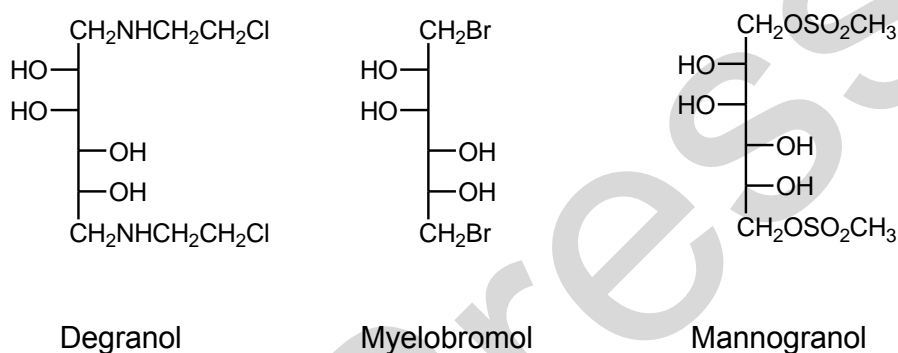
Az ifoszfamid a ciklofoszfamidhoz hasonló farmakodinámiás, de kedvezőbb farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkező gyógyszer.

A ciklofoszfamidból és ifoszfamidból képződő akrolein erős mérég, amely vérzések, cisztitist, hólyaghurutot okozhat, ennek kivédésére egy egyszerű tiol, a 2-merkaptotétánszulfonsav Na-só (mesna, *Uromitexan*[®]) alkalmas. A merkaptocsoport könnyen addíciónálódik az akrolein kettőskötésére és így ártalmatlanítja a molekulát:



3.17. ábra

Magyar vonatkozásuk miatt említjük meg azokat a szénhidráthordozójú, alkilező típusú eredeti magyar citosztatikumokat, amelyek VARGHA LÁSZLÓ, a Gyógyszeripari Kutatóintézet vezetőjének és munkatársainak (1955) a nevéhez fűződnek. A D-mannit 1-es és 6-os szénatomjához 2-klór-etilamino-csoportokat kapcsolva állították elő a *degranolt*, amelyet főleg leukémia kezelésére alkalmaztak. A *myelobromol* és *mannogranol* hasonló alkilező ágensek voltak, azonban az aktív csoportjuk bróm- illetve mezilcsoport volt. A 80-as évektől kiszorultak a gyakorlatból, helyüket korszerűbb készítmények vették át.



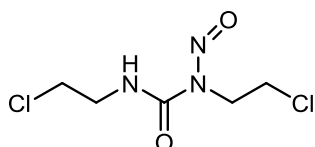
3.18. ábra

3.2.2 Nitrózóurea származékok és hasonló hatású anyagok

A nitrózóurea (nitrózókarbamid) származékok speciális helyet foglalnak el az alkilező vegyületek között. Rendkívül lipoldékonyak és nagy mennyiségben jutnak be az agyba. Sajnos e vegyületeknek egyúttal fokozott rákkeltő hatása is van, ezért alkalmazásuk meglehetősen korlátozott. Elsősorban agytumороk kezelésére, besugárzással kombinálva alkalmazzák őket. A gyógyászatban használatos képviselőik a karmusztin és fotemusztin.

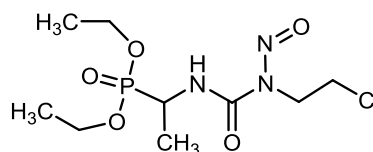
Carmustin

(*Carmustinum*, Eu. Ph. 8)



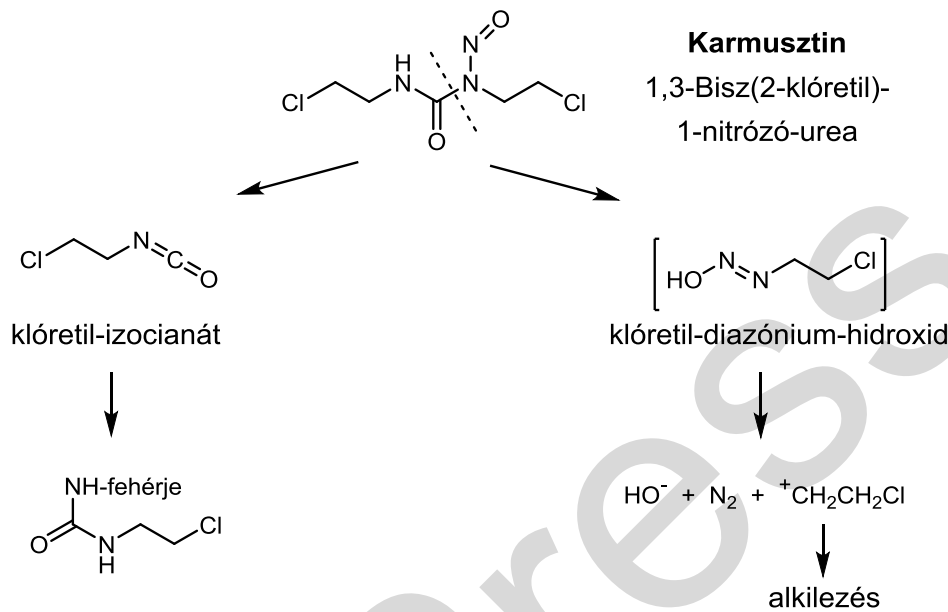
Fotemusztin

(*Fotemustinum*)



3.19. ábra

A karmusztin a metabolikus aktiválódása során egyrészt mint alkilező szer szerepel. A folyamat igen hasonló a szerves kémiában használt metilezőszer, a diazometán működéséhez: a diazónium intermedier szétesésével képződő pozitív töltésű karbónium azonnal reagál a környezetével. Másrészt az ugyancsak keletkező reaktív izocianát a fehérjék aminocsoportjait karbamoilezi:



3.20. ábra. A karmusztin metabolikus aktiválódása és hatása

Némileg másképpen aktiválódnak az újabb triazén származékok, ezek részben mentesek a nitrózoureák káros mellékhatásaitól.

Temozolomid

Temozolomidum

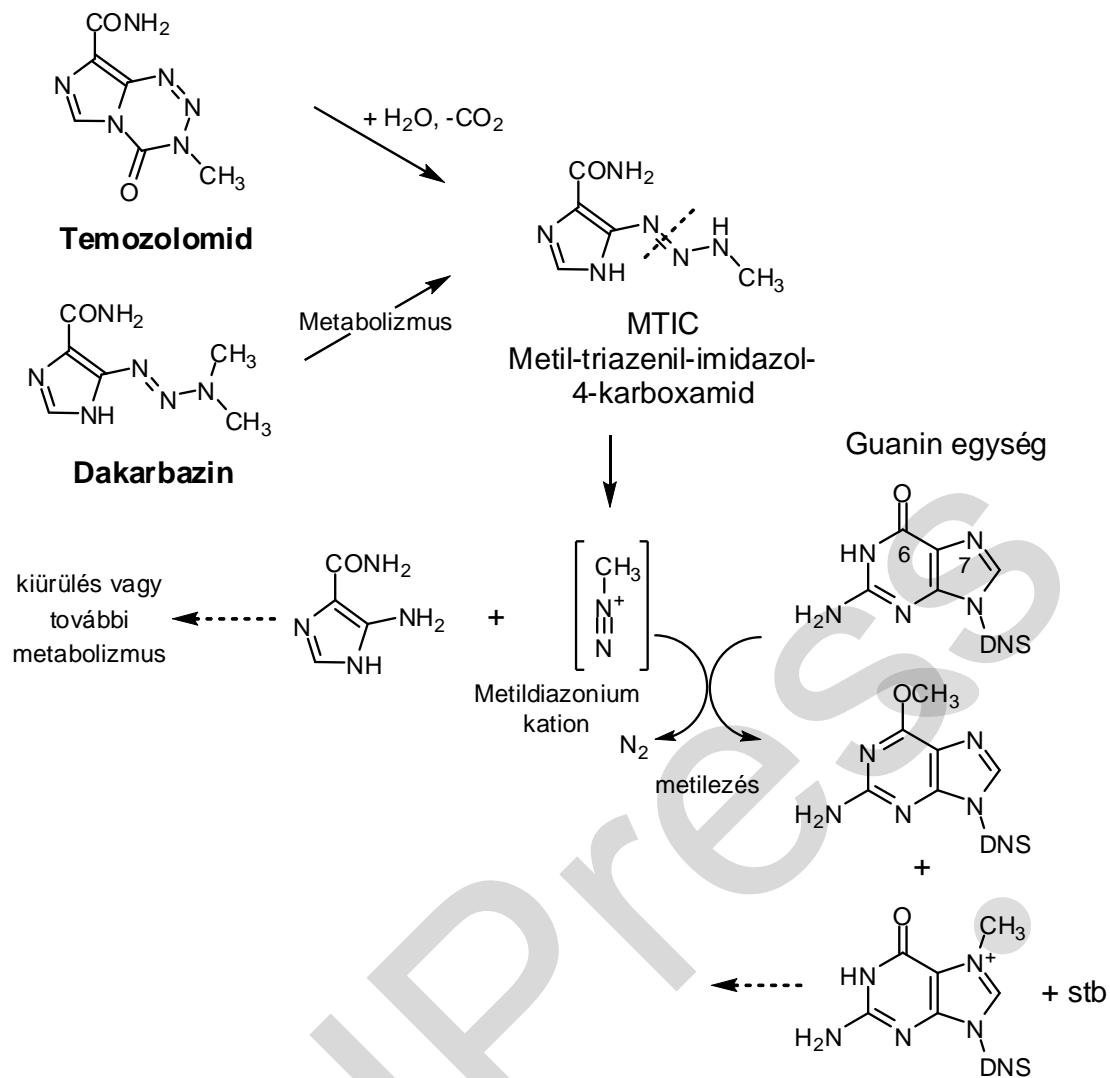
Temozolomide[®] keménykapszula

Dakarbazin

Dacarbazinum

Dacarbazin[®] injekció

A két hatóanyag azonos módon hat (3.21 ábra) mivel az aktiválódás során ugyanaz a köztitermék (MTIC) képződik. A temozolomidból ez spontán kémiai úton kialakul, míg a dakarbazid esetén ehhez biológiai demetilezés szükséges, ez valószínűleg a citokróm rendszer enzimjei végzik. Az MTIC relatíve stabil vegyület, azonban megfelelő reakciópartner hatására, a DNS megfelelő helyére H-hidakkal kötődve, elbomlik formálisan metildiazónium kationt szolgáltatva, ami a jelenlevő nukleotid bázisokat metilezi, elsősorban a guanin O-6 és N-7, valamint a citozin N-3 atomját. Valószínűleg a környező fehérjék SH csoportjait is metilezi.



3.21 ábra. A temozolomid és dakarbazin metabolikus aktiválódása és hatása

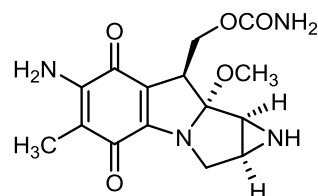
Felhasználása elsősorban agyi tumorok és áttételeik (astrocitóma, glioblasztóma), valamint malignus melanomák és limfómák kezelésére terjed ki.

3.2.3 Egyéb alkilezőszer típusú anyagok

C-Mitomicin

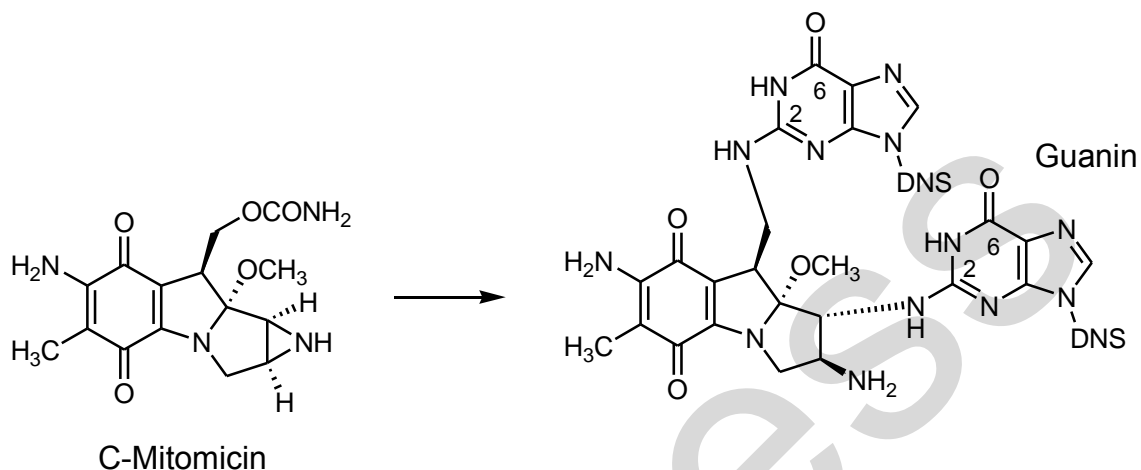
(*Mitomycinum C*, Eu. Ph. 8)

Mitomycin- C Kyowa[®] injekció



A mitomicin antibiotikumcsaládot 1956-ban fedezték fel Japánban, a C-mitomicint 1958-ban izolálták WAKIKI és munkatársai a *Streptomyces caespitosus*-ból. Japánban már több, mint 25 éve alkalmazzák, a világ többi részén azonban csak jóval később engedélyezték a használatát a daganatellenes terápiában.

A molekula két olyan csoportot is tartalmaz, amely alkalmas alkilálásra: a háromtagú aziridin gyűrűt és a karbamoil csoportot. Az *in vivo* hatáshoz intracelluláris aktiválás szükséges, ezt egy-elektron redukáló enzimek (pl. NADPH-citokróm P450 reduktáz) végzik. A molekula főleg a DNS szálon belül köt össze két szomszédos guanin részt a 2-es aminocsoportoknál fogva az ábrán látható módon, de létrejöhet láncok közötti kötés is, ekkor inkább az adenin 6-os aminocsoportjával reagál.



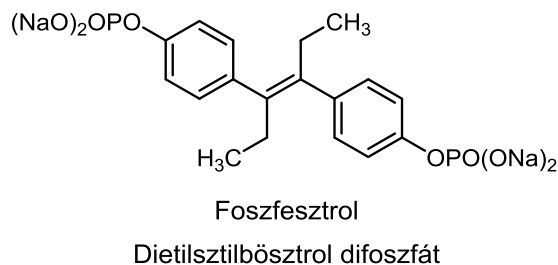
3.22. ábra

Elsősorban a gyomor, nyelöcső és hasnyálmirigy adenokarcinómái és hólyagrák ellen javallt. Más típusú tumoroknál csak akkor alkalmazzák, ha azok előrehaladott stádiumban vannak és más szerekre nem reagálnak.

3.3 Hormonhatású tumorelleses szerek

Ezek az anyagok nem pusztítják el közvetlenül a tumorsejteket, azonban a sejtek megmaradt hormonfüggése miatt korlátozzák osztódási képességüket. Általában a hím illetve női jelleggel összefüggő szerveket (emlő és nemi szervek) alkotó szövetek sejtjeit stimulálják a megfelelő szexuálhormonok, az ellenkező nem hormonjai a növekedésükben gátolják. BEATSON már 1896-ban leírta, hogy emlőrákban szenvedő nőknél a petefészek eltávolítása a tumor regresszióját okozta. Hasonló hatással jár a megfelelő hormon termelésének vagy a tumorsejtek hormonreceptorainak a gátlása is. A szövettani vizsgálatoknál ezért manapság már immunhisztokémiai eljárással meghatározzák a tumorsejtek ösztrogen és progeszteron receptorainak mennyiségét, működőképességét is.

Az egészséges és rákos sejtek közötti minimális biokémiai különbségek kihasználásának egyik módja a prodrug elv kihasználása, vagyis a hatóanyagot inaktív, álcázott formában viszik a szervezetbe, melyből csak a rákos sejtekben, speciális környezet hatására szabadul fel a gyógyszer biológiailag aktív formája (ilyen szerek például a korábban tárgyalt capecitabin, dakarbazin, temozolomid vagy azatio-
prin). Ezt az elvet alkalmazta sikeresen DRUCKREY, amikor egy nem-szteroid ösztrogént, a ma már nem használt dietilstilbösztrolt foszforilezett származékká alakította. A foszforilezett dietilstilbösztrolt 1952-ben vezették be a prosztatatarák kezelésére. Hatása azon alapszik, hogy a rákos prosztata hámsejtekben igen magas a foszfatáz aktivitás, s így a hormonhatású anyag lokálisan szabadul fel más sejtek károsítása nélkül. Ma már azonban a szelektív androgénreceptor gátlószer megjelenésével kiszorult a használatból.



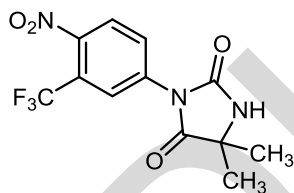
3.23. ábra

3.3.1 Antiandrogének:

3.3.1.1 Tesztoszteron receptor gátlószer

Nilutamid

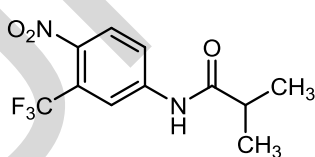
(*Nilutamidum*, Eu. Ph. 8)



Flutamid

(*Flutamidum*, Eu. Ph. 8)

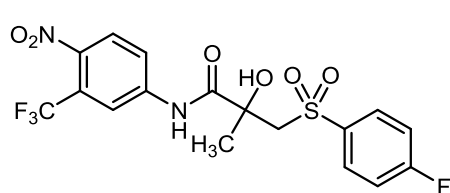
Flutam[®] tableta



Bikalutamid

(*Bicalutamidum*, Eu. Ph. 8)

Bicatlon[®], Capro[®],
Bicalutamide tableta

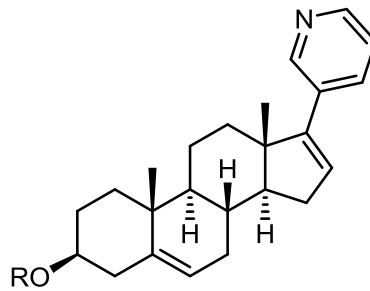


3.24. ábra

Ezek az egyszerű 4-nitro-3-trifluorofenil amidszármazékok erős antiandrogén hatással rendelkeznek: az androgén hormonreceptorok iránti nagy affinitásuknál fogva kompetitíve gátolják a természetes tesztoszteron és dihidrotesztoszteron kötődését. Mivel a prosztata sejtek növekedéséhez szükséges az androgén hormon, ezek a gyógyszerek igen hatékonyan használhatók metasztatizáló prosztatacarcinóma esetén. A vegyületek a májban többféle aktív és inaktív metabolitná alakulnak, amelyek a vesén keresztül távoznak.

3.3.1.2 17 α -Hidroxiláz (CYP17A1) gátlószer

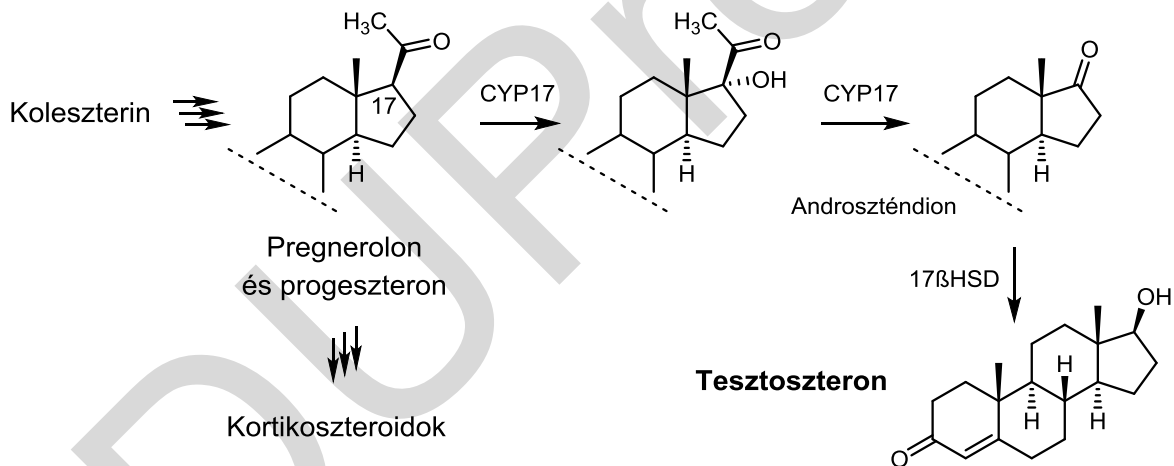
Abirateron acetát
Zytiga[®]



Abirateron R = -H
Abirateron acetát R = -COCH₃

3.25. ábra

Egyes metasztatizáló prosztatacarinómák már nem befolyásolhatók egyszerű hormonelvonással (ún. kasztrációrezisztens prosztata carinóma, CRPC). Kiderült, hogy ezeket a sejteket nemcsak a tesztoszteron maga, hanem annak bioszintetikus prekursorjai is aktiválják. Az abirateron a citokróm családhoz tartozó CYP17A enzim gátlása révén a mellékvesékben is leállítja a tesztoszteron bioszintézisét már a progeszteron illetve pregnerolont követő lépésekben, (3.26. ábra). Ez az enzim két oxidatív lépéssel távolítja el a pregnán vázra jellemző 17 β -acetyl oldalláncot androszténdiont eredményezve, ami a tesztoszteron közvetlen prekursorja.

