

Farmacologia clinică a
antibioticelor noi,
preparatelor antivirale,
antituberculoase și
antimicotice



Farmacologia nu este o dogmă, ea necesită studiu zi de zi

- Aud și uit
- Văd și îmi aduc aminte
- Fac și înțeleg

Confucius

Oricine se oprește din a învăța este bătrân.

Nu contează dacă ai 20 sau 80 ani.

Oricine continuă să învețe rămâne tânăr.

Cel mai bun lucru pe care poți să-l faci în viață
e să îți menții mintea tânără

Henry Ford

Antibiotice

- produși naturali ai fungilor, actinomicetelor și al bacteriilor sau derivați semisintetici/sintetici ce selectiv și în diluții mari omoară sau inhibă creșterea



Antimicrobiene noi

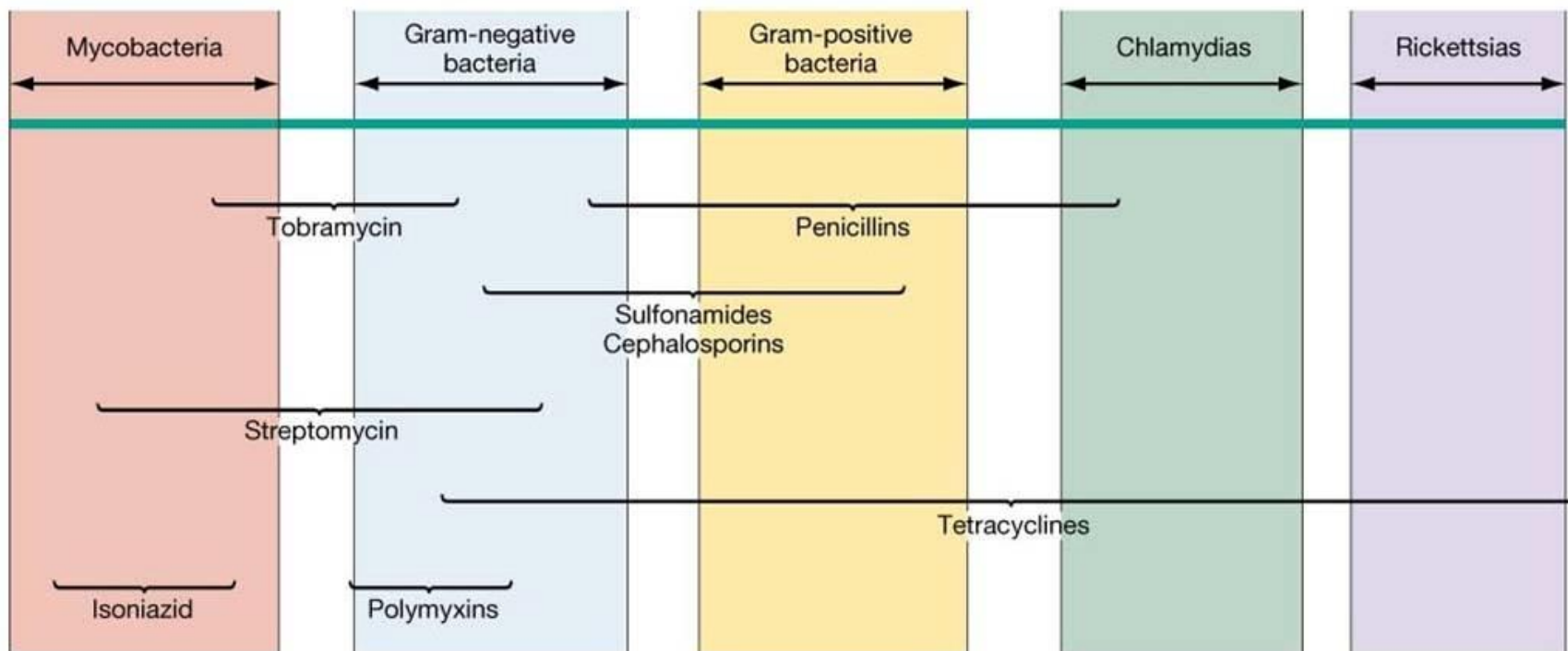
I. grupe noi de antibacteriene:

- **lipopeptidele ciclice** (daptomicina);
- **glicilciclina** (der.tetraciclina – tigeciclina);
- **pleuromutilinele** (lefamulina, retapamulina);
- **streptograminele** (quinopristina/dalfopristina);
- **oxazolidinonele** (linesolid, tedizolid, eperezolid, sutezolid etc.).

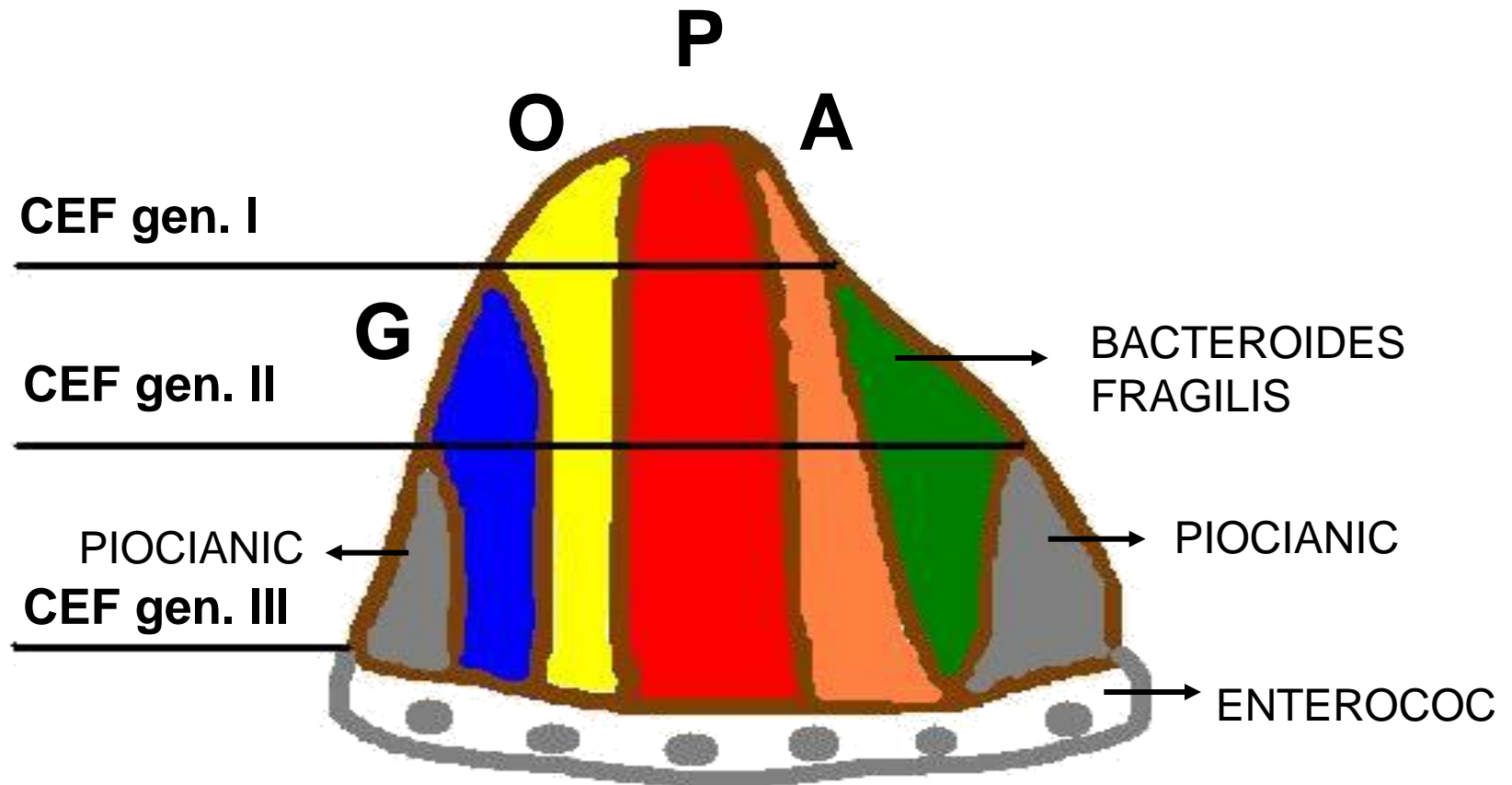
II. antibiotice noi din grupele deja cunoscute:

- **cefalosporinele IV generație** (cefepim (maxipin), cefpirom (keiten), cefclidin, cefquinom, cefozopran, cefluprenam, cefoselis),
- **cefalosporine V generație** (ceftobiprol, ceftarolina, ceftolozan, cefditoren);
- **carbapenemi** (ertapenem, biapenem, razupenem, faropenem, doripenem, panipenem, tebipenem, tonopenem);
- **monobactami** (tigemonam);
- **asocieri beta-lactamine + inhibitori beta-lactamaze** (cefoperazonă+sulbactam; piperacilină+tazobactam; ceftazidim+avibactam; ceftolozan+tazobactam; ceftarolina+avibactam; meropenem+vaborbactam);
- **macrolide** (macrociclice (fidaxomicina), ketolide (cetromicina), fluorkerolide (solitromicina), biciclolide);
- **aminoglicozide** (isepamicina, arbecacina, plazomicina);
- **tetraciclina** (fluorciclina (eravaciclina); aminometilciclina (omadaciclina), pentaciclina, azatetraciclina);
- **glicopeptide** (lipoglicopeptide (dalbavancina, oritavancina, telavancina)

Spectrul de acțiune al unui antibiotic



“CACIULA CIOBANULUI”



SPECTRUL ANTIBACTERIAN AL CELOR 3 GEN. DE CEF

OMS agenții patogenici cu rezistență periculoasă

I gr. – cu un grad foarte mare de rezistență

- *Acinetobacter baumannii* - rezistent la carbapenemi
- *Pseudomonas aeruginosa* – rezistent la carbapenemi
- *Enterobacteriaceae* - rezistent la carbapenemi, ce produc beta-lactamaze cu spectru larg

II gr.- cu un grad mare de rezistență

- *Enterococcus faecium*- rezistent la vancomicină
- *Staphylococcus aureus* – rezistent la meticilină, moderat rezistent la vancomicină
- *Helicobacter pylori* – rezistent la claritromicină
- *Campylobacter* spp.- rezistent la fluorchinolone
- *Salmonellae* - rezistent la fluorchinolone
- *Neisseria gonorrhoeae*, - rezistent la cefalosporine, fluorchinolone

III gr. – cu un grad moderat de rezistență

- *Streptococcus pneumoniae* - nesensibil la penicilină
- *Haemophilus influenzae* - rezistent la ampicilină
- *Shigella* spp. - rezistent la fluorchinolone

OMS reglementează

I categorie – antibioticele accesibile

Beta-lactamine

- **Benziilpenicillina** **Fenoximetilpenicillina** **Benzatin benzilpenicillina** **Procain benzilpenicillina**
- **Cloxacillina** **Ampicillina** **Amoxicillina**
- **Cefazolina** **Cefalexina**
- **Cefotaxim*** **Ceftriaxon*** **Cefixim*** **Meropenem***
- **amoxicillina + acid clavulanic**

Antibiotice din alte grupe

- **Amikacina** **Gentamicina** **Spectinomycina**
- **Azithromycina** **Clarithromicina*** **Clindamicina***
- **Cloramfenicol** **Doxiciclina**
- **Vancomicina, oral*** **Vancomicina, parenteral***

Chimioterapice sintetice

- **Metronidazol** **Nitrofurantoina** **Ciprofloxacina***
- **Sulfametoxazol + trimethoprim**

- *** - antibioticele care sunt utilizate în maladii concrete sau în caz de agenți concreți**

OMS reglementează

II categorie – antibioticele de supraveghere

Antibiotice

- **Penicilina antipseudomonadice cu inhibitori de beta-lactamaze** - piperacilina+tazobactam
- **Cefalosporine III generație** (fără sau cu inhibitori de beta-lactamaze) - cefixim, ceftriaxon, cefotaxim, ceftazidim
- **Macrolide** - azitromicina, claritromicina, eritromicina
- **Glicopeptidice** - teicoplanina, vancomicina
- **Carbapenemi** - meropenem, imipenem+cilastatina, faropenem etc.