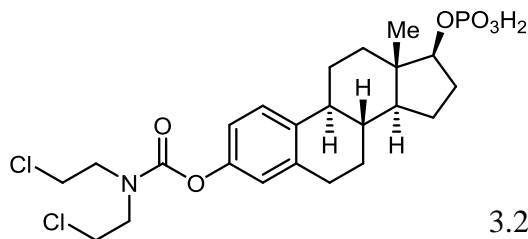


3.26. ábra. A tesztoren bioszintézisének utolsó lépései

3.3.2 Ösztrogének

A régebben használt ösztrogén, tehát antiandrogén hatású (a következőkben tárgyalt tamoxifénhez hasonló szerkezetű) sztilbénzarmazékok, pl. dietilsztilbösztrol mellékhatásaik miatt mára kiszorultak a gyakorlatból.

Esztramusztin-foszfát Na
 (*Natrii estramustini phosphas*)
 Estracyt[®] injekció



3.27. ábra

Az esztramusztin-foszfát eredetileg alkilezőszer hatású antineoplasztikumnak készült, a szteroid részt csak a molekula célzott hatásponthoz juttatására szánták. Később azonban kiderült, hogy a molekula nem alkilezőszerként, hanem ösztrogénként viselkedik. Felhasználási területe kizárólag előrehaladott stádiumú prosztata carcinoma kezelésére korlátozódik.

3.3.3 Antiösztrogének

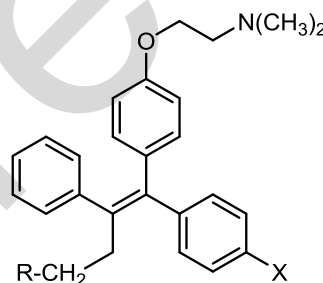
3.3.3.1 Ösztrogén-receptor modulátorok

Tamoxifen
 (*Tamoxifenum*, Eu. Ph. 8)
 Zitazonium[®] tableta

R = -H, X = -H

Toremifen
 (*Toremifenum*)

R = -Cl, X = -H



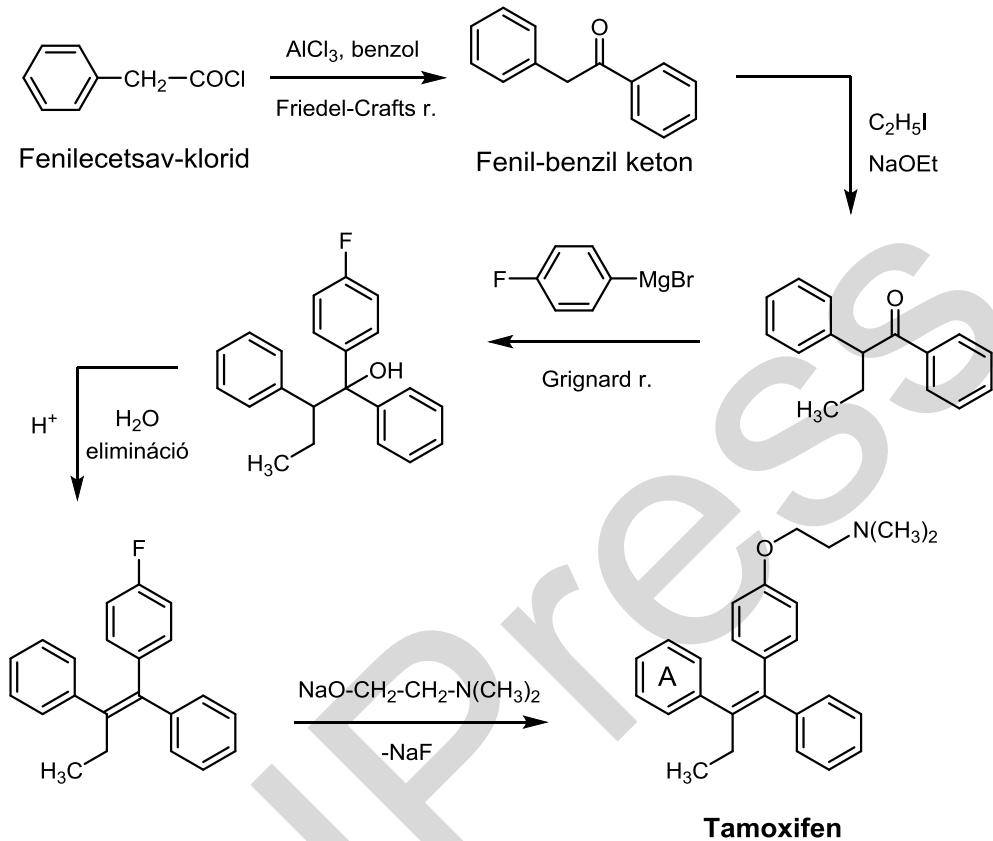
3.28. ábra

A sztilbénszármazékok közé tartozó tamoxifen hatása összetett az ösztrogénreceptorok többféle altípusa miatt. Részben antiösztrogén hatású vegyület: kimutatták, hogy a tamoxifen aromás A gyűrűje ugyanolyan helyen és konformációban rögzítődik a hormonreceptoron, mint az ösztradiol A gyűrűje, viszont a dimetilamino-etil csoport a molekula síkja fölé emelkedve interferál a receptor más részeivel és megátolja a biológiai válaszban. Viszont pozitív ösztrogén hatást is mutat, például csontagonista és serkentőleg hat az endometriumra is, ezért újabban hatástanilag szelektív ösztrogénreceptor modulátornak (SERM) is nevezik. Tulajdonképpen csak prodrug, metabolitja, a 4-hidroxi származék 50-100-szor hatásosabb (3.28. ábra, X = -OH).

A tamoxifent elsősorban posztmenopauzában létrejött emlőkarcinómában alkalmazzák az adjuváns kezelés során általában több évig. Káros mellékhatása a hosszas, több éves adagolásnál kialakulható endometriumrák, valamint trombózisra való hajlamosítás. Újabb származéka az etil helyett klóretil csoportot tartalmazó toremifen,

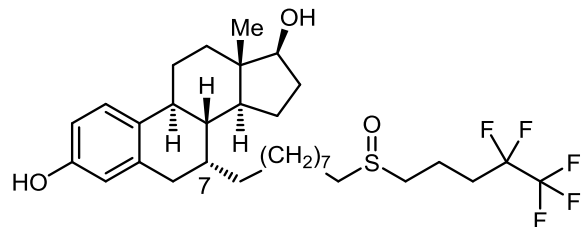
amelynek valamivel kisebbek az endometriumra kifejtett mellékhatásai (viszont nem véd csontritkulás ellen).

Az EGIS gyógyszergyár szintézise a következő ábrán látható. A szintézis során keletkező E- és Z-izomer elegyből szelektív sóképzéssel választják le a Z-izomert.



3.29. ábra. A Tamoxifen szintézise

Fulvestrant
(*Fulvestrantum*)
Faslodex[®] tableta

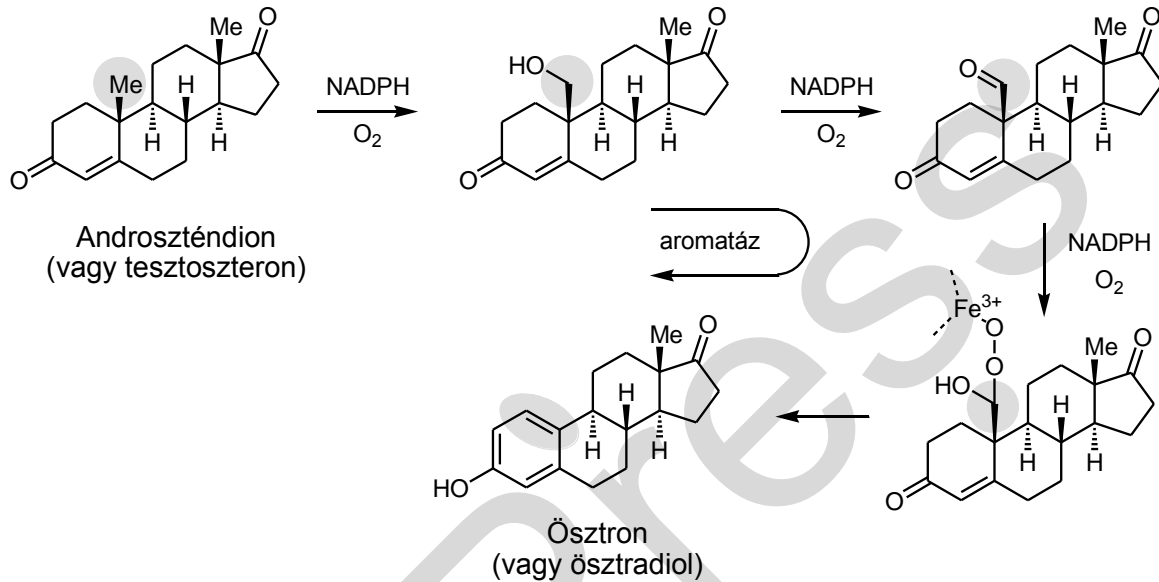


3.30. ábra

A fulvestrant a 7-es helyzetben szubsztituált és így „elrontott” ösztradiol származék, felhasználási területe hasonló a tamoxifenéhez: túlexpresszált ösztrogén-receptor pozitív emlőkarcinoma posztmenopauzális betegeknél alkalmazható.

3.3.3.2 Aromatáz inhibitorok

Említettük már, hogy az emlőkarcinóma és néhány más daganatfésülés növekedését elősegítik az ösztrogén hormonok. A női szervezetben az ösztron illetve ösztradiol az androszténdionból illetve tesztoszteronból képződik az aromatáz enzim hatására, fő forrása a petefészek. Bár a menopauza után a petefészek ösztrogén termelése



3.31. ábra. Az aromatáz enzim szerepe az ösztron bioszintézisében

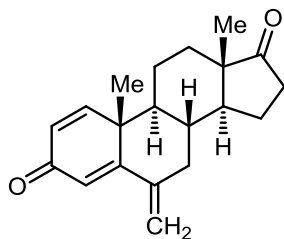
megszűnik, azonban az androgénhormonok máshol történő aromatizációjával valamennyi továbbra is keletkezik. Az aromatáz enzim a citokróm P450 családkhoz tartozik, s még NADPH koenzimet is igényel a működéséhez. A 19-es metilcsoportot több lépcsőben oxidálja és végül eliminálja, miközben a szteroid molekula A gyűrűje aromatizálódik (egy analóg oxidációs folyamatot láthattunk a gombák ergoszterol bioszintézisében is, 55. oldal).

Az aromatáz inhibitorokat leginkább a menopauza utáni hormondependens emlőtumorok adjuváns és évekig tartó utókezelésénél alkalmazzák, főleg áttételes vagy tamoxifenre kevésbé reagáló esetekben és amikor a tumorsejtek rendelkeznek aktív ösztrogén receptorokkal. A vegyületek között vannak szteroid (exemesztán) és nemszteroid típusúak is (anasztrozol, letrozol).

Exemesztán

(*Exemestanium*)

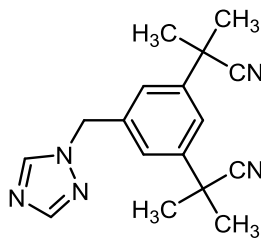
Aromasin[®], Exemin[®]
tabletta



Anasztrozol

(*Anastrozolum*, Eu. Ph. 8)

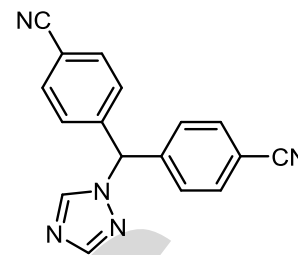
Anabrest[®], Arilla[®],
Anaromat[®] tabletta



Letrozol

(*Letrozolum*, Eu. Ph. 8)

Etruzil[®], Femara[®],
Letrovena[®] tabletta



3.32. ábra

Az előbbi szubsztrátanalóg, az utóbbiak más ponton gátolják a citokróm enzimkomplexet. Mivel az adjuváns kezelés során ezeket a gyógyszereket sokszor évekig kell szedni, a tumorrezisztencia kialakulása miatt célszerű időnként váltani a szteroid és nem-szteroid típusú aromatázgátlókat. Komolyabb mellékhatásuk lehet az időskori csonttriturálás elősegítése, ezért az évekig tartó kezelés során ezt időnként ellenőrizni kell.

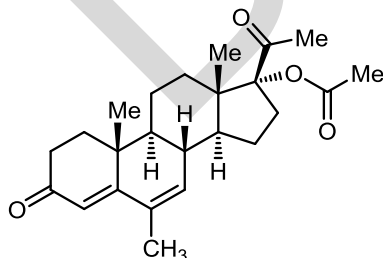
3.3.4 Gesztagének:

Megesztrol-acetát

(*Megestrol acetat*, Eu. Ph. 8)

Megace[®] tabletta, szuszpenzió és
infúzió

Megesin[®] tabletta

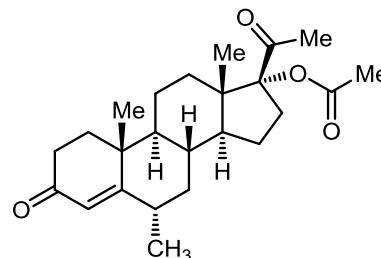


Medroxiprogesztéron-acetát

(*Medroxiprogesteroni acetat*,
Eu. Ph. 8)

Depo Provera[®] injekció,

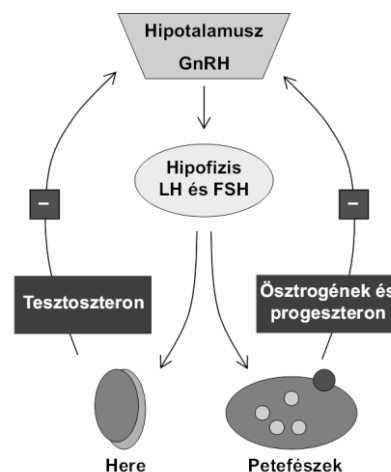
Divina[®], Provera[®] tabletta



3.33. ábra

Mindkét vegyület progeszteron származék. Nem kötődnek az ösztrogénreceptorhoz, a progeszteronreceptor aktiválása pedig egyenesen csökkenti az ösztrogénreceptorok mennyiségét. A 3.34. ábra igen vázlatosan mutatja nemi hormonok hipotalamusz

vezérelte szabályozását. A hipotalamuszban képződő GnRH hatására keletkezik a hipofízisben két peptid-hormon, az FSH (follikulusz stimuláló hormon) és LH (luteinizáló hormon), és ezek stimulálják a gonádokban a megfelelő szteroid hormonok kiválasztását. A keletkezett hormonok a hipotalamuszon keresztüli negatív visszacsatolással állnak be egy fiziológiai egyensúlyi szintre. A megesztrol és hasonló erős progeszteron hatású szarmazékok a visszacsatolás révén csökkentik az FSH és LH hormonok felszabadulását, ami a természetes androgén és ösztrogén hormon termelést is erősen visszafogja.



3.34. ábra. A nemi hormonok visszacsatolós szabályozó rendszere

Felhasználási területük elsősorban az endometrium és az emlő karcinómái. A hatásuk gyakorlatilag azonos, azonban míg a megesztrol-acetát eliminációjának félideje kb. 15-20 óra, addig a medroxiprogesteron-acetáté eléri a 60 órát is. A megesztrol-acetát használható tumort vagy szerzett immunhiányos szindrómát kísérő anorexia kezelésére étvágyfokozó hatása miatt.

Buszerelin

(*Buserelinum*, Eu. Ph. 8)

Suprefact[®] injekció

Goszerelin

(*Goserelinum*, Eu. Ph. 8)

Zoladex[®] Depot implantatum inj.

Leuprorelin

(*Leuprorelinum*, Eu. Ph. 8)

Leuprorelin

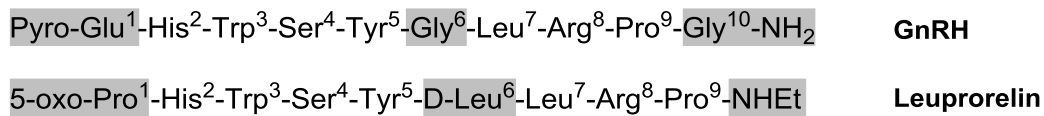
Triptorelin

(*Triptorelinum*)

Decapeptyl[®], Diphereline[®],
Gonapeptyl[®] inj.

Ezek az anyagok nyolc-tíz aminosavból álló peptidek, a természetes GnRH (gonadotropin releasing hormon) analógjai, néhány természetes aminosavat egy másikkal helyettesítettek vagy elhagytak (3.35. ábra). A hipotalamusz GnRH hatására képződik a hipofízisben az FSH és LH, amely stimulálja a gonádokban a megfelelő nemi hormonok kiválasztását. A buszerelin a természetes hormonnál 20-170-szer jobban ösztönzi az FSH és LH felszabadulását. A folyamatos mesterséges stimulálás hatására rövid kezdeti hormonszint növekedés után a nemi hormonok kiválasztása teljesen megszűnik („kémiai kasztrálás”). Férfiaknál a tesztoszteron szint csökkentésére használják prosztatákarcinóma esetén, nőknél premenopauzális emlőtumornál az

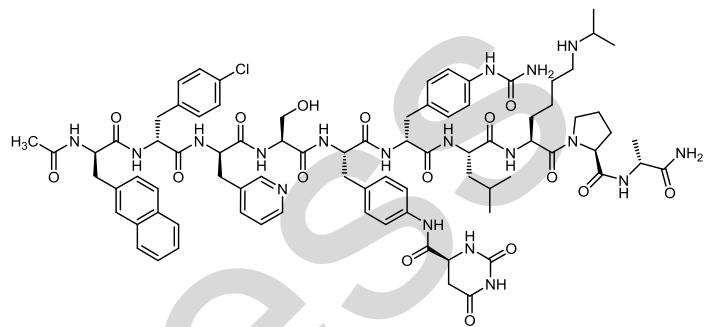
ösztrogénszint csökkentésére. Mellékhatásaik a hormonelvonásnak megfelelőek: reverzibilis sterilitás, impotencia a férfiaknál, klimaxos tünetek (hőhullám, stb.) a nőknél.



3.35. ábra. A természetes GnRH hormon és a leuprorelin összehasonlítása.

Degarelix

Firmagon[®] injekció



3.36. ábra

Pontosan fordított módon működik a degarelix nevű nonapeptid analóg. Ez a molekula még jobban különbözik az eredeti GnRH hormontól, az ábrán láthatjuk, hogy ebben több szokatlan, nem peptidalkotó aminosav is helyet kapott (pl. naftil vagy piridil oldallánccal). Azonnal kötődik az agyalapi mirigy megfelelő receptorához, blokkolja az igazi GnRH kötődését és így blokkolja a további hormonok keletkezését. A tesztoszteron szintézis blokkolására alkalmazzák hormonfüggő prosztatatarák esetén.

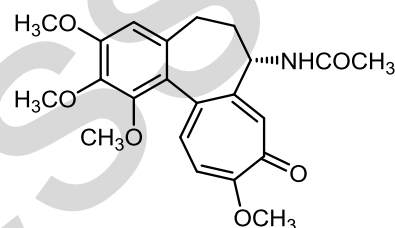
3.4 Komplexképző hatású citotoxikus anyagok

Ezek az anyagok a DNS-sel vagy a sejt egyéb alkotójával másodlagos kémiai kötések révén aránylag stabil komplexeket képeznek, s ezáltal a sejt életfontosságú folyamatait zavarják. Nagy részük már régebben ismert növényi hatóanyag, alkaloid. Nem egy a népi gyógyászatból került át a hivatásos medicinába.

3.4.1 Mikrotubulusokra ható szerek

3.4.1.1 Kolchicin

Már régóta ismertek a sejtosztódást gátló készítmények között növényi eredetű anyagok. Nem egy a népi gyógyászatból került át a hivatásos medicinába. Ilyen az őszi kikerics (*Colchicum autumnale*) fő alkaloidja, a kolchicin. Indikációs területe a csontvelő eredetű mieloid leukémia lenne, de toxicitása miatt erre a célra tartósan nem használható. Manapság a gyógyászatban az akut és krónikus köszvény kezelésére alkalmazzák. Hatása a mikrotubulusok kialakulásának gátlásán alapszik, mint azt majd a taxolnál tárgyaljuk részletesebben.



3.37. ábra

3.4.1.2 Vinka-alkaloidok

Vinblasztin

(*Vinblastini sulfas*, Eu. Ph. 8)

Vinblastin injekció

Vinorelbin

(*Vinorelbini tartras*, Eu. Ph. 8)

Vinorelbin injekció

Vinkrisztin

(*Vincristini sulfas*, Eu. Ph. 8)

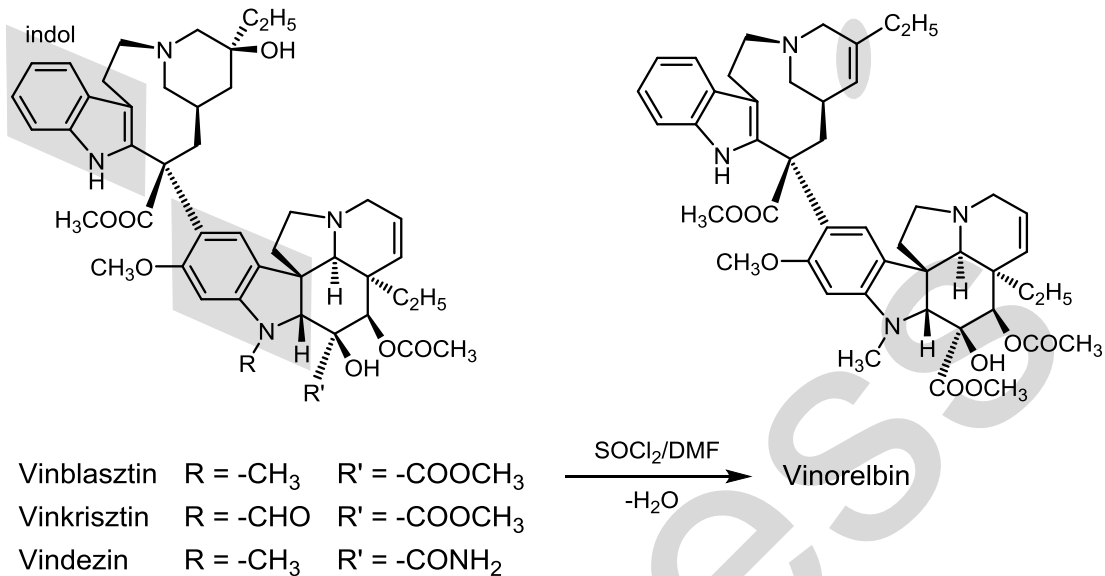
Vincristin injekció

Vindezin

(*Vindesini sulfas* (Eu. Ph. 8)

Az egyes leukémia fajták kezelésére a *Vinca* (avagy *Cataranthus*) *rosea* növény kivonatából származó bisz-indol alkaloidok a kolchicinnél sokkal fontosabbak. A bonyolult felépítésű vinka-alkaloidok két indol gyűrűt tartalmaznak további gyűrűkkel kombinálódva (3.38. ábra). A vinblasztint SVOBODA (1961), a vinkrisztint NEUSS (1962) izolálta. Szerkezetük csak abban különbözik, hogy a vinblasztin N-metil csoportját a vinkrisztinben N-formil csoport helyettesíti. A vinorelbin újabb félszintetikus termék, a vinblasztin anhidro származéka, hasonlóképpen a vindezin is.

A vinkrisztin nagyfokú neurotoxicitással és elenyésző mielotoxicitással rendelkezik, míg a vinblasztinnál ez fordítva van. A vinkrisztin széles körben használatos a gyermekkori leukémiák, neuroblasztómák, a Hodgin és nem-Hodgin-limfóma kezelésében más antineoplasztikumokkal együtt.



3.38. ábra. Vinka-alkaloid származékok

A vinblasztin legfontosabb klinikai alkalmazásai a Hodgin és nem-Hodgin-limfóma, emlőrák, vérképzőszerveket érintő daganatok, valamint bleomicinnel és ciszplatinnal kombinálva a metasztatizáló heredaganatok. A vinorelbine szintén kevésbé toxikus a vinkrisztinnél s metasztatizáló emlő- és bizonyos tüdőcarcinómák ellen használatos. A vindezine javallatai a vinkrisztinéhez hasonlóak, kisebb neuro és nagyobb mielotoxicitással. Az alkaloidok zömében a májban metabolizálódnak és az epén keresztül ürülnek ki. Hatásuk a mikrotubulusok kialakulásának gátlásán alapszik, mint azt a taxánok után tárgyaljuk részletesebben.

3.4.1.3 Taxánok

Egyes tiszafafélék citotoxikus hatását már a 60-as években kimutatták, az igazi áttörés azonban csak azután következett be, hogy WALL és WANI 1971-ben publikálta a hatóanyag, a *Taxus brevifolia* (amerikai vagy kaliforniai tiszafa) kérgéből izolált bonyolult tetraciklikus diterpén alkaloid, a taxol, más néven paklitaxel szerkezetét. 1978-ban kezdődtek a komolyabb átfogó vizsgálatok és 1992-ben engedélyezte az FDA a felhasználást. A taxánokat a petefészek és emlőrák egyik legjelentősebb ellenszerének tekintik.

A fakéregben a hatóanyag rendkívül alacsony mennyiségben fordul elő (0.01%), Csak az USA éves szükségletéhez kb. 250 tonna fakérget kellett volna feldolgozni, ami egész erdőségek kiirtásával járna. A tiszafa ráadásul az egyik leglassabban növekvő fafajta. Természetesen ez az út nem járható. Alternatív eljárásként az Európában honos tiszafa (*Taxus baccata*) tűleveleiből nyerték ki a hatóanyagot (deacetilbakkatin III), amely aztán szintetikusán néhány lépésben továbbalakítható. Az ezredfordulón azonban Németországban kifejlesztették a fermentációval történő előállítását is egy speciális növényi sejtvonal szuszpenziós szövettényeztetének felhasználásával.

Paklitaxel

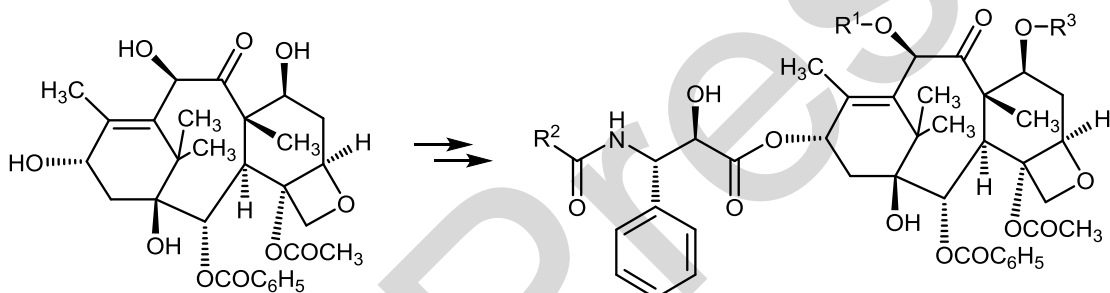
(*Paclitaxelum*, Eu. Ph. 8)
Paclitaxel, Abraxane[®]
infúzió

Docetaxel trihidrát

(*Docetaxelum tri-*
hydricum, Eu. Ph. 8)
Taxotere, Docetaxel,
Camitotic[®] infúzió

Cabazitaxel

(*Cabazitaxelum*)
Jevtana[®] infúzió



Deacetilbakkatin-III

Paklitaxel $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}-$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5-$, $R^3 = -\text{H}$

Docetaxel $R^1, R^3 = -\text{H}$, $R^2 = (\text{CH}_3)_3\text{CO}-$

Cabazitaxel $R^1, R^3 = -\text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_3\text{CO}-$

3.39. ábra. A terápiában alkalmazott taxánok szerkezete

Az oldallánc eltávolítása hatásvesztéssel jár és nagyobb a funkcionális jelentősége, mint a taxángyűrű változtatásának. A paklitaxel és docetaxel klinikai jelentősége gyakorlatilag azonos. A docetaxel azonban kisebb adagokban hatásos a petefészek-, emlő-, tüdő-, nyak-, fej- és urogenitális tumorokban. A 2010-ben engedélyezett cabazitaxelt elsősorban kasztrációrezisztens prosztatata karcinóma esetén alkalmazzák.

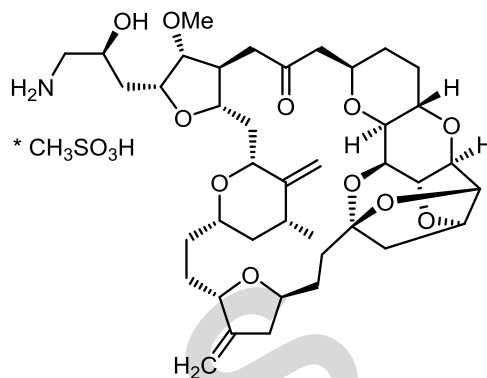
A taxánszármazékok hiperallergiás tüneteket és folyadékretenciót is okozhatnak, ezt megfelelő antihisztamin és szteroid adagolással lehet megelőzni. A paklitaxel albuminhoz kötött és injekciózható nanorészecske formátumú kiszerelését *Abraxane*[®] néven forgalmazzák. Ezzel sikerült segíteni a paklitaxel rossz oldékonyságából fakadó problémákon és kb. 50%-al nagyobb dózisokban adható, egyúttal kisebb a

hiperallergiás reakció veszélye. A taxánok a májban metabolizálódnak (hidroxilálás), és az epébe választódnak ki.

3.4.1.4 Eribulin

Eribulin mezilát
Halaven[®] injekció

A *Halichondria okadai* nevű tengeri szivacsból izolálta HIRATA és UEMURA 1986-ban a halikondrin nevű bonyolult szerkezetű poliéter makrolidot. Ennek jóval kisebb, egyszerűsített szintetikus változata az *eribulin*, amely Halaven[®] néven 2010 óta van forgalomban metasztatikus emlőrák ellen. Főleg azoknál alkalmazzák, akiket korábban már kezeltek valamilyen antibiotikummal vagy taxán származékkal.



3.40. ábra. Eribulin mezilát

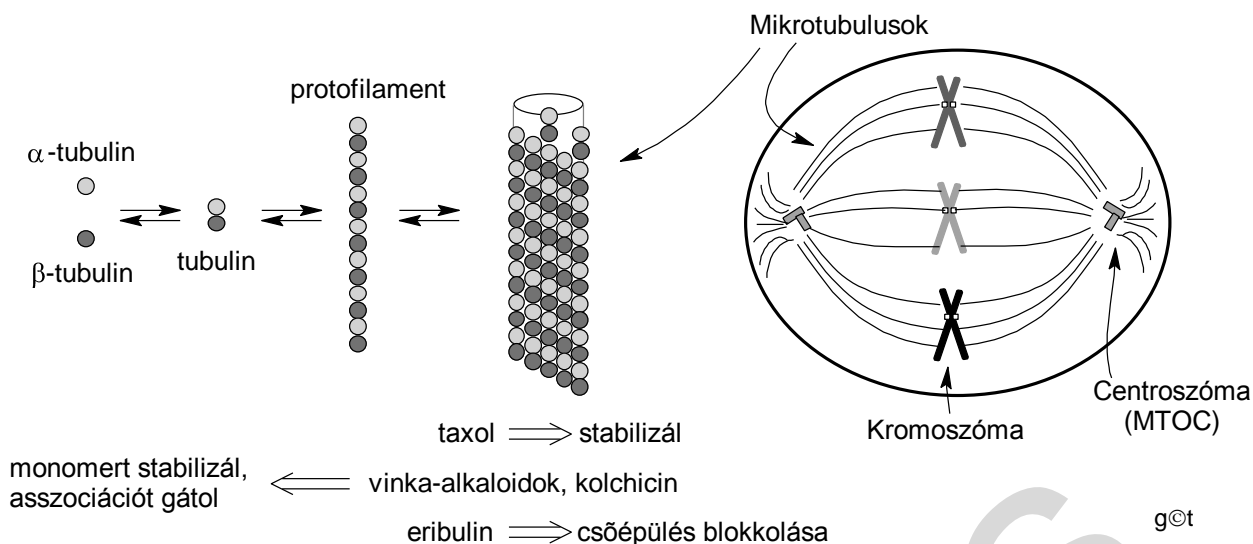
Mellékhatásai közül a neutropénia és szívritmus zavarok említendők.

3.4.1.5 Egyéb tubulin gátlószerek

A *maytanzin* nevű anzamakrolidot 1972-ben izolálták KUPCHAN és munkatársai a *Maytenus serrata* nevű etiópai cserjéből. Szerkezetileg igen hasonlóak hozzá a HIGASHIDA és munkatársai által felfedezett, egy *Nocardia* baktériumtörzs által termelt ansamitocin család tagjai. A maytanzin több tumorsejt vonal ellen mutat erős citotoxikus aktivitást, a tubulin polimerizációját gátolja. A korai kísérleteket azonban az erős mellékhatások miatt a humán II fázisban le kellett állítani. A molekula mab-alapú immunkonjugátuma (283. oldal) viszont ígéretesnek bizonyult.

3.4.1.6 A mikrotubulusgátlás hatásmechanizmusa

A csőszerű mikrotubulusokat a mitózis során két prekursor monomer fehérjéből, az α -tubulinból és a β -tubulinból dinamikusan keletkező és lebomló csőformájú asszociációs komplex, polimer alkotja. A taxánok a β -tubulinhoz kötődve stabilizálják a mikrotubulusokat s ezáltal megakasztják a mitózist. Hatásmódjuk tulajdonképpen a kolchicinnak és a vinka-alkaloidokénak a fordítottja, ezek ugyanis a tubulinok asszociációját gátolják meg. Az eribulin a növekvő mikrotubulusok végéhez kötődve gátolja a mitózist, amely végül a tumorsejtek apoptózisához vezet.

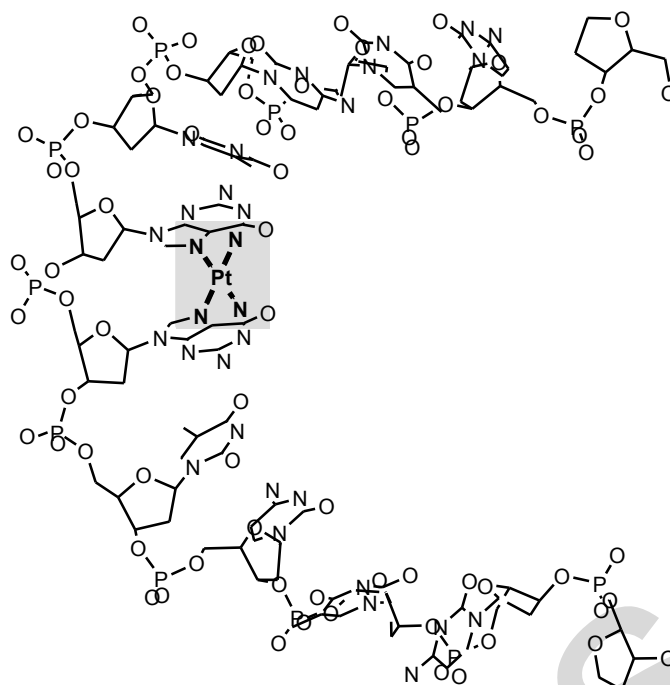


3.41. ábra. A mikrotubulusok felépülése és a gátlószerek hatásmódjai

3.4.2 DNS komplexképzők

3.4.2.1 Platinakomplexek

A platinavegyületek citosztatikus hatását ROSENBERG és munkatársai (1965) véletlenül fedezték fel, amikor platinaelektrodok közötti elektromos erőterben tanulmányozták az *E. coli* baktériumok szaporodását. Megállapították, hogy a bizonyos áramerősség felett a táptalajban keletkező diammin-diklór-platina komplex gátló hatást fejtett ki a baktériumok szaporodására. A továbbiakban az is kiderült, hogy azok az amminkomplexek (ammónia ligandumot tartalmazó komplex ionok) aktívak biológiailag, amelyekben legalább két *cisz*-térállású halogén (többnyire klór) van a nemesfémhez (platina, ródiom, ruténium) kötve sík négyzetes koordinációban. Ezek a vegyületek koordinációs keresztkötések kialakításával fejtik ki hatásukat. Olyan N-atomok között alakíthatnak ki keresztkötéseket, amelyek egymástól 0,27-0,28 nm (2,7-2,8 Å) között vannak, s amelyek nincsenek egymással hidrogén-híd kötéssel kapcsolatban (3.42. ábra). Ez létrejöhet vagy az azonos DNS láncon belüli két szomszédos guanin 7-es nitrogénjei között, vagy a két lánc nem szemben levő guaninjai között (ez utóbbi eset akkor kedvezményezett, ha a DNS láncok a replikációs folyamat miatt éppen szétválóban vannak.) Ezzel olyan konformációs torzulás jön létre, amely lehetetlenné teszi a DNS replikációját és a repair mechanizmus működését.

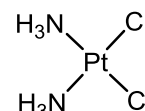


3.42. ábra. A DNS két szomszédos guanin egysége részvételével kialakult platinakomplex. Az áttekinthetőség miatt csak az egyik DNS lánc van ábrázolva

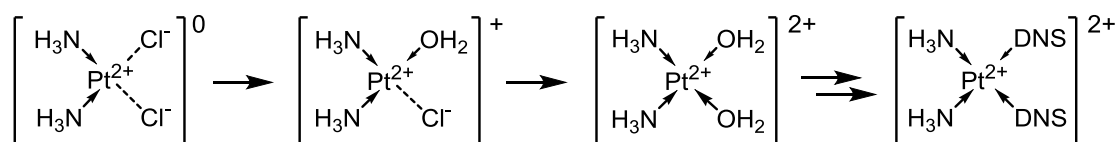
Ciszplatin

(*Cisplatinum*, Eu. Ph. 8)

Ciszplatin oldat infúzióhoz



Ez az első, klinikailag alkalmazott és ma is leghatásosabb platinavegyület. Mivel összességében egy neutrális komplex ion, így könnyen belép a sejtekbe, ahol az alacsonyabb klorid ion koncentráció következtében a klorid ionok disszociálhatnak és helyükre semleges vízmolekulák léphetnek be. Az így már pozitív töltést nyert ún. akvokomplex passzív diffúzióval többé már nem képes az intracelluláris környezetet elhagyni és reakcióba lép a környező nukleofil csoportokkal, így a DNS bázisainak nitrogénatomjaival is:



3.43. ábra. A ciszplatin lépcsőzetes ligandumcseréi

Az idő előtti akvokomplex kialakulás visszaszorítása végett az infúziós oldat készítéséhez mindig fiziológias NaCl oldatot kell használni.

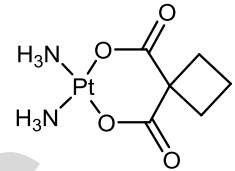
A legfontosabb indikációs területet a petefészek-, hólyag-, here-, fej- és nyakdaganatok jelentik. A ciszplatint kombinációs terápiában rendszerint bleomicinnel, adriamicinnel, vinblasztinnal vagy gemcitabinnal együtt alkalmazzák.

A ciszplatin mellékhatásai közül a vesekárosítás és erős emetogén hatás jelentős, halláskárosítást is leírtak. A vesekárosodást nagymennyiségű folyadékbevitellel lehet elkerülni.

Karboplatin

(*Carboplatinum*, Eu. Ph. 8)

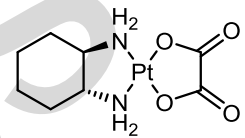
Bopacatin[®], Cycloplatin[®] oldat infúzióhoz



Oxaliplatin

(*Oxaliplatinum*, Eu. Ph. 8)

Oxaliplatin oldat infúzióhoz

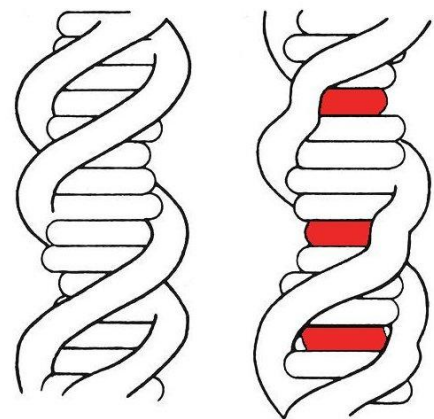


A karboplatin kevésbé reaktív és hatásos Pt(II)-származék, mint a ciszplatin, ugyanis a ciklobután-dikarbonsav leválása és az ezt követően hidratált platina komplex intermedier kialakulása lassabban megy végbe, mint a ciszplatin esetében. Biológiai hatása megegyezik a ciszplatinéval. Alkalmazása elsősorban petefészek és kis-sejtes tüdőrák kezelésében terjedt el. Jóval kevesebb mellékhatással rendelkezik.

Az újabb oxaliplatint 5-fluoruracillal és leukovorinnal kombinálva előrehaladott kolorektális rák esetén alkalmazzák.

3.4.2.2 DNS interkalátorok

Interkalációnak azt a folyamatot nevezzük, amikor egy lapos, általában kondenzált aromás gyűrűket tartalmazó molekula a DNS purin- és pirimidinbázisaival párhuzamosan, azok közé beékelődik. Ezáltal a DNS térszerkezete lokálisan eltorzul. Ez a folyamat több DNS-en ható antibiotikumra és alkaloidra is jellemző (aktinomicin, ellipticin, mitoxantron, stb.). A torzult szerkezet megakadályozza a topozomeráz-I enzim működését, ezáltal a DNS replikációját vagy az átírási folyamatot.



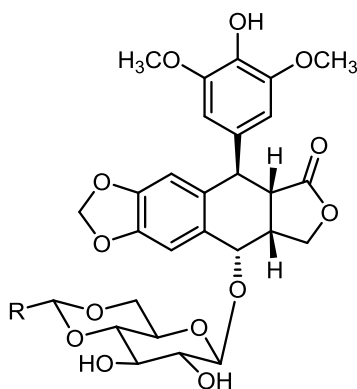
3.44. ábra. Interkaláció a DNS bázispárjai közé

Etopozid

(*Etoposidum*, Eu. Ph. 8)

Etoposide infúzió

A *Podophyllum peltatum* (rucatalp) erősen toxikus kivonatát régebben a népi gyógyászatban féregűzőszerként és szemölcs eltávolítására használták, hatóanyagai a podofillotoxinok. Az ezekből kifejlesztett félszintetikus, sejt szaporodást gátló anyagok az etopozid és tenipozid.