Chimioterapice sintetice - fluorchinolone

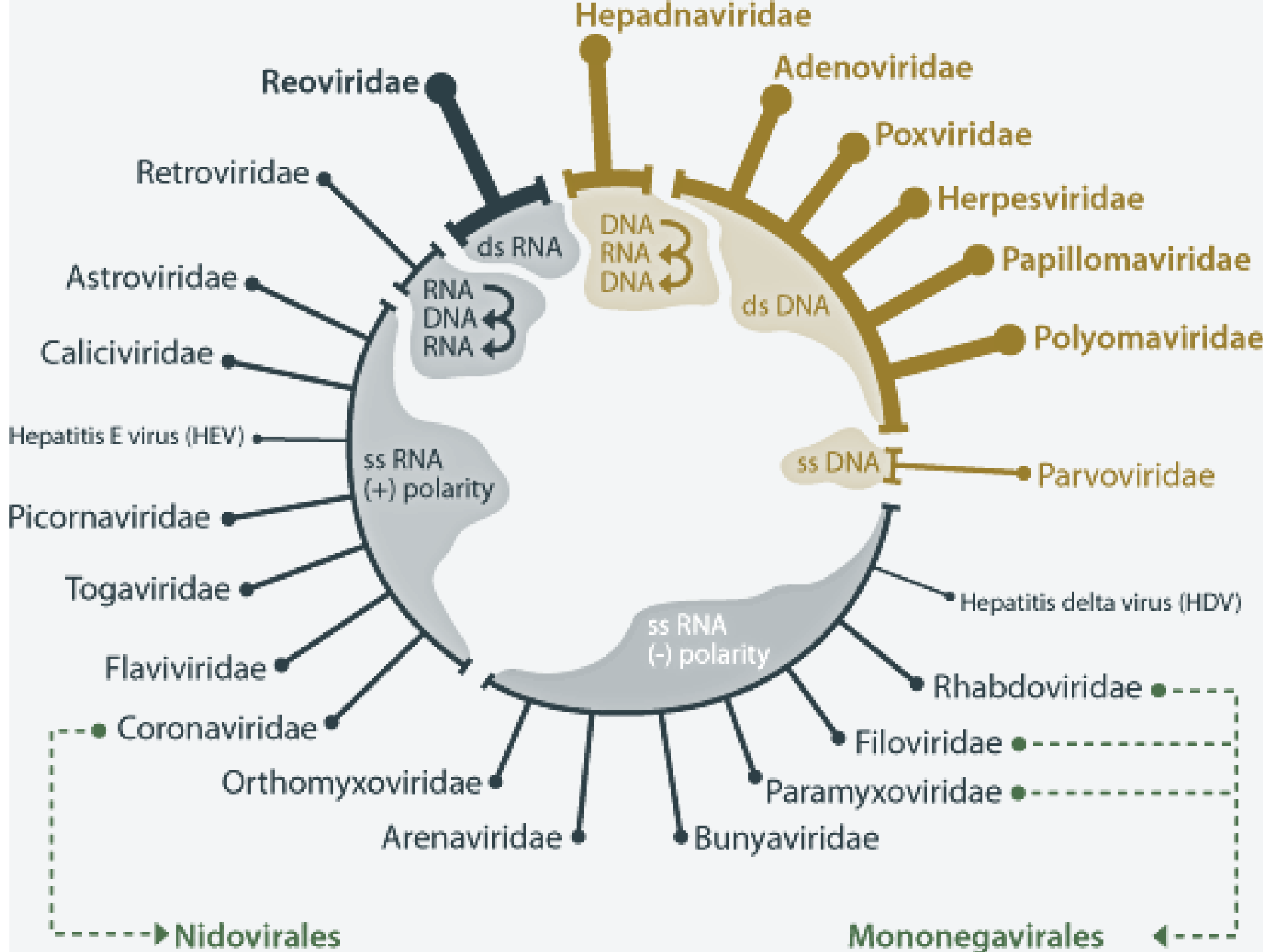
- ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina

OMS reglementează

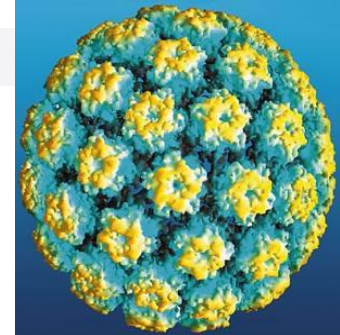
III categorie – antibioticele de rezervă

- **Monobactami** – aztreonam, tigemonam
- **Cefalosporine IV generație** – cefepim, cefpirom
- **Cefalosporine V generație** – ceftarolina, ceftobiprol
- **Polimixine**- polimixina B, colistina, fosfomicina (I/V)
- **Oxazolidinone** – linezolid, sutezolid, tadezolid
- **Gliciclice** – tigeciclina,
- Daptomicina

Preparatele antivirale



Clasificarea antivirale după utilizarea clinică



I. Active față de virusurile ADN

■ A. Antivirale active față de herpesvirusuri

1. Virusurile herpetice (herpes simplex tip I și II, varicelo-zosterian): aciclovir, cidofovir, idoxuridina, valaciclovir, docosanol, trifluridina, fomivirsen, maribavir, famciclovir, penciclovir, foscarnet, interferonii, vidarabina.
2. Antivirale active față de virusul citomegalic: ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, maribavir, foscavir, lobucavir, cidofovir, fomivirsen, interferonii.

■ B. Antivirale active față de adenovirusuri: ribavirina

■ C. Antivirale active față de papilomavirusuri: afovirsen, interferonii, imiquimod, podofilina, podofilox, acidul tricloracetic.

■ D. Antivirale active față de hepadnavirusuri (Virusul hepatitic B):

- interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2b, PEG interferon alfa-2a, lamivudina, emtricitabina, ribavirina, clevedina, entecavir, adefovir dipivoxil

■ E. Antivirale active față de poxvirusuri: ribavirina

Clasificarea preparatelor antivirale

II. Active față de virusurile ARN

Antivirale active față de flavivirusuri (Virusul hepatitic C).

- Interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2b, PEG interferon alfa-2a, levovirina, ribavirina, simeprevir, paritaprevir, daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, sofosbuvir, dasabuvir .

Antivirale active față de orthomyxovirusuri (gripei):

amantadina, rimantadina, oseltamivir, zanamivir, peramivir, pimodivir, favipiravir, baloxavir, ribavirina.

Antivirale active față de retrovirusuri (Virusul imunodeficienței - HIV):

zidovudina, stavudina, zalcitabina, didanozina, lamivudina, abacavir, ritonavir, capravirin, nevirapin, nelfinavir, tipranavir, delaviridin, amprenavir, tenofovir, saquinavir, lopinavir, enfuvirtida, indinavir, emivirin.

Antivirale active față de paramyxovirusuri (virusul sincițial respirator -VSR):

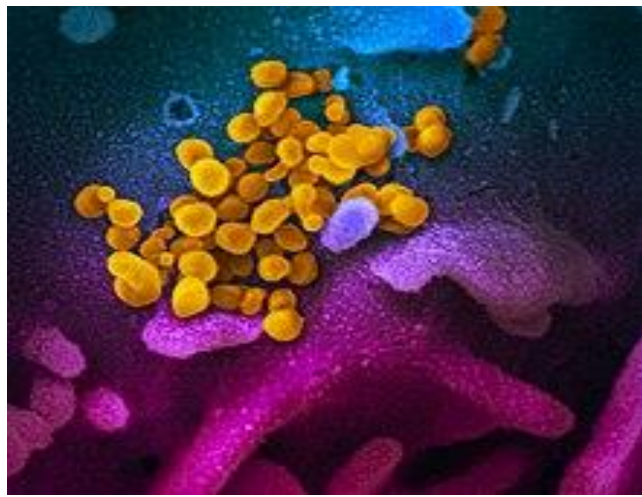
ribavirina, palivizumab, imunoglobuline anti VSR

Antivirale active față de picornavirusuri și coronavirusuri: pleconaril

Clasificarea preparatelor antivirale

III. Active față de virusurile ADN și ARN (antivirale cu spectru larg):

- interferonii (VHV, VHC, virus citomegalic, papilomavirus, herpesvirusuri, coronavirusuri)
- ribavirina (VSR, virusurile gripale, herpesvirusuri, adenovirusuri, poxvirusuri, coronavirusuri).



Infecția cu coronavirus

Principalele simptomele sunt:

- febră în 88,7% din cazuri (în studiul definit ca fiind $37,5^{\circ}\text{C}$ și peste);
- tuse în 67,8% din cazuri.

Alte simptome includ:

- oboseală în 38,1% din cazuri;
- lipsa respirației în 18,7% din cazuri;
- durere în mușchi sau articulații în 14,9% din cazuri;
- dureri în gât în 13,9% din cazuri;
- dureri de cap în 13,1% din cazuri.

Recomandările OMS pentru profilaxia infecției cu coronavirus SARS-CoV-2:

- spălați-vă pe mâini cu săpun sau alcool;
- la tuse sau strănut, acoperiți nasul și gura cu un cot îndoit sau un prosop de unică folosință, urmat de spălare obligatorie a mâinilor;
- evitați contactul strâns (mai puțin de 1 metru) cu persoanele care prezintă tuse sau febră;
- dacă este posibil, nu vă atingeți nasul, gura și ochii;
- în prezența simptomelor unei boli respiratorii ușoare acute și a absenței unui istoric de călătorii recente în China, stați acasă;
- dacă există febră, tuse și lipsă de respirație, contactați o instituție medicală pentru ajutor pentru istoricul călătoriilor anterioare;
- observați igiena atunci când vizitați piețele alimentare care vând animale vii, carne sau păsări de curte;
- evitați consumul de produse brute sau prost tratate termic.

Preparatele recomandate pentru tratamentul infecției cu coronavirus

Preparat	Mecanismul de acțiune	Forma de livrare	Scheme de utilizare
Lopinavir+ritonavir	Lopinavir inhibitor al proteazei virale HIV (HIV-1și 2) Ritonavir – inhibitor al aspartilproteazei HIV-1, HIV-2	Tab/suspen sie	Tab.400 mg lopinavir/100 mg ritonavir fiecare 12 ore timp de 14 zile. Suspensia 400 mg lopinavir/100 mg ritonavir 5ml fiecare 12 ore timp de 14 zile prin sondă nazogastrală
Interferon recombinat beta-1b	crește activitatea supresoare a celulelor mononucleare din sângele periferic și reduce rezistența limfocitelor T la apoptoză, declanșează expresia unui număr de proteine cu efecte antivirale, antiproliferative și antiinflamatorii, schimbă echilibrul citokinelor în favoarea citokinelor antiinflamatorii, inhibă proliferarea leucocitelor și prezentarea autoanticorpilor reduce migrarea leucocitelor prin BHE prin reducerea expresiei metaloproteazelor care cresc permeabilitatea BHE, ↓capacitatea de cuplare și exprimare a receptorilor pentru interferon-gamma, antagonizează IFN-gamma	s/c	0.25 mg/ml (8 mln UI) s/c timp de 14 zile (7 injecții)
Ribavirina	Penetrează rapid în celulele infectate. Inhibă replicarea virionilor noi cu ↓ încărcăturii virale, inhibă selectiv sinteza ARN viral și nu influențează sinteza ARN în celulele normale	Tab., capsule.	2000 mg – doza de atac, apoi 4 zile câte 1200 mg fiecare 8 ore, 4-6 zile câte 600 mg fiecare 8 ore.

Preparate ce pot fi utilizate în coronavirus COVID-19

Agenti antivirali

- Studii clinice cu diverși agenți antivirali sunt în desfășurare, inclusiv oseltamivir, lopinavir și ritonavir, ganciclovir, favipiravir, baloxavir marboxil, umifenovir, interferon alfa și alții. Până în prezent, nu există dovezi care să susțină astfel de terapii.
- Remdesivir este eficient împotriva virusului *in vitro* și este utilizat în tratamentul COVID-19 în China. A fost, de asemenea, utilizat în tratamentul primului pacient din Statele Unite.