Etopozid R = -CH₃

Tenipozid R =

3.45. ábra

Tüdőkarcinóma, Hodgkin-kór, hólyag- és gyomorrák, agydaganatok, stb. kezelésére alkalmasak. Újabban megállapították, hogy a topoizomeráz (31. oldal) gátló hatást még sem interkaláció útján fejtik ki, hanem az enzimhez kötődve annak aktivitását nyitott állapotban felfüggesztik, így az nem tudja a már nyitott DNS láncot újra zárni. Ezáltal DNS lánc törések jönnek létre.

Irinotekan HCl

(*Ironotecani hydrochloridum*)

Irinotecan infúzió

Topotekan HCl

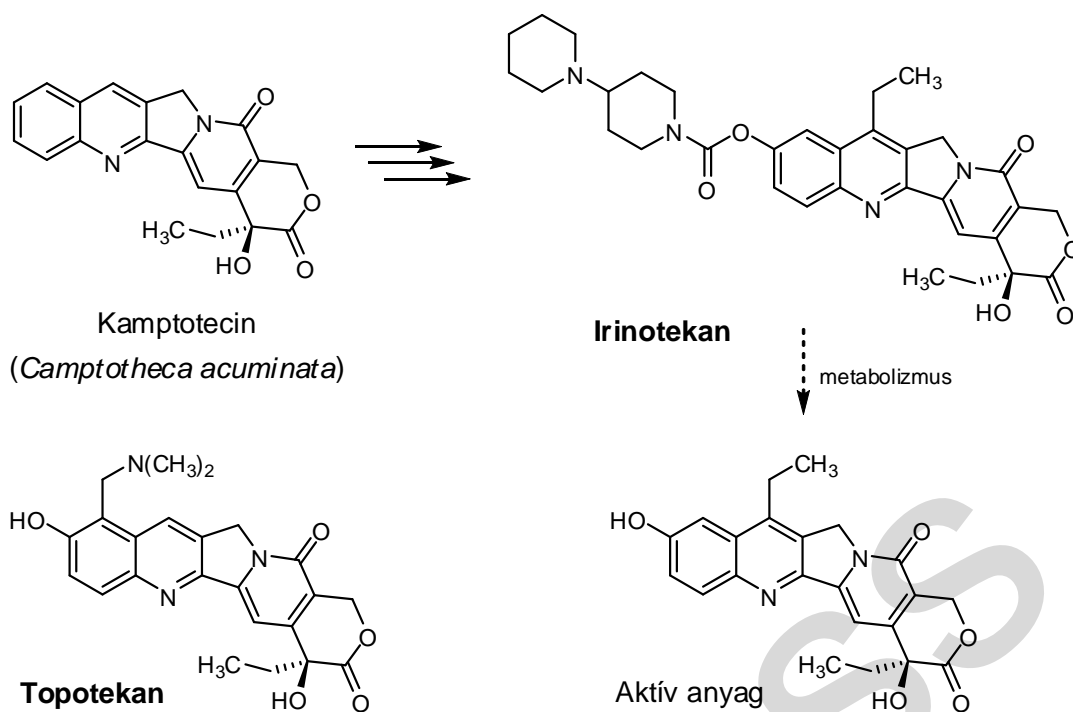
(*Topotecani hydrochloridum*)

Hycamtin[®] infúzió

A Kínában őshonos *Camptotheca acuminata* fa kivonatának tumorelles hatása már az 1950-es évek óta ismert. Az aktív hatóanyag a fának főleg a barkájában előforduló kamptotecin nevű alkaloid. A több évtizedes fejlesztés vezetett végül két szintetikusan módosított származékhoz, az irinotekánhoz és topotekánhoz, amelyek a 90-es évek végén kerültek forgalomba. Az irinotekánból a szervezetben egy specifikus észteráz hatására képződik a hidroxicsoprotot tartalmazó aktív származék (3.46. ábra).

A közel planáris, lapos molekula beékelődik a DNS-be és eltorzítja annak térszerkezetét, akadályozván a topoizomeráz enzim működését.

A topotekánt főleg kissejtes tüdőkarcinóma, valamint metasztázisos petefészekkarcinóma kezelésében találták hatásosnak. Az irinotekán hasonló hozzá, fő indikációs területe azonban a kolorektális karcinómák kezelése, ekkor 5-fluoruracillal vagy oxaliplatinnal kombinálják.



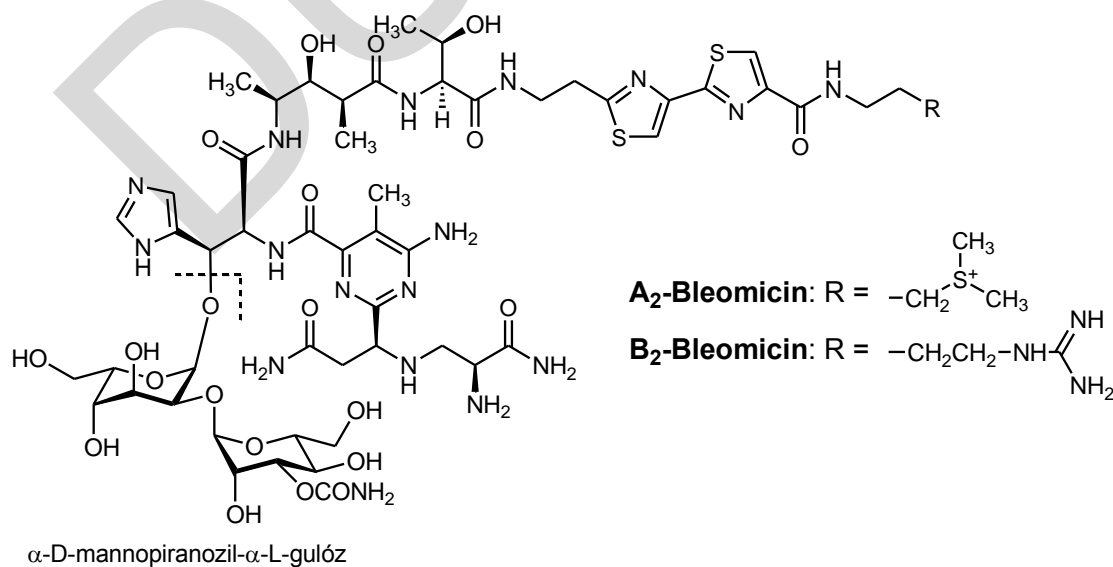
3.46. ábra. A topotekán és ironotekán szerkezete és metabolikus aktiválódása

Bleomicin

(*Bleomycini sulfas*, Eu. Ph. 8)

Bleomycin injekció

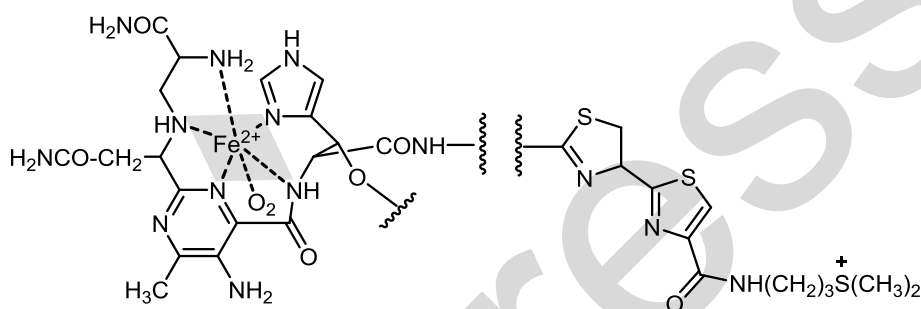
H. UMEZAWA és munkatársai 1966-ban fedezték fel a *Streptomyces verticillus* által termelt citosztatikus hatású peptid családot. A kereskedelmi forgalomban levő készítmény főleg az A₂ komponenst tartalmazza. A bleomicin egyes fémionokkal



3.47. ábra

igen könnyen képez komplexet, a természetből is rézkomplexe formájában izolálják, de forgalomba már a fémmentes termék kerül.

A bleomicin citosztatikus hatása is fémkomplex képző hatásával függ össze. Mint a következő ábrán is látszik, hogy az imidazol- és a pirimidinyűrű valamint még néhány megfelelő térhelyzetben levő közeli nitrogén tetraédes dipiramis térállásban komplexálni tud egy vas(II) iont. A hatodik pozíciót egy oxigénatom foglalhatja el hasonlóan, amint az a hemoglobinban is történik. Az egész molekula a planáris tiazol gyűrűk által interkalálódni, rögzülni tud a DNS-ben. A vas-oxigén kelát hidroxid vagy szuperoxid gyök leadásával elbomlik, ezek a nagy reaktivitású gyökök pedig a közelben levő DNS láncot elhasítják.

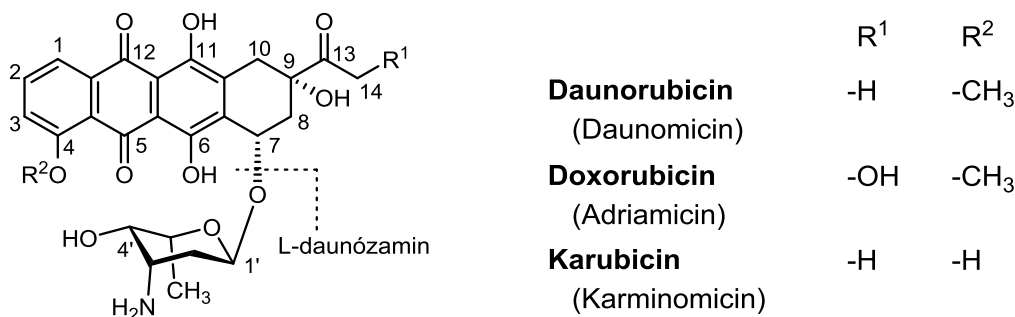


3.48. ábra. Az A₂-bleomicin Fe²⁺ - O₂ kelátja

A bleomicint elsősorban limfómák, here-, fej-, nyak-, nyelőcső, stb. tumorok kezelésére alkalmazzák. Mellékhatásai közül legsúlyosabb a tüdő károsítása (tüdőfibróma), ezért pneumoniaszerű tünetek esetén a kezelést meg kell szakítani.

Antraciklin-glikozid antibiotikumok

Ebbe a csoportba olyan tumorellenes antibiotikumok tartoznak, melyekben az antraciklinon felépítésű aglikont egy amino-dezoxi cukor glikozilezi. A konjugált kromofort tartalmazó aromás kinon aglikon miatt színük vörös. A daunorubicint (daunomicint) a *Streptomyces peucetius* kultúrájából a Farmitalia kutatói, CASSINELLI és OREZZI 1963-ban izolálták, tőlük függetlenül a Rhone-Poulenc kutatói is megtalálták és rubidomicinnek nevezték el. A fenti törzs egyik mutánsa pedig a doxorubicint (adriamicin) szolgáltatja. A karubicint (karminomicin) BRAZHIKOVA és munkatársai (1973) nyerték ki az *Actinomadura carminata* fermentlevéből. E három antibiotikum a C-14 és C-4 atomokon különbözik, mindegyikük szénhidrát komponense az L-daunózamin (3-amino-2,3,6-tridezoxi-L-lixo-hexopiranoz).



3.49. ábra. A természetes antraciklin-glikozid antibiotikumok

A daunorubicint termelő törzs eredetileg sokkal jobb hatásfokkal, gazdaságosabban állította elő ezt az antibiotikumot, mint a doxorubicint bioszintetizáló mikroorganizmus. Ez utóbbi klinikai alkalmazhatósága viszont jóval kedvezőbb, ezért régebben kémiaiailag alakították a daunorubicinnak doxorubicinná. Ma már genetikailag módosított törzssel állítják elő a doxorubicint.

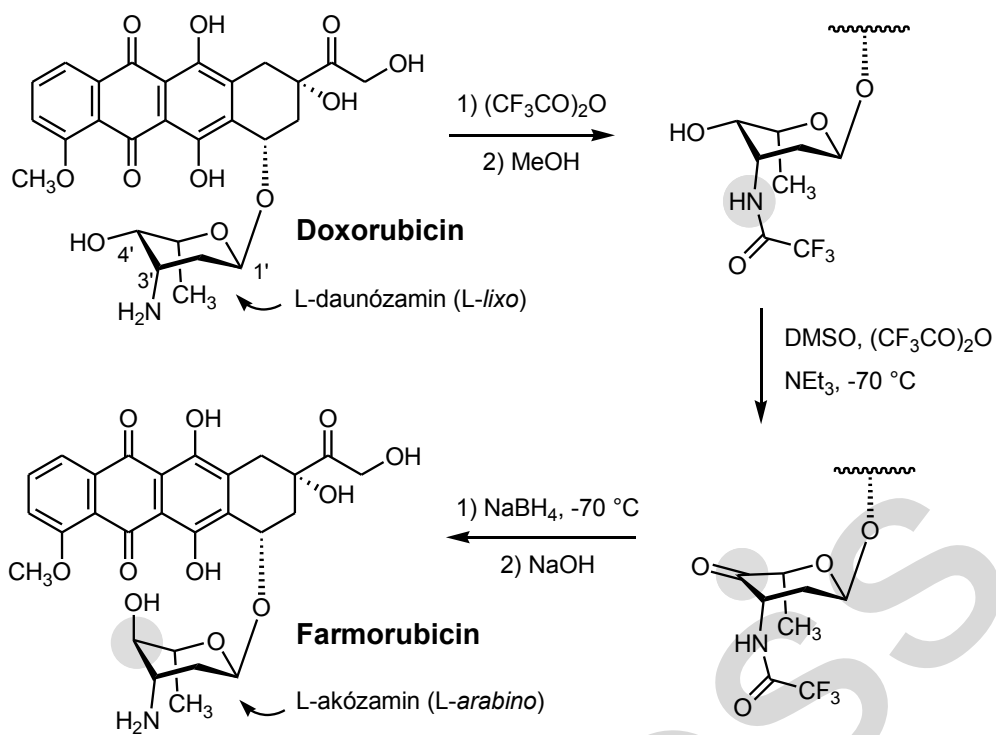
A jelentős tumorelleses hatású természetes antraciklin-glikozid antibiotikumok legnagyobb hátránya a nem reverzibilis és kumulatív kardiotoxicitás. Ez ösztönözte az alacsonyabb kardiotoxicitással rendelkező származékok kidolgozását.

Félszintetikus módosítások:

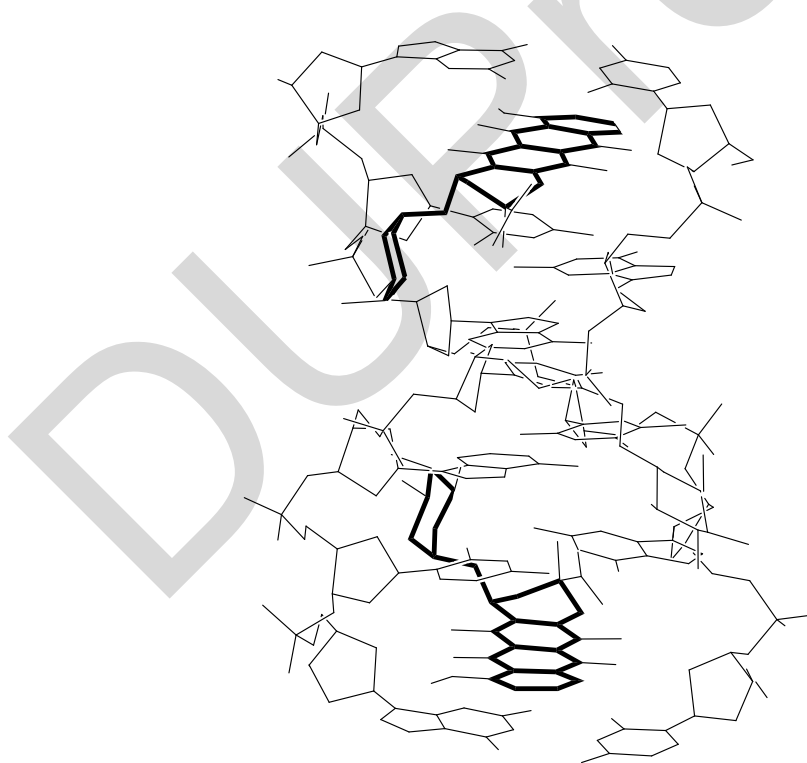
A hatás-szerkezet összefüggések szerint az antibiotikum cukorkomponense, az L-daunozamin nagyban felelős a farmakodinámiás tulajdonságokért, ezért ezt az L- és D-sorba tartozó konfigurációs izomerekkel kísérelték meg módosítani. Közülük az L-akózámmal készült 4'-epi-doxorubicin (farmorubicin) bizonyult a legkedvezőbb hatásúnak. A 4'-hidroxi csoport konfigurációjának inverzióját oxidációs-redukciós úton végzik (3.50. ábra).

Hatásmód

Az antraciklin antibiotikumok daganatgátló hatásukat a DNS-hez kötődve fejtik ki. Az antibiotikum cukorkomponensének aminocsoportja révén ionos és H-híd kötésekkel fixálódik a DNS cukorfoszfát gerincéhez, míg a hidrofób, csaknem teljesen planáris aglikon a purin- és pirimidinbázisok közé párhuzamosan lapjával beékelődik, interkalálódik (3.51. ábra). Ezáltal megakadályozza a DNS-szálak replikációjában közreműködő enzimek működését.



3.50. ábra. A farmorubicin előállítása doxorubicinből



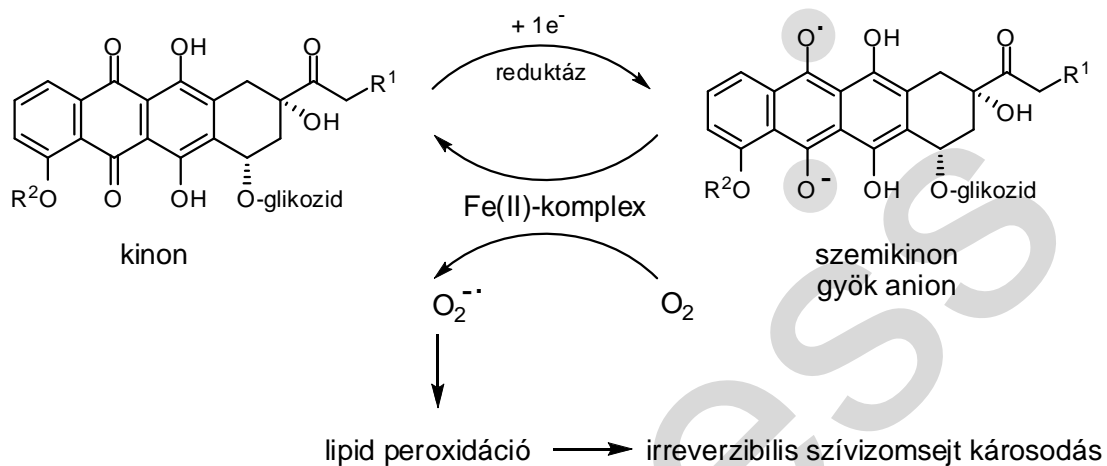
3.51. ábra. A DNS bázisok közé interkalálódott lapos daunomicin molekula

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Daunorubicin HCl (Daunomicin) <i>Daunorubicini hydrochloridum</i> (Eu. Ph. 8) Daunoblastina [®] injekció		Hematológiai tumorokban hatásos, főleg akut mieloid és limfoid leukémiák esetén alkalmazzzák. Kaposi szarkóma. Kardiotoxikus.
Doxorubicin HCl (Eu. Ph. 8) <i>Doxorubicini hydrochloridum</i> Caelyx [®] , Doxorubicin, Myocet [®] injekció infúzióhoz		Malignus limfómák, szolid daganatok (emlő-, tüdő-, petefészek karcinómák) és egyes leukémiák kezelésére alkalmazzzák. A daunorubicinnál hatásosabb. Kardiotoxikus.
Epirubicin HCl (Epidoxorubicin) <i>Epirubicini hydrochloridum</i> (Eu. Ph. 8) Epirubicin [®] , Episindan [®] injekció Farmorubicin [®] injekció/infúzió		Hasonló a doxorubicinhez, de terápiásan kedvezőbb, kisebb kardiotoxicitás.
Idarubicin-hidroklorid (4-Demetoxi-daunorubicin) <i>Idarubicini hydrochloridum</i> Zavedos [®] injekció, kapszula		Felnőttkori akut mieloid leukémia, emlőkarcinoma esetén javallt. Orálisan is használható vegyület enyhébb kardiotoxicitással.

3.4. táblázat. A gyógyászatban alkalmazott antraciklin-glikozid antibiotikumok

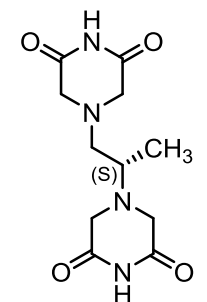
Toxicitás

Az antibiotikum kardiotoxicitása az aglikon kinon funkciójának egyelektronos, reverzibilis redukciójával függ össze. Ebben a folyamatban először egy szemikinon gyök anion képződik, ez képes a molekuláris oxigénből szuperoxid iont képezni. Ehhez a lépéshez viszont Fe(II) jelenléte is szükséges, a szemikinon ezzel komplexet



3.53. ábra. Az antrakinon rész okozta oxidatív stressz mechanizmusa

képez. A vas $Fe(II)/Fe(III)$ formában részt vesz a körfolyamatban. A folyamat minden részletében nem ismert, végeredményként azonban a keletkező reaktív speciesek a szívizomsejteket irreverzibilisen károsítják. A folyamatot „oxidatív stressznek” is hívják, mivel lokálisan nincs jelen olyan anyag, amely befoghatná a reaktív gyököket és meggátolná a károsító hatást. Jelentősen visszaszorítható viszont a károsodás a dexrazoxán (*Cardioxane*[®]) előzetes adagolásával. A dexrazoxán a komplex-kémiából jól ismert EDTA (etiléndiamin-tetraecetsav) ciklikus származéka, amely a szívizomzatba jutva aktív aciklikus származékká alakul, s megkötve a vasat, meggátolja az antraciklon szemikinon vaskomplexének kialakulását és ezzel a szuperoxid gyök anionok képződését. Ezáltal kevésbé áll fenn a veszélye a többciklusú kezelés során a kumulatív adagok okozta toxicitásnak.



Dexrazoxán
(*Cardioxane*[®])

3.52. ábra

A doxorubicin szövet- és kardiotoxicitását nanotechnológiai megoldással sikerült csökkenteni. A liposzómába (*Myocet*) vagy pegilált liposzómába (*Caelyx*) ágyazott gyógyszer gyorsabban és nagyobb koncentrációban szállítódik a tumorszövetekbe. A *Caelyx* esetén a pegilálás (198 old.) kivédi a fagociták reakcióját a liposzómákkal szemben.

Metabolizmus

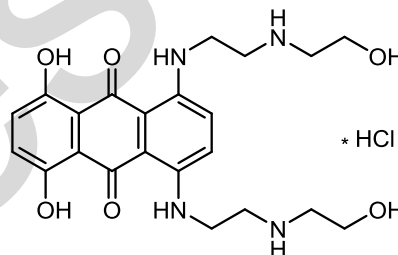
A májban mindhárom természetes antibiotikum a 13-dihidro-származékká redukálódik, ezek az idarubicin-származék kivételével kevésbé aktívak az anyavegyületnél. További metabolizmusuk teljesen inaktív aglikon-származékokat eredményez, amelyek az epén és a vastagbélen át hagyják el a szervezetet.

A doxorubicin és farmorubicin szerkezete mindössze a C-4' konfigurációjában különbözik. Az előbbiben a cisz C-4' hidroxi- és C-3' aminocsoport között hidrogénhíd alakul ki, csökken a lipofilitás és részben emiatt is a glükuronid származék képződése. A farmorubicin esetében viszont fokozottabb a glükuronid képzés, ezzel párhuzamosan a vesén keresztüli kiválasztódás, illetően módon gyorsabb az elimináció és alacsonyabb a vegyület toxicitása.

Mitoxantron

(*Mitoxantroni hydrochloridum*, Eu. Ph. 8)

Onkotrone[®] injekció



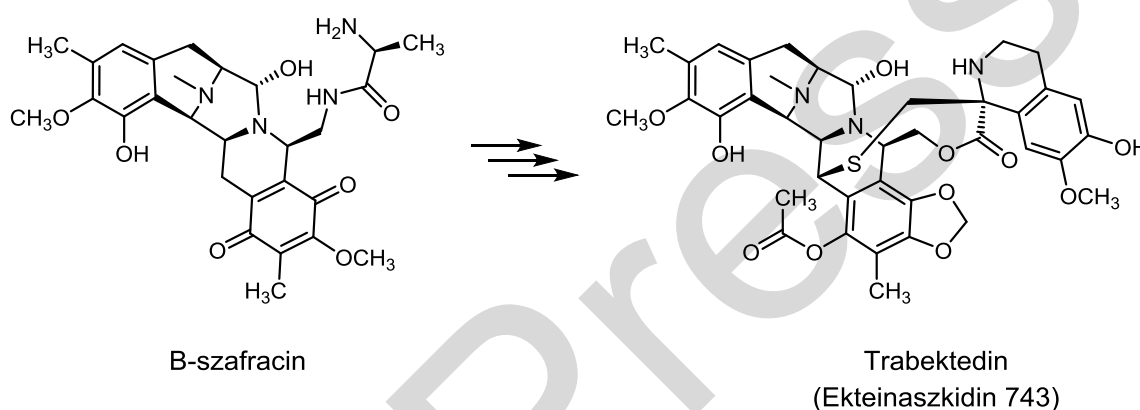
A mitoxantron a természetes antraciklin antibiotikumokhoz hasonló, a 70-es években szintetizált kondenzált aromás vegyület, hatásmódja szerint közel áll az előbbiekhöz: planáris antrakinon váza révén szintén interkalálódik a DNS-be és akadályozza a topoizomeráz működését, lánctörést is okoz, bár ennek részletes mechanizmusa nem tisztázott. Emlő-, máj- és petefészek karcinomáknál és felnőttkori akut leukémiák ellen használják. Szintén kardiotoxikus vegyület, bár kevésbé, mint az antraciklinek: többnyire reverzibilis EKG elváltozásokat, szívritmuszavarokat okozhat. A kinoidális kromofór jellege miatt színes, kék színű anyag, a vizeletet kékes-zöldre színezi. Egyéb hatásai miatt alkalmazzák a szklerózis multiplex kezelésében is. Mellékhatásai közül a vérképzőrendszer szupressziója a legjelentősebb (leukopenia, trombocitopenia)

Szénhidrátokkal szubsztituált, szintén három lineárisan kondenzált aromás gyűrűt tartalmaz a *mitramicin* nevű antibiotikum, nálunk jelenleg nincs forgalomban. E molekula is DNS interkaláció útján hat.

Trabektedin

Yondolis[®]

1969-ben az NCI kutatói az *Ecteinascidia turbinata* nevű tengeri zsákállatban egy tumorellenes anyagot mutattak ki, amit tulajdonképpen egy szimbióta mikroorganizmus termel. Az igen bonyolult, több más gyűrűbe ültetett három tetrahydroizokinolin vázat tartalmazó hatóanyagot csak évekkel később sikerült izolálni és a szerkezetét meghatározni (RINEHART, 1984). Mivel a zsákállat igen kis mennyiségben tartalmazta a hatóanyagot, a kísérletek számára szükséges anyag előállításához próbálkoztak teljes szintézissel is. Ma iparilag félszintézissel állítják elő egy *Pseudomonas fluorescens* törzs által termelt B-szafracin nevű antibiotikumból.



3.54. ábra

A trabektedin szintén a DNS-hez kötődik, de nem a bázispárok közé interkalálódik, hanem a kettős DNS spirál csavarmenetei közé simul be. A hatásmódja összetett, több irányú, különféle transzkripció faktorok működésével, DNS-hez kötődő fehérjékkel és a repair mechanizmussal interferál.

A trabektedin olyan, előrehaladott lágyrész szarkómában szenvedő betegek számára javasolt, akiknél egyéb gyógyszerek (pl. az antraciklinek és ifoszfamid) nem hatnak. Mellékhatásai közül a vérképzőrendszer szupressziója a legjelentősebb (neutropenia, trombocitopenia), valamint gyakran anorexia, hányinger jelentkezhet.

3.5 Antitestek, immunkonjugátumok, specifikus szignál-transzfer inhibitorok

Mint már korábban is említettük, a daganatok kemoterápiájának legfrissebb és igen reménykeltő új ága az ún. célzott kemoterápia (*targeted chemotherapy*). Ezt a tumorképződés mögött rejlő biokémiai folyamatoknak a rohamléptekben történő mind jobb megismerése tette lehetővé. A célzott kemoterápia során olyan biokémiai folyamatokat, jellegzetes fehérjéket támadunk, amelyek vagy specifikusak a tumorsejtekre, vagy erősen túlexpresszáltak (túlszabályozottak) a normál sejtekhez képest. Ezért ezek az anyagok tumorspecifikusak és kevesebb toxikus mellékhatással (vagy másféle mellékhatással) rendelkeznek. Hatásuk azon alapszik, hogy:

- a megfelelő enzimek vagy receptorok vagy ligandjaik gátlásával blokkolják a sejten belüli jelátvitelt s ez előbb-utóbb a tumorsejtek apoptózisához vezet;
- hordozói lehetnek különféle citotoxikus anyagoknak.

Jelenleg a következő típusú szelektív támadáspontú anyagok használtak a humán terápiában:

- Monoklonális antitestek – a sejtek felszínén levő specifikus receptorfehérjéket vagy ezek szubsztrátjait blokkolják vagy citotoxikus anyagok hordozójául használhatók;
- Tirozinkináz enzim inhibitorok – közvetlenül gátolják a sejten belüli jelátvitelt;

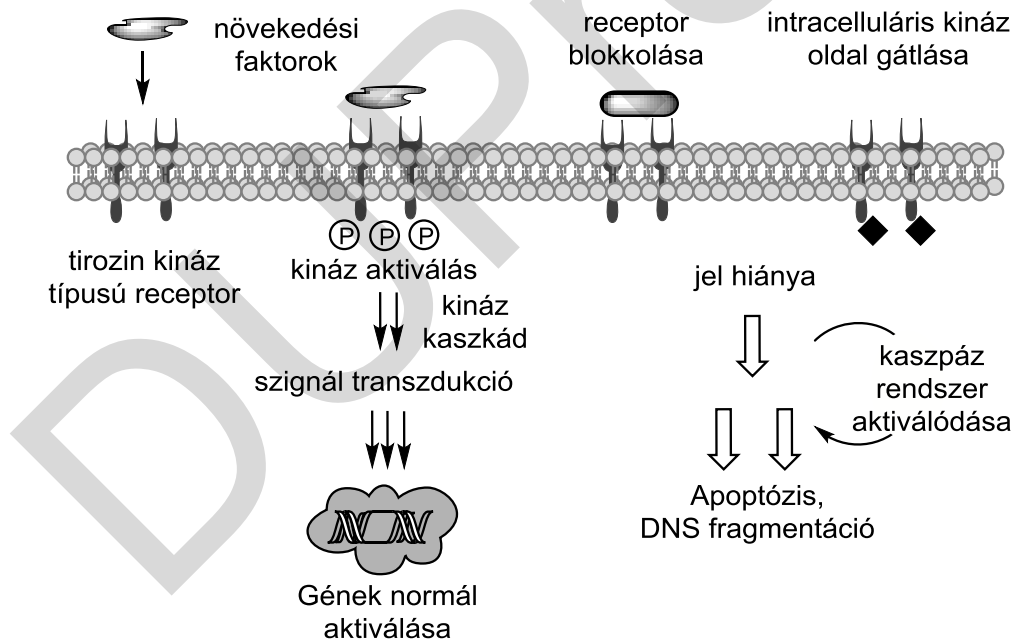
Ennek a területnek a részletes ismertetése túlmutat e jegyzet keretein. A továbbiakban ezért csak néhány példát ismertetünk az egyes területekből, hogy a hatóanyagok működési módját megvilágítsuk. Több más módszer is fejlesztési, kísérleti stádiumban van – ez a terület napjainkban robbanásszerűen fejlődik.

3.5.1 Tirozinkináz enzim működésének gátlása

A sejtek bonyolult jelátviteli rendszerének fontos elemei a különféle tirozinkináz enzimek és ezek kaszkádjai. A működésüket kétféle módon gátolhatjuk közvetlenül. Ha a kináz enzim közvetlenül kapcsolódik egy transzmembrán (sejtmembránba ágyazott) receptorhoz, akkor a receptor blokkolása a kináz működését is blokkolja. Gátolható azonban a kináz működése egy kismolekulájú gátlószerrel is (3.55. ábra).

A harmadik lehetőség a közvetett gátlás, amikor magát a mediátoranyagot semlegesítjük, mielőtt az még a receptorhoz eljutna (VEGF gátlás, 279. oldal)

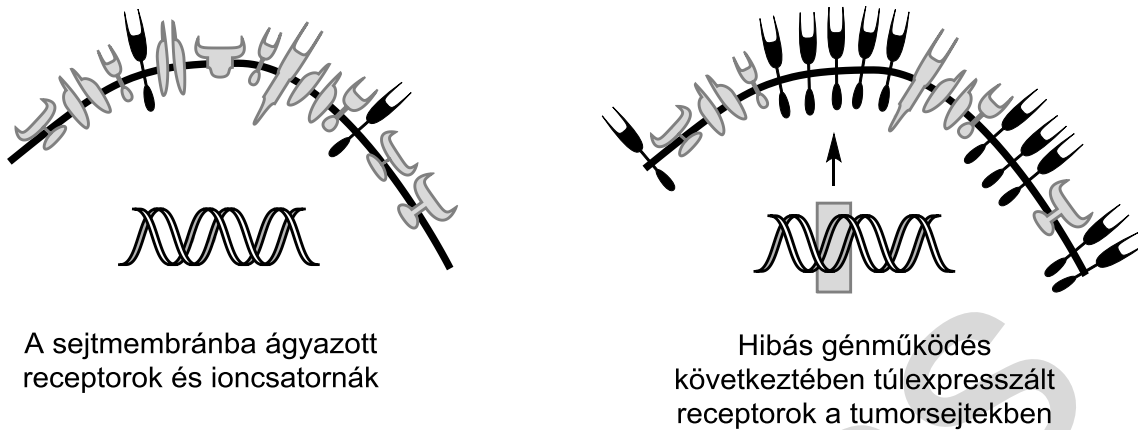
Az újabb és egyre szelektívebb terápiában igen jelentős az a felismerés, hogy egyes tumorsejtek működése erősen függ bizonyos fehérjéktől illetve receptoroktól, amelyek bizonyos gének amplifikációja, túlexpresszállása miatt nagy mennyiségben termelődnek vagy bizonyos gének hibája miatt nem megfelelően működnek. Ezek általában a sejtmembránba ágyazott növekedési faktor receptorok (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), amelyeknek a sejten belüli része tirozinkináz aktivitással is rendelkezik. A tirozinkinázoknak központi szerepe van a sejtműködés szabályozásában, az extracelluláris faktoroknak a sejten belüli jelátvitelhez való kapcsolásában. Aktiválásukkor a sejten belüli jelátviteli folyamat következő fehérjéjének a foszforilációjával egy olyan kaskádöt indítanak be, amely végül bizonyos gének expresszállásával a sejtet osztódásra készíti. E receptorok blokkolásával a sejt szaporodása megáll, sőt bonyolult áttételes folyamatok révén akár a sejt apoptózisához is vezethet:



3.55. ábra. Az EGFR receptorok normális működésének vázolata és gátlásuk két lehetősége

Mint az ábrán is látható, gátolhatjuk vagy a receptor oldalt, a ligandum kötődését, vagy az intracelluláris oldalon a kináz jellegű működést.

Igen jelentős volt az a további felismerés, hogy a tumorsejtek egy részében a hibás génműködés következtében egy bizonyos EGFR receptor mennyisége sokszorosára lehet a normálisnak, ezért a sejt folyamatos, erős ösztönzést kap a proliferációra:

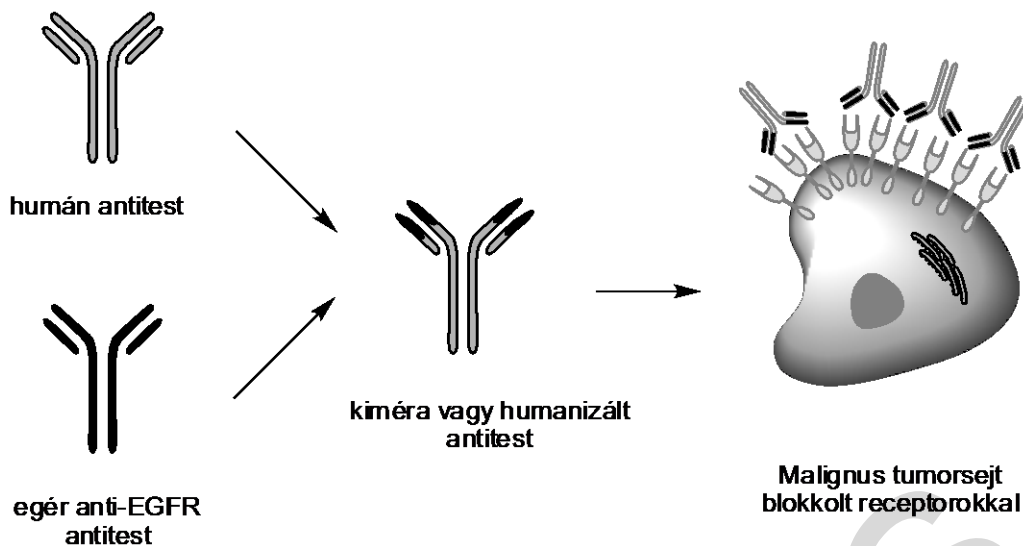


3.56. ábra

3.5.1.1 Monoklonális antitestek

A túlexpresszált receptorok hatástalanítására nagyon alkalmasak a receptorfehérje ellen létrehozott antitestek, amelyek a receptorokkal kombinálódnak s az így kialakuló blokkolás bonyolult áttételes jelátviteli folyamatok révén a tumorsejt apoptózisához és líziséhez vezethet.

E speciális antitestek mibenlétének és előállításának részletes ismertetése nem e tárgy feladata. Röviden és nagyon leegyszerűsítve azonban a következőkről van szó. Az egér szervezete a belejuttatott izolált humán receptorfehérje ellen antitesteket termel. Ha az egérsejtekkel termeltetett antitestet közvetlenül alkalmaznák emberben, akkor a szervezet immunológiai védőrendszere az idegen egér fehérjét felismervén hatástalanítaná azt. Ezért megfelelő géntechnikával úgynevezett kiméra antitesteket állítanak elő: az antitestek (amelyek két hosszabb és két rövidebb, diszulfid hidakkal összekapcsolt és összesen kb. 900 aminosav alkotta fehérjeláncból állnak) változó része, amely a kötődésért felelős, egérből származik, míg az állandó rész emberből ered (3.57. ábra). Az ún. kiméra antitest kb. 30%-a származik az egérből, a humanizált antitestekben az egér domén aránya már csak kb. 10%. Ez jelentősen csökkenti annak esélyét, hogy az emberi szervezet antitesteket állítson elő a terápiás antitestek ellen. Ezek az anyagok egyúttal azonos sejtvonalból származnak, ezért is hívják őket monoklonális antitesteknek (MAB), e biológiai gyógyszerek nevének a végződése is jellemzően „mab” (pl. rituximab). A MAB alapú gyógyszereket a legutóbbi években már egyéb területeken is használnak, például bizonyos autoimmun



3.57. ábra. A humanizált receptorspecifikus antitestek működése

betegségek esetén (Crohn-betegség), szövettranszplantáció esetén a kilökődés veszélyének csökkentésére, stb.

Sajnos fehérjejellegükből következőleg ezeknek a gyógyszereknek is vannak mellékhatásai, bár ezek okai nyilván mások, mint a klasszikus citotoxikus szereké. Influenzaszerű láz, hidegrázás, fejfájás, vérnyomásesés, csalánkiütés, émelygés, stb. jelentkezik az infúzió során a betegek jelentős részénél.

A tumorterápiában jelenleg használt monoklonális antitest alapú gyógyszereket a 3.5. táblázat tartalmazza. Az alábbiakban néhányat közülük pár mondatban is leírunk a jobb megértés végett.

Trasztuzumab

Az emlőrák esetek kb. 20-30%-ában a tumorsejtek szokatlanul magas mennyiségű her2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) vagy másik nevén erbB2 receptorfehérjét tartalmaznak. Az erbB illetve her transzmembrán receptorfehérjék minden sejt felszínén jelen vannak, azonban a malignus sejtekben mennyisége a gén amplifikáció és túlexpresszió miatt a normálisnak sokszorosa. Gyakorlati jelentősége főleg a her2 pozitív emlőkarcinómák esetén van, mivel minél nagyobb a receptorok száma, annál erősebb a malignus sejt proliferációja.

A trasztuzumab géntechnológiával előállított humanizált egér anti her2 ellenanyag. Igen gyorsan és erősen kötődik a her2 receptorokhoz, amely egyrészt ezáltal blokkolódik, másrészt ezután a szervezet saját immunrendszere végez a tumorsejttel.

Név	Alkalmazás, hatás
Trasztuzumab Herceptin [®] por infúzióhoz	her2 (erbB2) receptor pozitív emlőkarcinóma
Rituximab Mabhtera [®] infúzió	CD20 receptor pozitív antitest Non- Hodgin limfóma (NHL), krónikus limfoid leukémia (CLL)
Alemtuzumab Mabcampath [®] infúzió	CD52 receptor pozitív CLL
Cetuximab Erbitux [®] infúzió	ErbB típusú EGFR receptor túlexpresszált kolorektális rák
Panitumumab Vectibix [®] infúzió	KRAS mutációt hordozó EGFR receptor túlexpresszált kolorektális rák
Ofatumumab Arzerra [®] infúzió	Más szerekre (pl. fludarabin) ellenálló CLL
Ramucirumab Cyramza [®] infúzió	VEGRF2 receptorra ható angiogenezis gátló szolid tumorok esetén
Ipilimumab Yervoy [®] infúzió	Immunrendszer aktiváló előrehaladott melanóma esetén
Pembrolizumab Keytruda [®] infúzió	Immunrendszer aktiváló előrehaladott melanóma esetén.