Preparate antimalarice (imunodepresive minore)

•Cloroquina și hidroxiclorochina

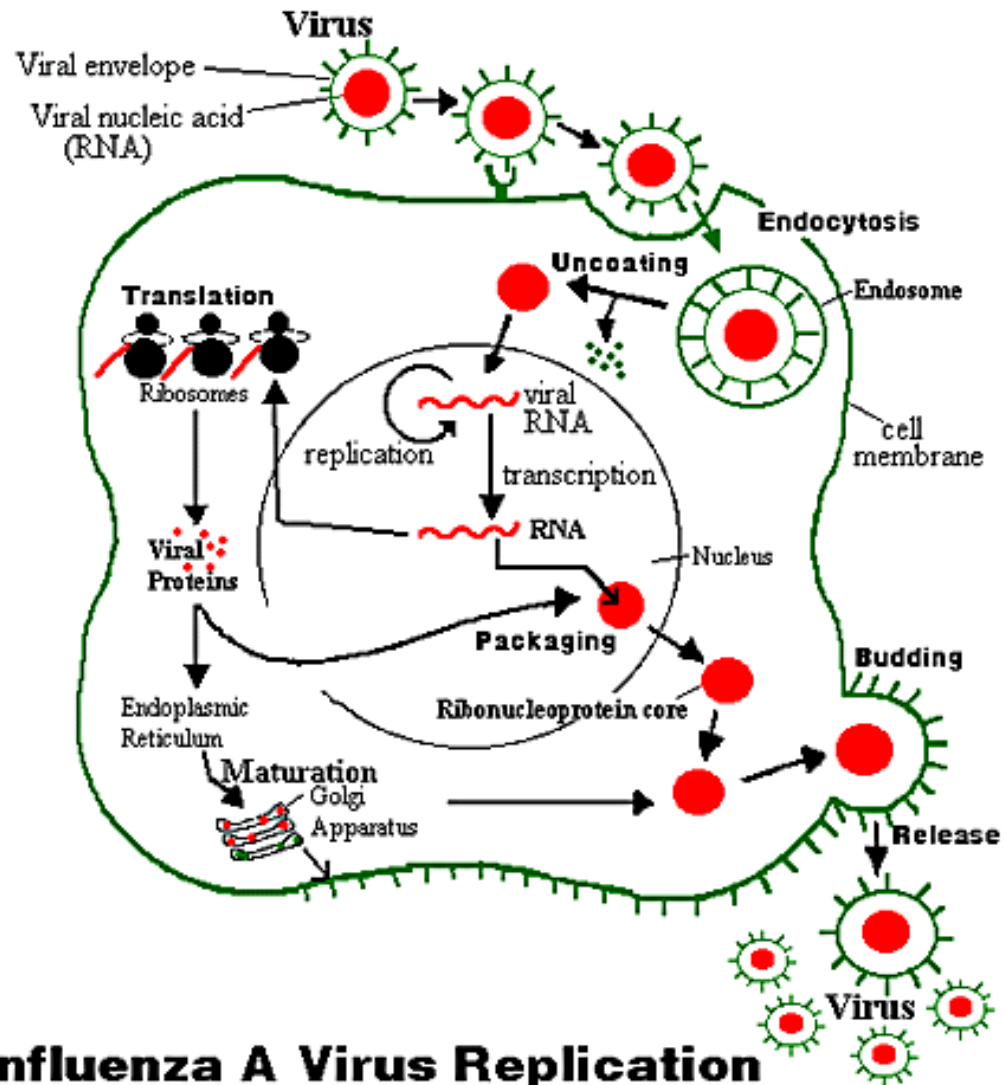
- Studiile clinice ale preparatelor antimalarice ale clorochininei și hidroxiclorochinelor sunt, de asemenea, în desfășurare, dar până în prezent nu există dovezi care să susțină aceste terapii. Clorochina se dovedește a fi eficientă împotriva virusului *in vitro* și este probabil să fie adăugată la ghidurile clinice chineze. Există un mesaj din China potrivit căruia clorochina s-a dovedit a fi destul de sigură.

•Plasma pacienților însănătoșiți și imunoglobulinele

•Tratament simptomatic

Țintele antiviralelor

- Adeziunea virală
- Penetrarea în celulă
- Transcripția
- Translația
- Asamblarea virală