3.5. táblázat. A tumorterápiában használt monoklonális antitestek

Kombinált terápiban (paclitaxel) kb. 50%-os teljes vagy részleges remissziót lehet elérni vele. A molekula metabolizációjáról, további sorsáról még nincs sok információ. A mellékhatások közül a kardiotoxicitás a legkomolyabb, főleg ha előzőleg már antraciklin antibiotikumokat kapott a beteg.

Rituximab és alemtuzumab

A rituximab rekombináns DNS technológiával előállított monoklonális kiméra anti-CD20 antitest, amely specifikusan B-sejtes non-Hodgin limfóma ellen használható.

A B-limfocita sejtekből kialakult non-Hodgin malignus limfóma sejtek felületén nagy mennyiségben található egy bizonyos CD20 receptor. A kifejezetten e receptor-fehérje ellen létrehozott antitestek a CD20 receptorokkal kombinálódnak s az így kialakuló blokkolás bonyolult áttételes jelátviteli folyamatok révén a limfómasejt apoptózisához és líziséhez vezet. Az alemtuzumab pedig olyan krónikus limfoid leukémia ellen hatásos, ahol a CD52 receptorfehérje expresszált.

Ramicirumab

A ramicirunab a VEGFR2 receptort blokkolja. Ez a receptor a felelős a vaszkularizációért, a tumort behálózó erek keletkezéséért. Erről bővebben a 3.5.1.3 fejezetben lesz szó.

Ipilimumab és pembrolizumab

Mindkét anyag az immunrendszer működését segíti elő és előrehaladott melanóma kezelésére alkalmazzák. Az ipilimumab az ún. PD1 receptorra és jelzőrendszerre hat és a programozott sejthalált segíti elő. A pembrolizumab inaktiválja a CTLA-4 nevű fehérjét, amely az immunrendszer leszabályozásáért felelős. Az inaktiválás így aktiválja a citotoxikus T-limfocitákat, amelyek elpusztítják a tumorsejteket.

Fehérjetermészetükből adódóan az összes MAB típusú hatóanyagnál fennáll a hirtelen fellépő komoly allergia, esetleg anafilaxiás sokk veszélye, ezért az allergiás sokk kivédéséhez szükséges gyógyszereknek mindig készenlétben kell állniuk.

3.5.1.2 Kismolekulájú kináz inhibitorok

Az utóbbi néhány évben gombamódra szaporodnak a kismolekulájú specifikus kináz inhibitorok (jellemzően “nib” végződésű generikus nevekkel). A kináz enzimek gátlásának lényegét egy iskolapélda, a Bcr-Abl kináz és az egyik első gátlószer, az imatinib ismertetésén keresztül mutatjuk be.

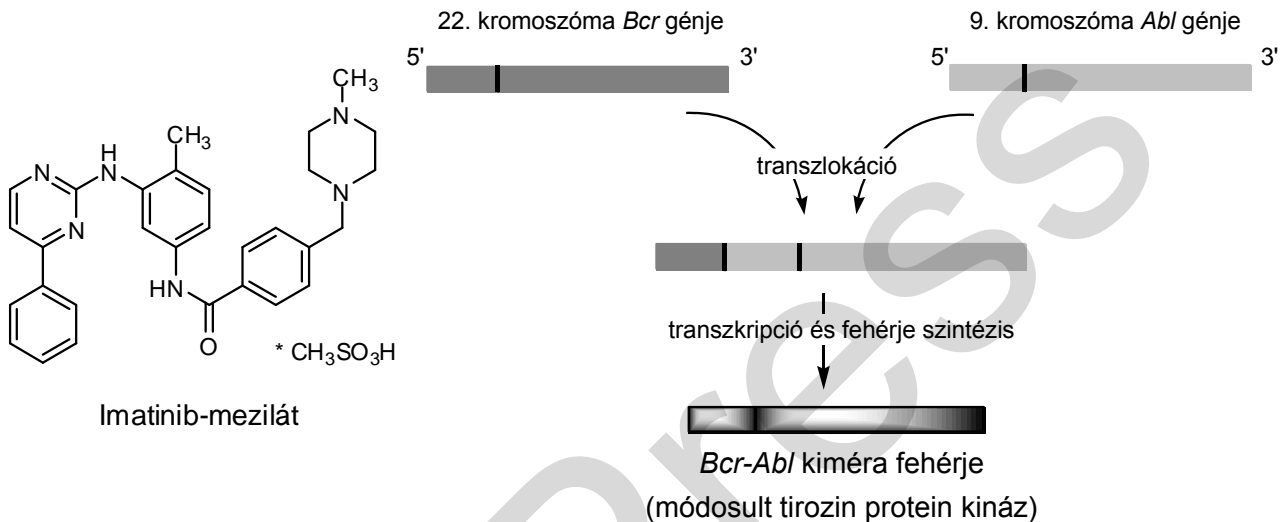
Imatinib mezilát

(Imatinibum mesylas)

Glivec[®] (Gleevec[®]) kapszula

Az imatinib forradalmian új, pontosan célzott kismolekulájú szer a krónikus mieloid leukémia (CML) és a gasztrointesztinális kötőszöveti tumorok (GIST) ellen. Két

philadelphiai kutató, NOWELL és HUNGERFORD 1960-ban mutatta ki, hogy az e betegségben szenvedőknél a tumorsejtekben hiányzik egy darab a 22-es kromoszómából, az ún. *Bcr* génből (ezt az abnormálisan rövid és a CML-re jellemző kromoszómát azóta is Philadelphia-kromoszómának hívják). 13 évvel később ROWLEY és munkatársai pedig rájöttek, hogy a hiányzó darab a 9. kromoszóma *Abl* génjéhez kapcsolódva megtalálható (gén transzlokáció). A tumorsejtben ennek a vegyes génnek megfelelő fehérje is szintetizálódik.



3.58. ábra. Az imatinib szerkezete és a Bcr-Abl hibás tirozinkináz kialakulása

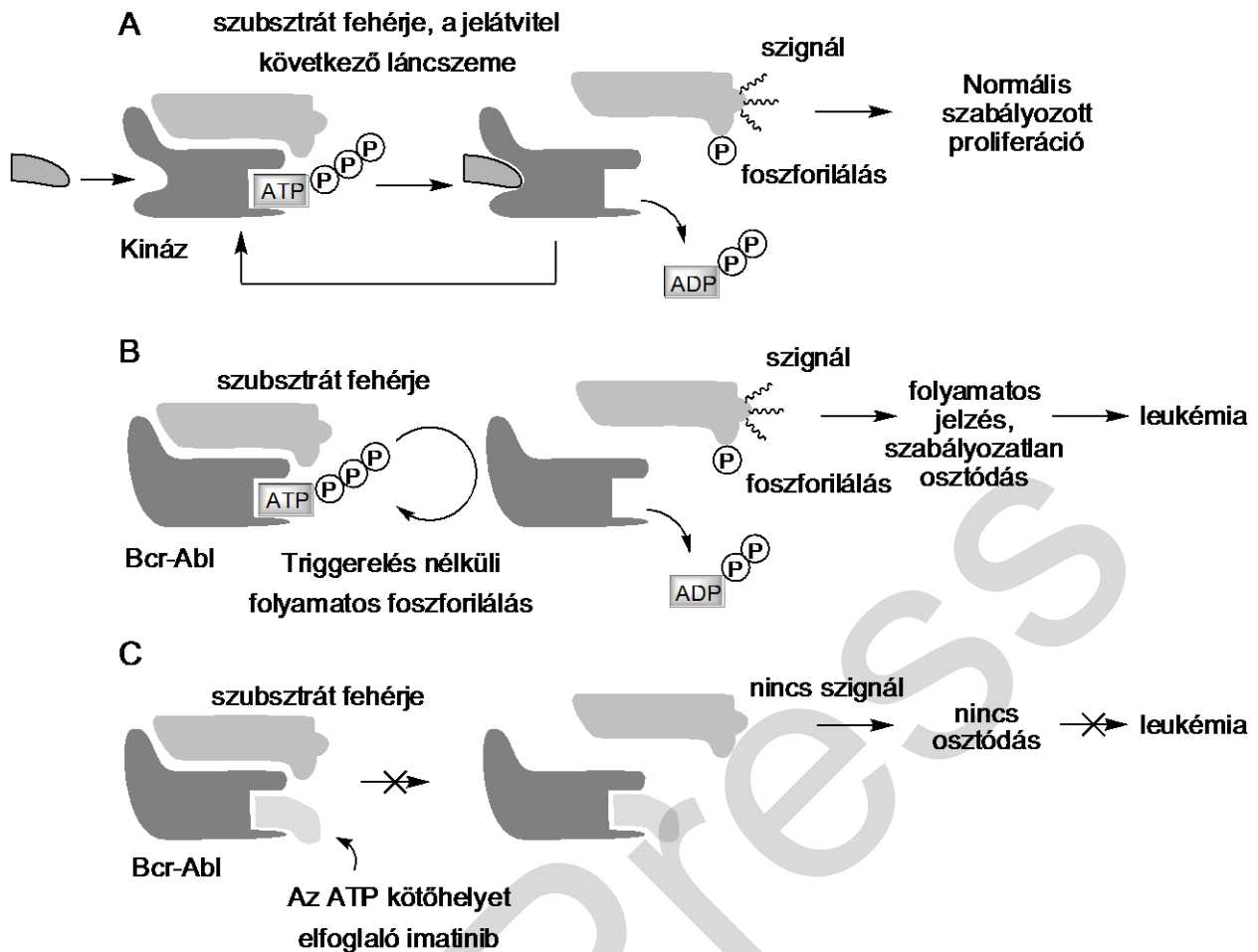
Az *Abl* gén eredetileg egy tirozinkináz enzimet kódolt. A mutációval létrejött kiméra protein azonban a véletlen szeszélye folytán egy olyan működőképes kináz enzim, amely állandóan bekapcsolt állapotban van és folyamatos, az apoptózis kikapcsolása miatt leállíthatatlan szaporodásra serkenti a csontvelőben a vérképző sejteket ().

Emiatt a fehérvérsejtek száma a normálisnak akár 25-szörösére is emelkedhet

Miután a leukémia e válfájának egyértelműen sikerült beazonosítani a biokémiai okát és a hibás enzim molekula szerkezete is ismert lett, a 90-es évek közepére a Novartis kutatóinak sikerült az imatinibet (*Glivec*[®]) kifejleszteni, amely a Bcr-Abl molekula ATP kötőhelyére kapcsolódva *in vitro* és *in vivo* is meggátolja a szubsztrát fehérje foszforilálását és a szignál kaszkád beindulását.

Felhasználás:

Az imatinib a Philadelphia-kromoszóma pozitív krónikus mieloid leukémia kezelésére javallt, főleg, ha valamilyen ok miatt nem lehetséges a csontvelő átültetés. Igen jó eredményeket érnek el vele az eddig csak sebészileg kezelhető GIST esetén is.



3.59. ábra. **A:** A tirozinkináz külső faktor általi normális aktiválása; **B:** A Bcr-Abl kináz folyamatos abnormális aktiváló hatása; **C:** A Bcr-Abl ATP kötéshelyének blokkolása imatinibbal

Egyéb kismolekulájú gátlók

Az imatinibet követően a legutóbbi néhány évben sok olyan anyagot fejlesztettek ki, amelyek specifikusan gátolnak egy vagy néhány túlexpresszált és/vagy mutálódott tirozin- vagy szerinkináz enzimet. Ezek tehát csak egy vagy néhány tumorfeleség kezelésére alkalmasak, azonban a számuk szinte hónapról-hónapra nő. A 3.6. táblázatban látható több, kémiai szerkezetük alapján változatos heterogyűrűs, általában jellemzően „hosszú” molekulájú, már engedélyezett és forgalomba került ilyen gyógyszer. Ezek közül a sunitinibnek, regorafenibnek, sorafenibnek és pazopanibnak több célpontja is van (ún. multikináz inhibitor). Az utóbbi máj- és vesesejtes karcinómákban, az előbbi áttételes vesesejtes karcinóma és GIST esetére alkalmas, azonban mindkettő gátolja még VEGF receptorokat is, vagyis a vaszkularizációért felelős endotél sejtek szaporodását. Ezekről alább lesz részletesen szó.

Everolimusz Afinitor®

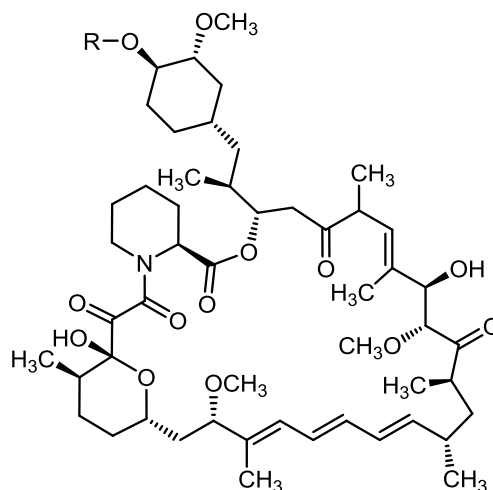
SEHGAL és VEZINA 1975-ben izolált és karakterizált egy Húsvét-szigeten talált *Streptomyces hygroscopicus* fajból egy erős gombaellenes antibiotikumot, amelyet a sziget polinéz nevééről rapamicinnek neveztek el. A szokatlan makrolid gyűrűben egy nitrogén atom is van, így egyúttal makrolaktámnak is tekinthető. Hamarosan kiderült, hogy a vegyület jelentős immunszuppresszív és rákellenes hatással is rendelkezik. A szervátültetés elősegítésére szirolimusz néven vonult be a gyógyszerek közé, a rákellenes terápiában inkább félszintetikus származékát, az everolimuszt használják.

Az everolimusz hormonreceptor negatív és HER2 pozitív emlőkarcinóma, vesesejtes karcinóma és hasnyálmirigy eredetű tumorok ellen javallt. Hatásmechanizmusa összetett, az ún. mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*) komplex fehérjeasszociátum kináz enzimjeit gátolja, és több áttételen keresztül a sejt energia és tápanyag ellátását gátolja.

3.5.1.3 A mediátoranyagok semlegesítése, angiogenesis inhibitorok

Egy harmadik lehetőség, ha nem a receptor-kináz komplex működését gátoljuk, hanem magát az intracelluláris jelzőanyagot, a növekedési faktort gátoljuk meg célja elérésében.

A tumorok növekedésük során max. 1-2 mm-es méretig tudják tápanyagigényeiket a környezetből érhálózat nélkül, diffúzió útján kielégíteni (avaszkuláris tumorok). A további növekedéshez azonban mindenképpen szükséges az angiogenesis, a saját véredényrendszer kialakulása. Ezt elősegítendő a tumorsejtek angiogenetikus mediátorokat bocsátanak ki: VEGF-A, VEGF-B, stb. (*vascular endothelial growth factor*). A VEGF az egyik legjobban túlszabályozott antigén a tumorsejtekben és rendkívül stimulálja az endotél sejtek osztódását és ezáltal a tumor saját érhálózatának kialakulását, így túlélését. A VEGF jelzőrendszer gátlása így pontosan a kívánt hatással jár: akadályozza a tumor tápanyagellátását és növekedését. Felnőtt,

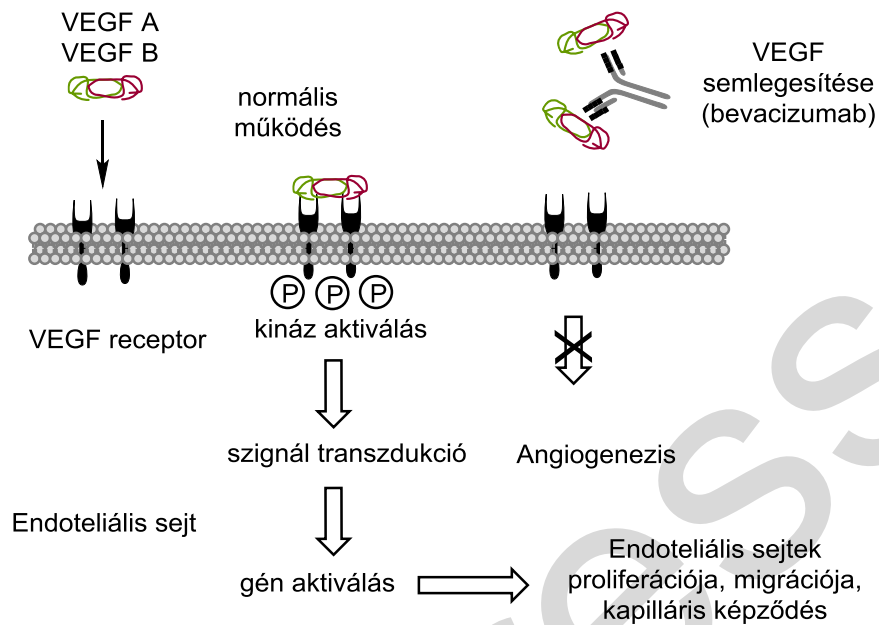


Rapamicin R = -H
(Szirolimusz)

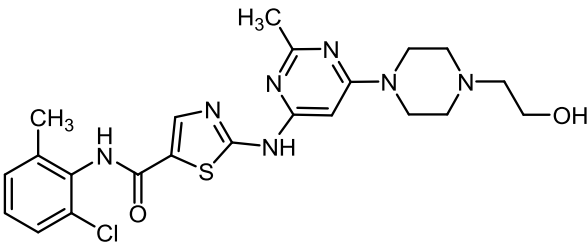
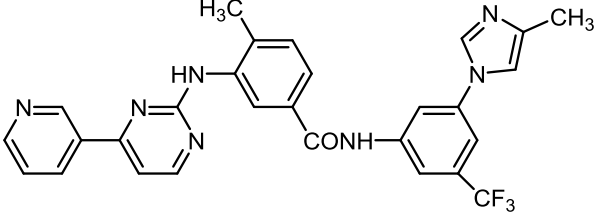
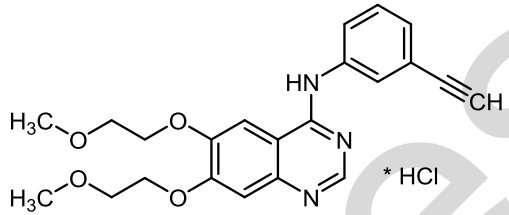
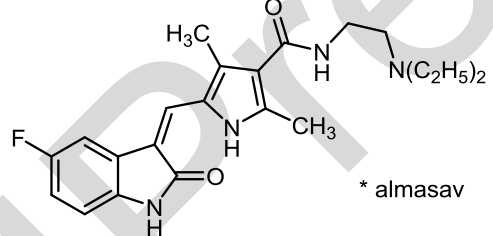
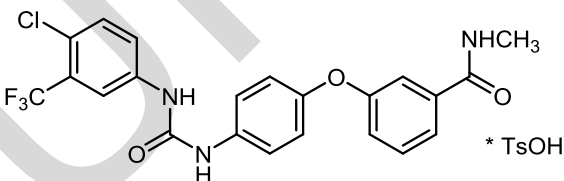
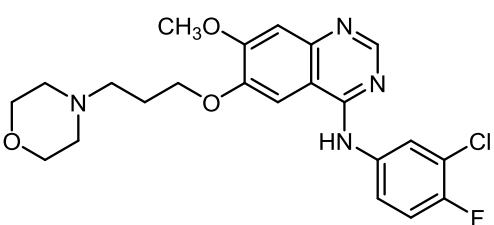
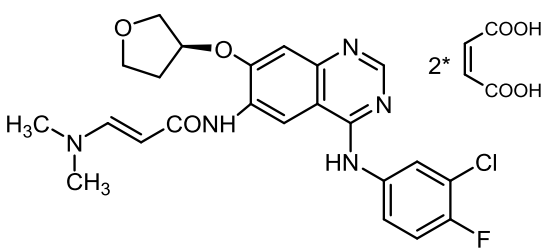
Everolimusz R = -CH₂CH₂OH

3.60. ábra

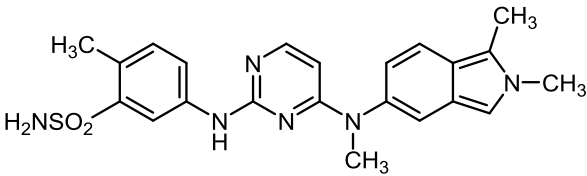
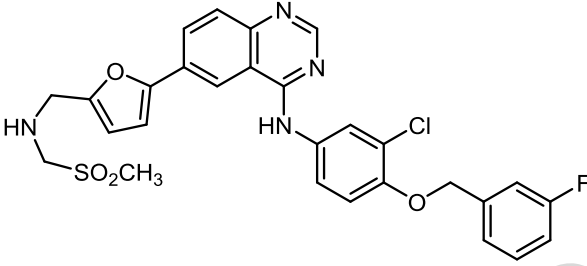
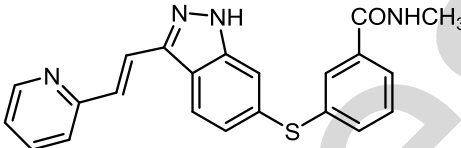
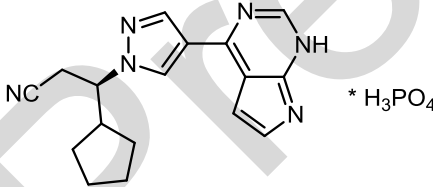
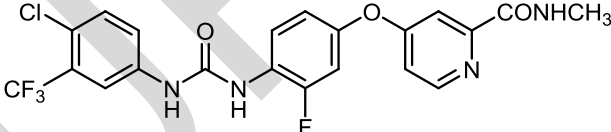
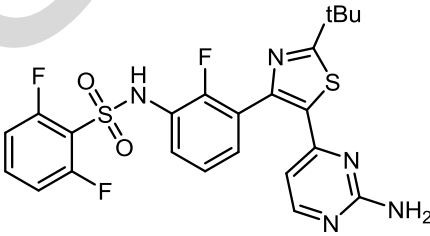
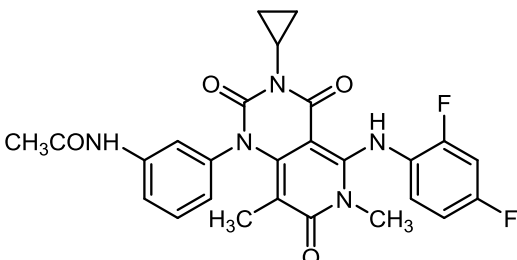
tehát már kifejlett szervezet esetében az angiogenezis ideiglenes gátlása nem jár különösebb veszéllyel.



3.61 ábra. A jelzőrendszer gátlása a mediátoranyag célba jutás előtti semlegesítésével

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Dasatinib Sprycel [®] filmtabletta		BCR/ABL tirozinkináz + krónikus mieloid leukémia, imatinib rezisztencia esetén
Nilotinib Tasigna [®] filmtabletta		
Erlotinib HCl Tarceva [®] filmtabletta		EGFR túlexpresszált hasnyálmirigy és nem-kissejtes tüdőcarcinóma
Sunitinib malát Sutent [®] kapszula		Vesesejtes karcinóma (RCC), GIST
Sorafenib tozilát Nexavar [®] filmtabletta		Máj- és vesesejtes karcinóma, GIST
Gefitinib Iressa [®] filmtabletta		EGFR túlexpresszált nem-kissejtes tüdőcarcinóma
Afatinib dimaleát Giotrif [®] filmtabletta		EGFR túlexpresszált nem-kissejtes tüdőcarcinóma

3.6. táblázat. Tirozinkináz gátlószerek.

Név	Képlet	Alkalmazás, hatás
Pazopanib Votrient® filmtabletta		Multikináz gátló- szer RCC és lágysz szarkomák esetén
Lapatinib Tyverb® filmtabletta		Her2/neu pozitív emlőkarcinóma
Axitinib Inlyta® filmtabletta		VEGFR és PDGFR inhibitor. RCC ellen.
Ruxolitinib foszfát Jakavi® tablettá		Janus-kináz inhib. Csontvelő eredetű mielofibrózis, poly- cythemia vera
Regorafenib Stivarga® filmtabletta		Többféle kináz gátlása. Előre- haladott kolorek- tális rák és GIST.
Dabrafenib mezilát Tafinlar® filmtabletta		BRAF V600E mutáció pozitív melanóma
Trametinib Mekinist® filmtabletta		

3.6. táblázat folytatása.

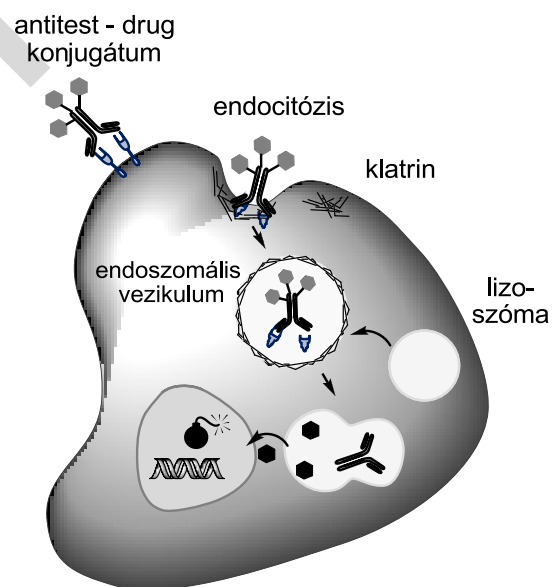
Bevacizumab

Avastin[®] infúzió

Ez a 2004-ben gyorsított eljárással engedélyezett VEGF elleni rekombináns humanizált monoklonális antitest összetételére nézve 93% humán, 7% egér komponenst tartalmaz. A VEGF minden főbb izoformáját felismeri. Miként a 3.61 ábra is mutatja, az előzőekben tárgyalt MAB alapú szerektől eltérőleg az antitest nem a receptorral reagál, hanem magát a növekedési faktort köti meg. Meggátolja az erek képződését a tumoron belül, illetve részben vissza is fejleszti a tumorra jellemző érhálózatot. A szervezetbe juttatva hatását hosszan fejt ki, féléletideje 17-21 nap. Elsősorban előrehaladott, metasztatikus kolorektális vagy emlőrák esetén kapecitabinnal, paklitaxellel, irinotekánnal, stb. kombinálva alkalmazzák, hatásossága azonban az egyes tumorfajták esetén eléggé eltérő. Mellékhatásai eltérnek a citotoxikus szerekre jellemzőktől, leggyakrabban hipertenzió fordul elő, ami jól kézbe tartható.

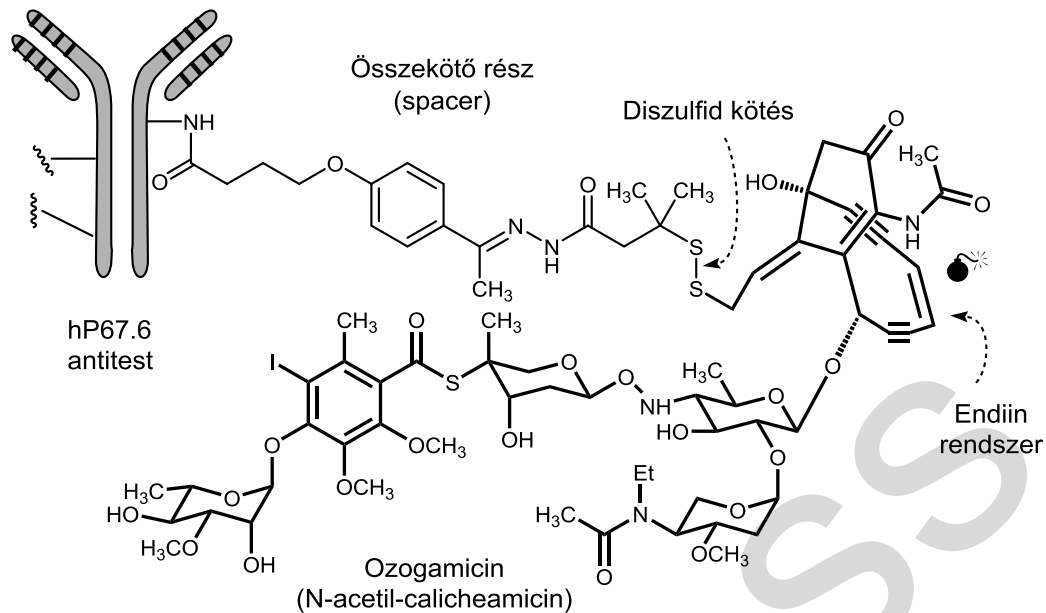
3.5.2 Immunkonjugátumok

Az immunkonjugátumokban az antitest állandó részéhez egy olyan molekulát kapcsolnak, amellyel befolyásolni lehet a tumorsejtet, tehát például egy gyógyszermolekulát, amelyet így az immunfehérje szállít pontosan a célhelyre. Ezáltal annak hatékonysága nagyban növekszik s egyúttal az egészséges sejteket károsító hatás nagymértékben eliminálódik. Az immunkonjugátum-receptor komplex az endocitózis után a vezikulumokban a különféle aspecifikus bontóenzimek hatására szétesik és a felszabadult citotoxikus anyag közvetlenül a célzott sejt belsejében fejtheti ki hatását. A kismolekulájú hatóanyagot és az antitestet egy összekötő elemmel, „spacerrel” kapcsolják egybe. A spacer rendszerint egy diszulfid hidat vagy egy aránylag könnyen bomló tioéter kötést tartalmaz, amely a sejt belsejében redukzív vagy egyéb hatásra felhasad.



3.62. ábra. Az immunkonjugátum bekebelezése és a hatóanyag felszabadulása a sejtben

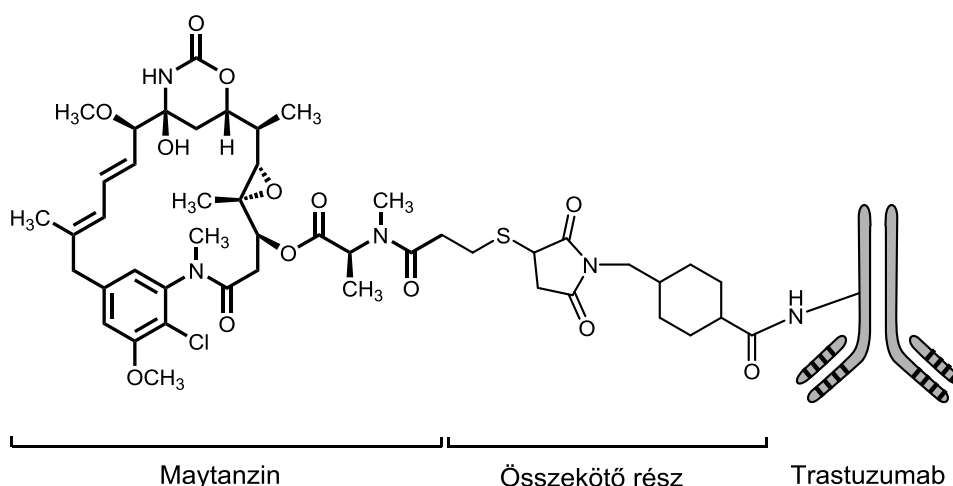
Az egyik első ilyen gyógyszer volt a leukémia elleni *Mylotarg*[®], amely a citotoxikus ozogamicin (N-acetil-calicheamicin) és a gemtuzumab kombinációja:



3.63. ábra. A gemtuzumab-ozogamicin immunkonjugátum felépítése

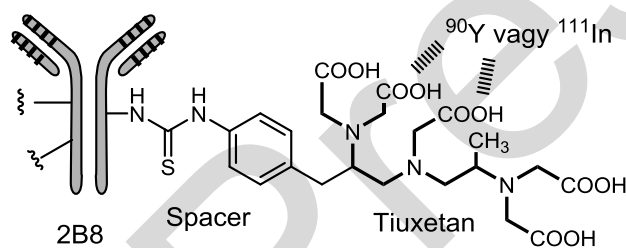
Az ozogamicinnek igen erős a szisztémás toxicitása is, ezért önmagában alkalmatlan a terápiára. A hatásmechanizmus lényege, hogy az $-S-S-$ kötés hasadásával felszabadult molekula a DNS két láncja közé komplexálódik. A molekulában levő konjugált és gyűrűbe zárt hármas-kettős-hármas kötés (en-diin rendszer) igen labilis, enyhe hatásra is szinte robbanásszerűen ciklizálódik és eközben egy igen reaktív kettős gyök képződik, amely a DNS-sel reagálva azt tönkreteszi. Sajnos a *Mylotarg* nem váltotta be a reményeket, maradék toxicitása nem állt arányban a várt hatással és 2010-ben kivonták a forgalomból.

E pillanatban sikeresebbnek ígérkezik a tubulingátlóknál már említett anzakrolid antibiotikum, a maytanzin immunkonjugátuma. Már a 90-es évek elején is próbálkoztak a molekula immunkonjugátumával, a kedvező eredmények miatt optimalizálták a spacer részt, és végül 2013 elején engedélyezte az FDA a trastuzumab emtansine (*Kadcyla*[®]) klinikai alkalmazását előrehaladott állapotú her2 pozitív emlőkarcinóma esetén. A szer tehát kettős hatású: a monoklonális antitest rész egyrészt a tumorsejthez szállítja a citotoxikus anyagot, másrészt önmaga is tumor-ellenes hatású az erb2 receptorok hatástalanítása révén.



3.64. ábra. A trastuzumab emtansine szerkezete

Az immunfehérjéhez akár radioaktív atom is kapcsolható (radioimmunkonjugátum), például ibritumomab-tiuxetan ^{90}Y -nel képzett komplexe (*Zevalin[®]*).



3.65. ábra. Az ibritumomab-tiuxetan szerkezete

A mab rész a B-sejtek CD20 antigénjéhez kapcsolódik, a tiuxetan pedig igen erős kelátképző, szerkezetileg közel áll a jól ismert etiléndiamin-tetraecetsavhoz (EDTA), és a radioizotópok megkötéséért felelős.

E típusú anyagok részletes tárgyalása azonban túlmutat e könyv keretein.

3.6 Specifikus védőanyagok, szupportív terápia

A daganatellenes terápiában használt anyagok szinte mindegyike komoly mellékhatásokkal rendelkezik, amelyek nem egyszer akár a kezelés félbeszakításához vezethetnek. Ennek nyilvánvaló okát már többször is említettük, a tumorsejtek és az egészséges sejtek biokémiaailag alig térnek el egymástól. Egyes általános mellékhatásokra (pl. apopécia, hajhullás) jelenleg nincs megoldás, mások viszont többé-kevésbé kordában tarthatók és megfelelő védőanyagokkal csökkenthető az egészséges sejteket is érintő károsító hatás.

Több specifikus védőanyagot már említettünk az előzőekben: az antraciklin antibiotikumoknál elmondtuk, hogy azok speciális szívizomkárosító hatását dexrazoxánnal (*Cardioxane*[®]) jelentősen csökkenteni lehet. Folinsavval (*Leucovorin*[®]) a metotrexát káros hatását lehet részben egyensúlyozni, s a ciklofoszfamid vagy ifoszfamid kezelésnél keletkező akroleint is hatástalanítani lehet egy merkaptoszármazékkal (*Uromitexan*[®]).

A citotoxikus kemoterápia egy általános mellékhatása az émelygés és hányinger, amely ma már szintén jól befolyásolható specifikus szerotonin (5-hidroxi-triptamin) receptor (5-HT₃) antagonistákkal (pl. ondansetron, tropisetron, granisetron).

Egy másik általános és jelentős probléma a vérképző rendszer károsítása, amely leggyakrabban a fehérvérsejtek számának drasztikus csökkenésében nyilvánul meg (neutropenia), emiatt a beteg fogékonyá válik a fertőzések iránt. Ennek ellensúlyozására ma már rekombináns géntechnológiával (*E. coli*) előállított granulocita kolónia stimuláló faktort használnak: filgrastim (*Nivestim*[®], *Zarzio*[®]), molgramostim (*Leucomax*[®]) és lenograstim (*Granocyte*[®]). Ezek erősen serkentik a csontvelőben a neutrofil granulociták képződését és kiáramlását, így 24 óra alatt is jelentősen emelkedik a fehérvérsejtek száma. Mellékhatásként enyhe csontfájdalom jelentkezhet. A filgrastim polietilénlikollal konjugált (pegilált) származéka (lipetilgrasztim, *Lonquex*[®], pegfilgrastim, *Neulasta*[®]) jóval hosszabb szérumszféra felezési idővel rendelkezik, ezért kezelési ciklusonként egy adag is biztosítja a kívánt terápiás hatást. A pegilálásról bővebben a 2.3.6.1 fejezetben (198. oldal) írtunk.

A kemoterápiás vagy sugárkezelések esetén fellépő anémia esetén a vörösvérsejtképzést rekombináns DNS technikával előállított humán eritropoietinnel (pl. *Eprex*[®]) lehet ösztönözni. Az eritropoietin egy peptidhormon, amely a csontvelőben levő éretlen eritrocitákhoz kötődve elősegíti azok érett sejté történő alakulását.

4 INDEX

A

- abakavir, 190
Abelcet, 153
abirateron, 248
Abraxane, 257
aciklovir, 174
Adefovir-dipivoxil, 181
adriamicin, 265
Adriblastina, 267
afatinib, 281
Afinitor, 279
AggRecetin, 76
AIDS, 186
Aknefug, 138
Aknefugn, 138
Aknemycin, 138
akriflavin, 13
Aktil, 88
albendazol, 220
aldehidek, 3
alemtuzumab, 274
alfa-interferon, 198
Alimta, 232
Alkcema, 12
alkilezőszerek, 239
alkohol, 2
Alksebor, 12
álomkór, 211
Altargo, 168
amantadin, 183
Ambramellin, 127
ametopterin, 231
amfotericin, 153, 212
amikacin, 126
Amikin, 126
4-amino-benzoésav, 19
7-amino-3-dezacetoxikefalosporánsav előállítás, 93
7-amino-kefalosporánsav, 93
6-amino-penicillánsav, 84
4-amino-szalicilsav, 39
5-amino-szalicilsav, 24
aminociklitol, 114
aminoglikozid antibiotikumok, 114
amóbiázis, 213
amodiakin, 206
amorolfín, 57
amoxicillin, 88
ampicillin, 87
Anabrest, 251
Anaromat, 252
anasztrozol, 251
angiogenezis inhibitor, 279
anidulafungin, 70
antelmintikumok, 217
antibiotikumok, 58
antifolat anyagok
 antibakterális, 19
 maláriaellenes, 208
 tumorelles, 231
antifungális gyógyszerek, 42
 allilamin származékok, 52
 azolok, 44
 egyszerű savak, 6, 44
 grizeofulvin, 166
 kaszpofungin, anidulafungin, 70
 polién makrolidok, 149
antimetabolit, 231
antimon szárm., 212
antineoplasztikumok, 227
antiszeptikumok, 1
antitest, 272
antituberkulotikumok
 kapreomicin, 71
 rifampicin, 156
 szintetikus, 35
 sztreptomicin, 117
antivirális szerek, 169
antraciklin-glikozid antibiotikumok, 264
anza-makrolid antibiotikumok, 154
apramicin, 127
Aptivus, 197
arbakacin, 126
arekolin, 217
Argosulfan, 20
Arilla, 251
Aromasin, 251
aromatáz inhibitor, 251
arteméter, 210
artemizinin, 210
artezunat, 210
Arzerra, 275
atazanavir, 197
atovakon, 211
Augmentin, 88
Auramin, 14

aureomicin, 159
Avastin, 283
Avatac, 29
Avelox, 29
avermektin, 221
axitinib, 282
azacitidin, 235
azatioprin, 233
Azi, 142
Azibot, 142
azidotimidin, 189
azitromicin, 141
Aziwill, 142
azolok, 44
AZT, 189
Aztreonam, 108

B

Bacampicillin, 90
bacitracin, 68
Bactroban, 167
Baneocin, 68, 119
Baraclude, 181
Batrafan, 57
bedakilin, 39
benflumethol, 211
benzaldehyd, 3
benzalkonium-klorid, 11
benzil-benzoát, 226
benzilpenicillin, 80
benznidazol, 212
benzoesav, 6
benzoil-peroxid, 10
benzoxonium-klorid, 11
Betadin, 7
béta-laktám antibiotikumok, 77
béta-laktamáz enzimgátlók, 91
bevacizumab, 283
Bicakalutamid, 247
Bicatlon, 247
Bicusan, 247
Bifonazol, 47
bilharzia, 223
Bioparox, 64
bioszintézis
 makrolid antibiotikumok, 137
 penicillin, 82
bizmut sók, 10
bleomicin, 263
Bopacatin, 261
Bórax, 9
borkősav, 7
Bramitop, 122
brillantzöld, 13

brivudin, 178
brivustar, 178
bronidox, 9
bronopol, 9
broxikinolin, 214
Brulamycin, 122
buszerelin, 253
butikacin, 126

C

cabazitaxel, 257
Caelyx, 267
calicheamicin, 283
Camitotic, 257
Cancidas, 70
Candiben, 47
Canesten, 47
Canesten Plus, 47
Capastat, 72
capecitabin, 235
Capro, 247
Cardioxane, 268
Carumonam, 108
Ceclor, 99
Cecloretta, 99
Cedax, 102
cefaklór, 99
Cefalekol, 100
cefalexin, 99
cefazolin, 99
cefepim, 102
cefixime, 101
Cefobid, 101
cefoperazon, 101
cefotaxim, 100
cefoxitin, 107
cefprozil, 100
ceftarolin, 103
ceftazidim, 102
ceftibuten, 102
ceftriaxon, 101
cefuroxim, 100
cefuroxim axetil, 100
Cefzil, 100
Celsentri, 188
Ceroxim, 100
cetil-piridinium-klorid, 11
cetromicin, 145
cetuximab, 275
Chinofungin, 57
Chlorocid, 165
cidofovir, 177
Cifloxin, 28
Cifran, 28

ciklitol, 114
ciklofoszfamid, 241
cikloguanil, 209
ciklopirox-olamin, 57
ciklosporin, 76
cikloszerin, 61
Cilanem, 110
cilasztatin, 110
cinchonin, 203
Ciplox, 28
Ciprinol, 28
Ciprobay, 28
ciprofloxacín, 28
Ciprolen, 28
ciszpaltin, 260
citarabin, 235, 238
citosztatikumok, 227
Citoxan, 241
citromsav, 7
Claforan, 100
cloxacillin, 87
Co-Amoxi, 88
Co-Arthemether, 211
Colchicinum, 255
Coloxet, 235
Combivir, 180, 189
Copegus, 181
Cotripharm, 20
Crixivan, 196
Cubicin, 65
Curam, 88
Cycloplatin, 261
Cymevene, 176
Cynamza, 275
Cytosar, 235