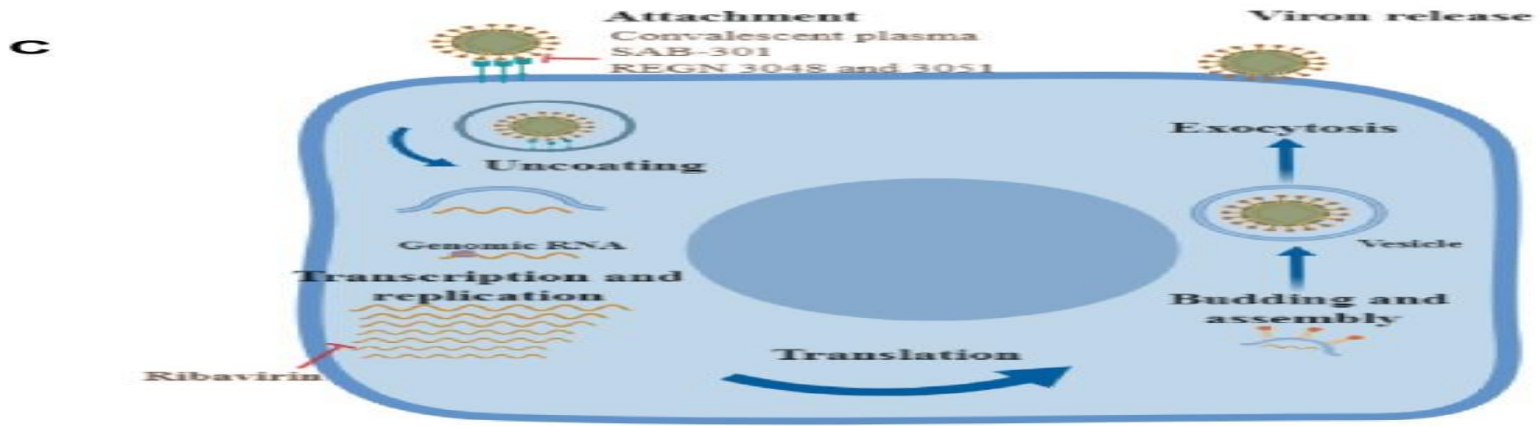
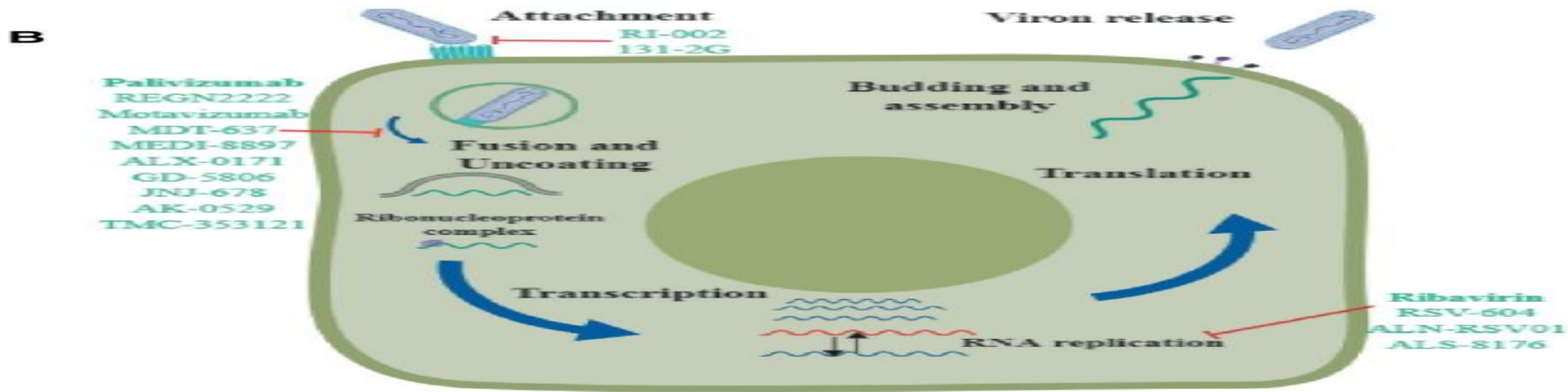
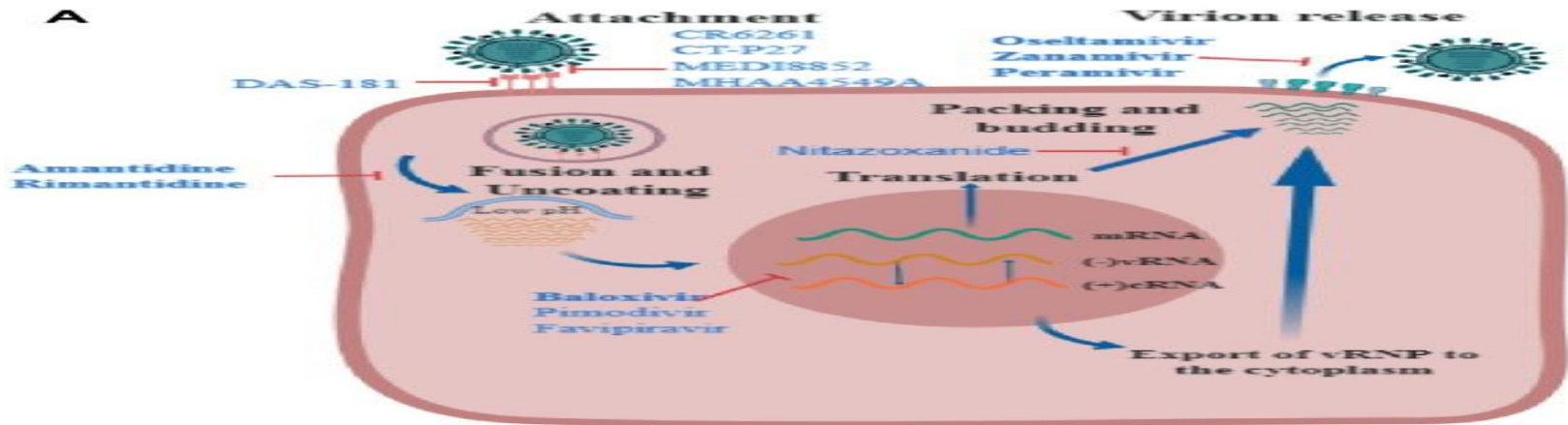


Preparatele antivirale active în orthomyxovirusuri (virusuri gripale)

- Virusul gripal este cauza a 3-5 milioane de cazuri de boli grave și până la 300–650 de mii de decese la nivel mondial (OMS, 2017). Focarile de gripă pandemică apar la intervale imprevizibile provocând o morbiditate crescută, mortalitate și un impact economic negativ
- Preparatele antigripale sunt considerate ca remedii adjuvante vaccinării, care fiind administrate în primele 2 zile de la apariția primelor simptome ale gripei sunt capabile să reducă intensitatea și durata manifestărilor clinice.