D

dabrafenib, 282
daganatellenes szerek, 227
dakarbazin, 244
Dalacin, 134
dalbavancin, 75
dalfoprisztin, 72
dapszon, 39, 209
daptomicin, 65
darunavir, 197
dasatinib, 281
Daunoblastina, 267
daunomicin, 265
Davercin, 138
Decapeptyl, 253
Decaris, 218
degarelix, 254
Degranol, 243

Delagil, 206
delavirdin, 191
Depocyt, 235
Dermaforin, 14
Dermaforine, 10
Dermazin, 20
Dermyc, 51
detergensek, 11
dexrazoxán, 268
dezinficiensek, 1
dezózamin, 139
DHP-I enzim, 111
dibekacin, 122
dicloxacillin, 87
didanozin, 190
dietilkarbamazin, 219
dietilsztilbösztrol difoszfát, 246
Dificid, 147
Diflucan, 51
Digifungin, 57
diklórbenzilalkohol, 2
diloxanid, 214
dimetil-ftalát, 225
Diphereline, 253
diritromicin, 141
Divina, 252
DNS
 interkaláció, 261, 265, 269
DNS- és RNS-vírusok, 169
DNS-giráz. *Lásd* topoizoméráz
docetaxel, 257
dolutegravir, 193
Doribax, 110
doripenem, 110
Dorithricin, 66
doxiciklin, 163, 211
Doxil, 268
Doxitidin, 163
doxorubicin, 265
Doxycyclinal, 163
Doxypharm, 163
Doxyprotect, 163
Duac, 134
Duomox, 88

E

E 200-203, 7
E 210-213, 6
E 235, 152
E 280-283, 44
Ebivir, 180
Ebrimycin, 148
ecetsav, 7
Edurant, 192

efavirenz, 191
eflornitin, 212
Efudix, 235, 236
EGFR, 272
Egiferon, 198
ekonazol, 48
ektoparaziták, 225
elefantiázis, 219
Elvitegravir, 193
emetin, 213
emtricitabin, 190
Emtrira, 190
Endoxan, 241
enfuvirtid, 188
enniatin, 64
Entekavir, 181
epervudin, 178
epirubicin, 267
Episindan, 267
erbB2 receptor, 274
Erbitux, 275
ergoszterin, 54, 150
eribulin, 258
eritromicin, 138
eritropoietin, 286
erlotinib, 281
ertapenem, 110
Erythrotrop, 138, 139
espundia, 212
Estracyt, 249
Esztramusztin-foszfát, 249
etambutol, 39
etionamid, 38
etopozid, 262
etravirin, 192
Etruzil, 252
everolimusz, 279
exemesztán, 251
Exemin, 252
Exoderil, 52
ezüstvegyületek, 10

F

famciklovir, 177
Famvir, 177
Farmorubicin, 267
Faslodex, 250
fehérjészintézis gátlása, 129
félszintetikus
 aminoglikozidok, 125
 eritromicin származékok, 141
 glikopeptidek, 75
 kefalosporinok, 95
 penicillinek, 83

 rifamicinek, 154
 tetraciklin származékok, 163
felületaktív anyagok, 11
Femara, 252
Femiflo, 51
feniletanol, 2
Fenivir, 177
fenol, 4
fenolkoefficiens, 1, 5
fenotrin, 226
fenoxietanol, 3
Fenoximetilpenicillin, 80
fentikonazol, 48
féregűző szerek, 217
fertőtlenítőszer, 1
festékek, 13
fidaxomicin, 147
filgrastim, 286
filiariázis, 219
Firmagon, 254
Flomoxef, 107
Floxacil, 28
flubendazol, 220
Flucinar, 119
flucitozin, 57
flucloxacillin, 87
Flucohexal, 51
Fluconer, 51
fludarabin, 234
Fludera, 234
flukonazol, 51
Flumarin, 107
fluorkinolon származékok, 25
fluoruracil, 54, 235, 236
fluritromicin, 141
Flutam, 247
flutamid, 247
Flutasin, 247
flutrimazol, 47
folát-reduktáz, 19, 231
folinsav, 19, 231, 232
folsav antagonisták. *Lásd* antifolát
folyami vakság, 219
Forcid, 88
formalin, 3
Fortum, 102
Foscavir, 179
foszfesztról, 246
foszfomicin, 167
foszkarnet, 179
fotemosztin, 243
framacetin, 119
Fromilid, 142
ftalaldehid, 3
Ftorafur, 235

Fucicort, 166
Fucidin, 166
fukszin, 13
fulvestrant, 250
Fungizone, 153
fuzafungin, 64
Fuzeon, 188
fuzidinsav, 166

G

ganciklovir, 176
Garamycin, 124
Garasone, 124
gefitinib, 281
Gemcitabin, 235, 239
gemtuzumab, 283
gentamicin, 123
giardiazás, 215
giardiázis, 207, 215
Giotrit, 281
glikopeptid antibiotikumok, 73
Glivec, 276
glukán, 70
glutamát receptor, 222
glutáraldehid, 3
Glycosept, 4, 13
gombaellenes gyógyszerek. *Lásd* antifungális gyógyszerek
Gonapeptyl, 253
goszerelein, 253
G-penicillin, 80
gramicidin, 62
grizeofulvin, 166
Gynoxin, 48

H

Halaven, 258
Halazan, 9
halikondrin, 258
Halset, 11
hangyasav, 7
hatásmechanizmus
 abirateron, 248
 aciklovir, 175
 alkilezőszerek
 mustárnitrogén típusú, 240
 nitrózóurea és triazen szárm., 244
 aminoglikozid antibiotikumok, 129
 aminoglikozidok, 130
 antifungális szerek, 54
 antraciklin-glikozidok, 265
 aromatáz inhibitor, 251
 AZT, 189
 bacitracin, 69

béta-laktám antibiotikumok, 111
béta-laktamáz, 92

DNS

 gyökös hasítás, 264
 interkaláció, 261, 265, 269
 platina komplex, 259
fluoruracil, 236
foszfomicin, 167
fuzidinsav, 167
hatáshely összefoglalás, 17
hatáshely vírusok, 173
HIV-integrázgátlószer, 193
imatinib, 277
influenzavírus, 184
ionofór antibiotikumok, 65
ivermektin, 222
kaszpofungin, 70
kinolon-karbonsavak, 30
klavulánsav, 92
makrolidok, 140
malária ellenes szerek, 208
mikrotubulus gátlás, 258
polién makrolidok, 150
rifamicin, 157
sejtfalszintézis, 111
szulfonamidok, 19
taxol, 257
tbc-ellenes szerek, 40
tetraciklin, 129
tirozinkináz gátlás, 272
Trimetoprim, 19

HCH, 225

Hepsera, 181
her2 receptor, 274
Herceptin, 274
Herpesin, 174
herpeszvírus ellenes szerek, 174
Hevizos, 178
hexaklorofén, 4
hexametiléntetramin, 42
hexamidin, 12
hidrogén-peroxid, 9
hidroxikarbamid, 239
higanyvegyületek, 10
HIV, 186
Holoxan, 241
HSV, 174
Hycamtin, 262
Hyperol, 9

I

Ialugen, 20
ibritumomab, 285
idarubicin, 267

idoxuridin, 178
Ifoszfamid, 241
Imipenem, 110
imitanib, 276
immunkonjugátum, 283
Imuran, 233
indinavir, 196
influenza, 183
Inlyta, 282
Intaxel, 256
integrásgátlószer, 192
Intelence, 192
interferon, 198
Intron, 198
Invanz, 110
invert szappanok, 11
Invirase, 196
iodokinol, 213
ionofor antibiotikum, 62, 64, 65
ipilimumab, 275
Iressa, 281
irinotekan, 262
Isentress, 193
isepamicin, 126
Isonicid, 36
Isotrexin, 138
Itragen, 51
itrakonazol, 51
ivermektin, 221
izoniazid, 36
izopropanol, 2

J

Jakavi, 282
jelátvitel, 272
Jevtana, 257
jód, 7
jodoform, 8
jozamicin, 146

K

Kadcyla, 285
kálium-permanganát, 10
kamptotecin, 262
kanamicin, 121
kanózamin, 121
kapecitabin, 237
kapreomicin, 71
kapronsav, 44
karbapenem, 109
karbenicillin, 88
karbolsav, 4
karboplatin, 261

karcinogén hatás, 229
karminomicin, 265
karmosztin, 243
karubicin, 265
kasugamicin, 119
Kasumin, 119
kaszpofungin, 70
kefalosporin, 77, 93
kefamicin, 106
kemoterápeutikumok
 antibakteriális, 15
 daganatellenes, 227
kemoterápiás index, 15
Ketek, 145
ketokonazol, 49
ketolid makrolidok, 145
Keytruda, 275
kinakrin, 207, 216
kinin, 203
kinolon-karbonsav, 25
kinoprisztin, 72
kitasamicin, 147
Kitonail, 57
Kivexa, 180, 190
Klabax, 142
Klacid, 142
kladinóz, 139
Klarigen, 142
klaritromicin, 141
klavulánsav, 91
Klimicin, 134
klindamicin, 134, 211
kliokinol, 214
Klion, 34, 214
Klion-D, 48
klofazimin, 39
klór, 8
klóramfenikol, 165
klóramin, 9
klórhexidin, 12
klórkinaldol, 214
Klorogén, 9
klorokin, 206
kloromicetin, 165
klórproguanil, 209
klórtetraciklin, 159
klotrimazol, 47
Kolchicin, 255
kolisztin, 67
krezol, 4
kriptosporidiózis, 215
kristályibolya, 13

L

Lamisil, 53
lamivudin, 181
lapatinib, 282
Lariam, 206
Leflokin, 29
leishmaniasis, 212
Lekoklar, 142
Lendacin, 101
Letrovena, 252
letrozol, 251
Leucomax, 286
Leucovorin, 232
leukomicin, 147
leuprorelin, 253
levamizol, 218, 219
levofloxacin, 29
Levoxa, 29
Lindán, 225
linezolid, 34
linkomicin, 133
linkózamidinek, 133
lipetilgrastim, 286
Loceryl, 57
lomefloxacin, 29
Lomexin, 48
Lonquex, 286
Lubex, 44
Lubexyl, 10
lumefantrine, 211

M

Mabcampath, 274
Mabthera, 274
Macmiror, 152
makrolid antibiotikumok, 137
malária, 202
Malarone, 211
mandulasav, 42
Mannogranol, 243
maraviroc, 188
Maripen, 90
Maxipime, 102
maytanzin, 154, 258, 284
mebendazol, 220
Mebucain, 11
Mectizan, 221
medroxi-progeszteron-acetát, 252
meflokin, 206
Megace, 252
Megesin, 252
megesztrol-acetát, 252
Mekinist, 282

melarsoprol, 212
mepakrin, 207, 216
Meronem, 110
meropenem, 110
mesna, 242
meténamin, 42
meticillin, 87
metilénkék, 13
Metoject, 232
metotrexát, 232
metronidazol, 34, 214
MIC, 1
Micetal, 47
midekamicin, 147
mikafungin, 70
mikaminóz, 146
mikaróz, 139
Mikogal, 49
mikolsav, 40
mikonazol, 48
mikózamin, 152
mikrotubulus, 166, 257
miltefozín, 213
miokamicin, 147
mitomicin, 245
mitoxantron, 269
mitramicin, 269
molgrastim, 286
monobaktám, 108
monociklikus béta-laktámok, 108
monoklonális antitest, 273
Monural, 167
Moxalaktám, 107
moxifloxacin, 29
Multiferon, 198
mupirocin, 167
muraminsav, 112
mustárgáz, 239
Mycamine, 70
Mycobutin, 157
Myconafin, 53
Mycosyst, 51
Myelobromol, 243
Mylotarg, 284
Myocet, 267, 268

N

naftacén, 158
Naftitin, 52
nalidixsav, 25, 28
nanotechnológia, 258, 268
natamicin, 151
nátrium-perborát, 10
nebrózamin, 122

nelfinavir, 196
nematoda, 217
Neolaque, 57
Neomagnol, 9
Neomicin, 119
neózamin, 119
netilmicin, 125
Netromycine, 125
Neulasta, 286
neuraminidáz gátlók, 184
Nevigramon, 28
nevirapin, 191
Nexavar, 281
nifurtimox, 212
niklozamid, 223
nilotinib, 281
nilutamid, 247
Nipagin, 6
nisztatin, 152
nitazoxanid, 215
nitrofurán és nitroimidazol, 32
nitrofurantoin, 32
nitrofuraxid, 33
nitrogénmustár, 239
nitrózóurea származékok, 243
Nivestim, 286
Nizoral, 49
nokardicin, 108
Nolicin, 28
Nonoxinol, 12
norfloxacin, 28
Normix, 157
Norvir, 194, 196
növekedési faktor, 272
Noxafil, 51

O

ofatumumab, 275
Oflogen, 28
ofloxacin, 28
oleandomicin, 140
olivánsav, 109
Omicral, 51
omokonazol, 49
onchocerciázis, 219
Onkontrone, 269
oritavancin, 75
Orungal, 51
oseltamivir, 184
Ospamox, 88
Ospen, 80
Otosporin, 119
oxacillin, 87
oxakefalosporin, 107

oxaliplatin, 261
Oxamoran, 88
oxi-kinolin
 amőbiázis, 213
oxitetraciklin, 161
Oxycort, 161

P

paklitaxel, 257
Panimicin, 122
Paraben, 6
paromomicin, 120, 213, 214
PAS, 39
pazopanib, 282
pefloxacín, 28
Pegasys, 198
pegfilgrastim, 286
pegilálás, 198, 286
pelletierin, 217
pembrolizumab, 275
pemetrexed, 232
penamecillin, 90
penciklovir, 177
penicillamin, 81
penicillin, 77
penicillin aktívészter, 89
penicillosav, 79
pentamidin, 212
peptidoglikán, 75, 111
permetrin, 226
Pevaryl, 48
Phlogosol, 4
pikloxidín, 12
Pimafucin, 151
Pimafucort, 119, 151
piperacillin, 88
piperonil-butoxid, 226
pirazinamid, 38
piretrin, 226
pirimetamin, 209, 215
PK Merz, 183
plazomicin, 115
podofillotoxin, 262
polién makrolidok, 149
polietilén-glikol, 198, 286
polimixin, 67
polinoxolin, 3
posakonazol, 51
povidon, 7
prazikvantel, 224
Prezista, 197
primakin, 207
primaricin, 151
primicin, 148

prisztinamicin, 72
prodrug
 azatioprin, 233
 eritromicin esztolát, laktobionát, 139
 famciklovir, valganciklovir, 177
 kapecitabin, 237
 kefalosporin aktívészter, 106
 klindamicin, 134
 klindamicin-foszfát-észter, 135
 limeciklin, 163
 penicillin aktívészter, 89
 proguanil, 209
 prulifloxacin, 29
 sobosfovir, 182
 valaciklovir, 174, 175
proguanil, 209
Prompticillin, 80
Prontosil, 17
propikacin, 126
propionsav, 44
Prostaphlin, 87
proteázgátlószer, 182, 194
protozoonokra ható szerek, 201
Provera, 252
prulifloxacin, 29
purin-antagonista szerek, 232
purpurózamin, 123
Pyassan, 99

Q

quinghaosu, 210

R

Raltegravir, 193
raltitrexed, 232
ramicirumab, 276
ramoplanin, 76
rapamicin, 153
Rebetol, 181
regorafenib, 282
Relenza, 184
Restanza, 145
retapamulin, 168
retrovírus, 186
reverz-transzkriptáz, 187
Reyatez, 197
rezisztencia
 aminoglikozidok, 130
 béta-laktám antibiotikumok, 91
 HI-vírus, 191
 makrolidok, 140
 malária, 203
 tetraciklinek, 161

rezorcin, 4
Riamet, 211
ribavirin, 181
riboszóma, 129
ribosztamicin, 120
rifabutin, 157
Rifamed, 156
rifamicin, 154
rifampicin, 156
rifaximin, 157
Rifazid, 36, 156
rilpivirin, 192
Rimantadin, 183
risztocetin, 76
risztomicin, 76
ritonavir, 194, 196
Ritosept, 4
rituximab, 274
RNS-polimeráz, 129, 157
Rocephin, 101
Roferon, 198
rokitamicin, 147
rolitetraciklin, 163
Rovamycine, 146
roxitromicin, 141
Rozex, 34
Rulid, 142
ruxotínib, 282

S

Salazopyrin, 24
saquinavir, 196
Savulin, 28, 29
sejtfal, 40, 70, 75, 111
sejtmembrán, 11, 150
Semicillin, 87
Septofort, 12
Septosyl, 20
sertakonazol, 48
sirolimus, 153
sofosbuvir, 181
sorafenib, 281
Sovaldi, 181
specifikus védőanyagok, 285
spektinomicin, 129
spiramicin, 146, 215
Sprycel, 281
Standacillin, 87
stavudin, 190
Sterogenol, 11
Stivarga, 282
Stocrin, 191
Strepsils, 3
Sumamed, 142

Sumetrolim, 20
sunitinib, 281
Supplin, 34
Suprax, 101
Suprefact, 253
Sural, 39
suramin, 212
Sutent, 281
Synercid, 72
Syvextro, 34
szalicilsav, 6
szappanok, 11
szemisztetikus, 83
szíálsav, 184
szignál transzfer, 272
sziszomicin, 125
szkisztoszomiázis, 223
szorbinsav, 7
sztreptamin, 114
sztreptidin, 117
sztreptogamin, 72
sztreptomycin, 117
sztreptóz, 117
szulbaktám, 91
szulfacetamid, 20
szulfadiazin, 20
szulfadikramid, 20
szulfadimidin, 20
szulfaguanidin, 20
szulfametoxazol, 20
szulfaszalazin, 24
szulfatiazol, 20
szulfazecin, 108
szulfonamid
 antibakteriális, 17
 maláriaellenes, 208
 toxoplazmózis, 215
szultamicillin, 91
szupportív terápia, 285

T

Tafinlar, 282
Tamiflu, 184
tamoxifen, 249
Tarceva, 281
Targocid, 73
Tarivid, 28
Tasigna, 281
Tavanic, 29
taxánok, 256
taxol, 256
Taxotere, 257
tazobaktám, 91
Tazocin, 88, 91

tbc, 35
Tedizolid, 34
Teflaro, 103
tegafur, 235, 237
teikoplanin, 73
tejsav, 42
telavancin, 75
telitromicin, 145
Telviran, 174
temozolomid, 244
tenipozid, 262
tenofovir, 181, 190
Tenutan, 163
Terbigen, 53
terbinafin, 53
Terbisil, 53
Terfin, 53
terramicin, 159
tetracén-vázás antibiotikumok, 158
tetraciklinek, 158, 215
Tetralysal, 163
Tetramizol, 218
Tetran, 161
tiabendazol, 220
tienamicin, 109
tigeciklin, 164
tilozin, 147
timidilát-szintáz, 236
timol, 4
Tineal, 53
Tinidazol, 34
tioacetazon, 37
Tiomerzál, 10
tipranavir, 197
tirocidin, 66
tirozinkináz, 271–72
Tivicay, 193
Tobi, 122
Tobradex, 122
tobramicin, 122
Tobrex, 122
tolnaftát, 57
Tomudex, 232
topoizomeráz
 antraciklin-glikozidok, 265
 etopozid, 262
 kamptotecin, 262
 kinolon-karbonsavak, 30
 mitoxantron, 269
topotekan, 262
Toremifen, 249
toxoplazmózis, 215
trabektedin, 270
trametinib, 282
transzglykoláz, 112

transzpeptidáz, 112
trastuzumab, 285
trasztuzumab, 274
Trexan, 232
trichomoniasis, 214
triklokarbán, 5
triklozán, 4
Trimetoprim, 19
tripanoszomiasis, 211
triptorelin, 253
Trivizir, 190
Trobicin, 127, 129
troleandomicin, 140
tromantidin, 180
tubulin, 257
tumorelles szerek, 227
Tygacil, 164
Tyrosur, 66
Tyverb, 282

U

Unasyn, 87, 91
undecilénsav, 44
Unidrox, 29
ureido-penicillin, 89
Uromixetan, 242

V

valaciklovir, 175
Valcyte, 176
Valganciclovir, 176
Vancocyn, 73
vankomicin, 73
VEGF, 276, 279
Vermox, 220
Vfend, 51
Vidaza, 235
Videx, 190
vinblasztin, 255
Vindezin, 255
vinkrisztin, 255
vinorelbin, 255
viomicin, 71
Viracept, 196
Viramune, 191
Viread, 190

Viregit, 183
Virgan, 176
virginiamicin, 72
Virolex, 174
Virus-Merz, 180
vírus adszorpció gátlás, 188
vírusellenes szerek, 169
vírusok csoportosítása, fajtái, 171
Vistide, 177
Vitekta, 193
vorikonazol, 51
Votrient, 282

X

Xalvobin, 235
xantakridin, 13
Xeloda, 235
Xivulan, 88
Xorimax, 100

Y

Yervoy, 275
Yondolis, 270

Z

zanamivir, 184
Zanocin, 28
Zarzio, 286
Zavedos, 267
Zeffix, 181
Zeftera, 103
Zevalin, 285
zidovudin, 189
Zinacef, 100
Zindaclin, 134
Zinnat, 100
Zitazonium, 249
Zitrocin, 142
Zmax, 142
Zoladex, 253
Zovirax, 174
Zyneryt, 138
Zytiga, 248
Zytobact, 88
Zyvox, 34

DUPress