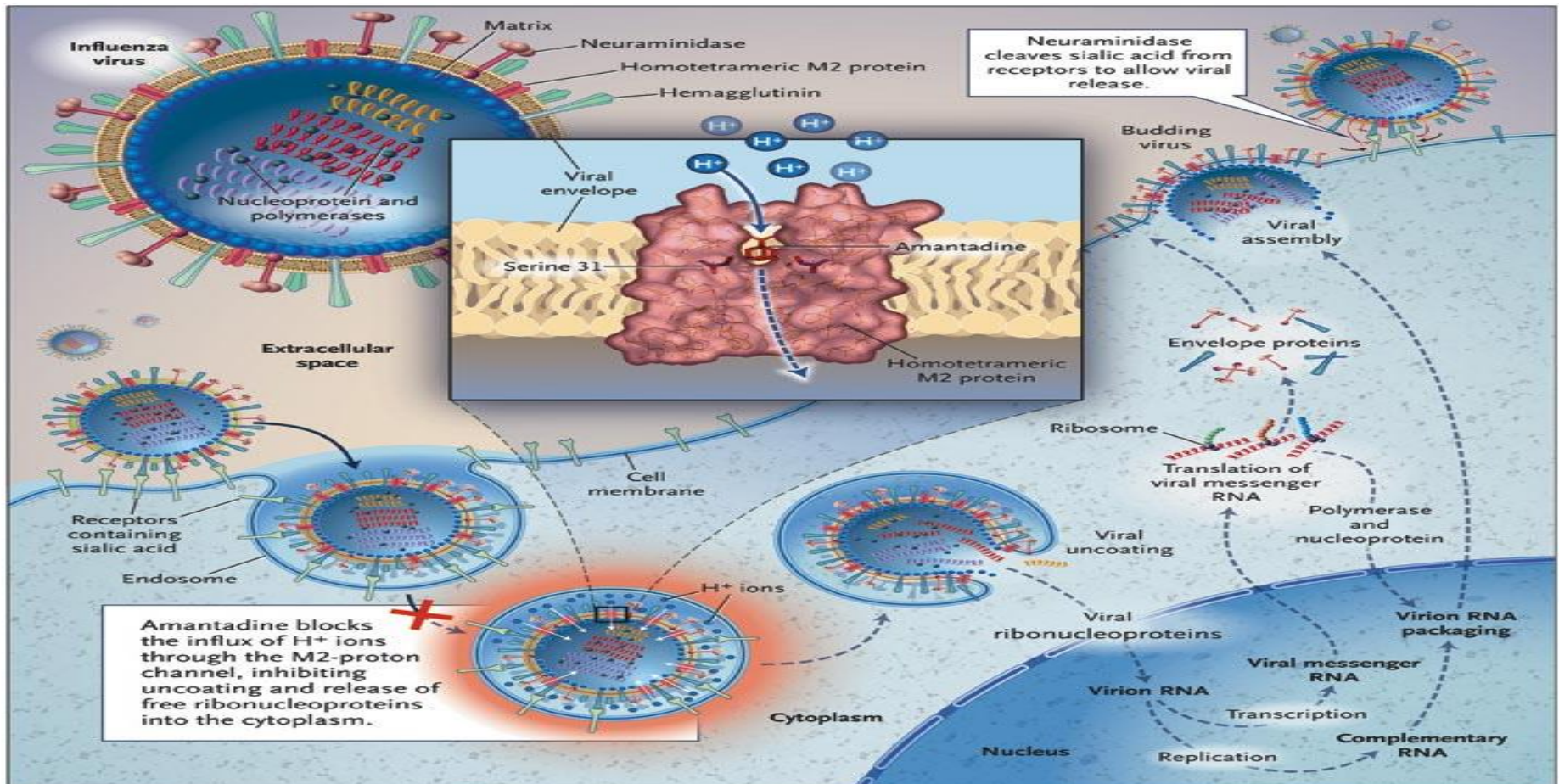
Clasificarea preparatelor antigripale

- inhibitori ai proteinei M2 – amantadina, rimantadina
- inhibitori ai neuraminidazei – zanamivir, oseltamivir, peramivir
- inhibitorii transcripției virale – ribavirina
- **Inhibitorii endonucleazei - baloxavir marboxil**
- **Inhibitorii ARN-polimerazei – pimodivir, favipiravir**
- **Blocarea ancorării și intrării virusului – fludaza**
- **Antagonizarea hemaglutinidei - nitazoxanida**
- **Spectrul de acțiune.** Amantadina și rimantadina inhibă specific replicarea virusului gripei A, iar oseltamivir, zanamivir și ribavirina a gripei A și B. Rimantadina este de 4-10 ori mai activă ca amantadina.



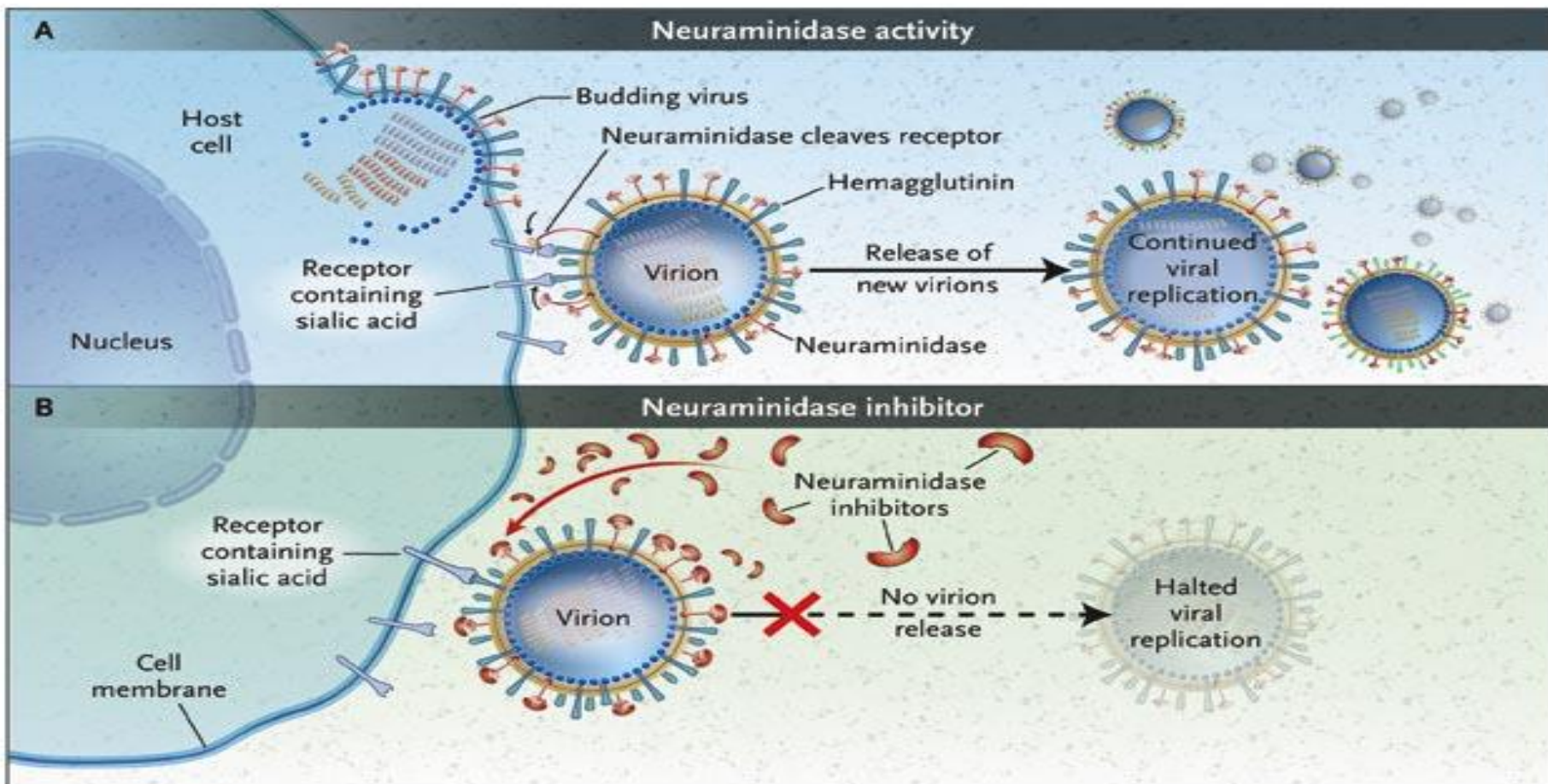
Mechanismul de acțiune al M2 Inhibitorilor

- Amantadina și rimantadina → *inhibă proteina M2 (ce funcționează ca un canal ionic)* → *blochează influxul ionilor de hidrogen din citoplasma celulei gazdă în virus* → *impiedică fuziunea și decapsidarea virusului cu eliberarea genomului sub formă de ribonucleoproteine și transportul lor în nucleu pentru replicare.*
- În doze mari *blochează influxul H⁺ în aparatul Golgi al celulei* → *afectarea hemaglutininei pe cale secretorie* → *blochează transportul ei pentru asamblarea unui nou virus*



Mecanismul de acțiune inhibitorilor neuraminidazei

- Zanamivir și oseltamivir → *interacționează cu locul activ al enzimei și inhibă neuraminidaza (o glicoproteină de suprafață necesară pentru replicarea virală) → determină agregarea virală la suprafață → diminuează răspândirea virusului în tractul respirator*



Indicațiile

- **profilaxia sezonieră a gripei ca o alternativă la vaccinarea antigripală;**
- **profilaxia gripei în cazul epidemiilor la pacienții cu risc major (la personalul medico-sanitar, bătrâni, pacienți cu maladii cronice, contacți familiari, la persoanele ce nu pot fi vaccinate din cauza alergiei la ouă);**
- **tratamentul gripei la pacienții cu risc mare;**
- **pneumonie gripală și crupul gripal(amantadina, rimantadina).**
- **Preparatele antivirale se consideră doar ca măsuri adjuvante în cursul epidemiilor de gripă la pacienții cu risc pentru formele grave de maladie. Ele reduc intensitatea și durata simptomelor la administrarea în primele 2 zile de la debutul gripei.**

Baloxavir marboxil

- Promedicament, hidrolizat in forma activă, care inhibă selectiv endonucleasa cu dereglarea inițierii sintezei ARNm a virusului gripei.
- activitate împotriva mai multor virusuri gripale A, inclusiv virusuri rezistente la oseltamivir, precum și virusuri B.
- Studiile preclinice au demonstrat protecția față de semnele clinice și de mortalitate chiar și la întârzierea abordării tratamentului (tratamentul a început 4 zile după infecție).
- studiile experimentale au demonstrat eficacitate în infecția cu virusuri gripale aviare (H5N1, H7N9)
- studiu clinic a demonstrat eficacitatea baloxavirului la pacienții infectați cu gripă a demonstrat o reducere semnificativă a încărcăturii virale în comparație cu grupul oseltamivir la o tolerabilitate bună.
- În Japonia, baloxavirul a fost aprobat pentru tratamentul pacienților adulți și sugari infectați cu gripă;
- în SUA, medicamentul a fost aprobat de FDA pentru tratamentul gripei acute, necomplicate la persoanele cu vârsta peste 12 ani

Inhibitorii polimerazei virale

Pimodivir

- inhibitor non-nucleozid al polimerazei prevenind sinteza ARN viral;
- este activ împotriva unui grup divers de virusuri gripale A H1N1pdm, H5N1, H7N9 și H3N2;
- Studiile preclinice au demonstrat protecție la administrarea 4 zile după infecția cu virusuri H1N1pdm sau H5N1;
- asocierea pimodivir și oseltamivir sugerează un beneficiu potențial pentru o terapie combinată;
- studiu clinic cu pimodivir a scăzut semnificativ sarcina virală în decurs de 7 zile la pacienții adulți cu gripă sezonieră acută și necomplicată A.

Favipiravir

- analog nucleozid purin care inhibă direct activitatea ARN-polimerazei dependente de ARN;
- are activitate împotriva virusurilor gripale A și B umane și aviare, inclusiv virusurile gripale aviare H5N1 și H7N9, rezistente la inhibitorii neuraminidazei și inhibitorii M2

Preparatele antigripale noi

Fludasa

- o sialidază recombinantă compusă din domeniul catalitic al unei sialidaze bacteriene și a domeniului de ancorare a epiteliului amfifregulinei proteinei umane;
- În tractul respirator uman, acizii sialici de suprafață celulară sunt receptorii primari pentru legarea și intrarea virusurilor gripei.
- funcționează prin eliminarea receptorilor sialici din epiteliul căilor respiratorii, împiedicând astfel intrarea virală în celulele epiteliului respirator;
- este un antigripal cu spectru larg împotriva virusurilor gripale umane și aviare fără toxicitate celulară ;
- Studiile preclinice au arătat eficacitate în infecția gripală, inclusiv cu virusurile H5N1 și H7N9 extrem de patogene.

Nitazoxanida

- se desacetilează rapid în sânge la forma metabolică activă tizoxanidă cu afectarea transportului de hemaglutinină virală (HA) de la reticulul endoplasmatic la aparatul Golgi și prin blocarea glicozilării și maturizării HA
- activitate împotriva unei game largi de virusi, inclusiv virusuri gripale A și B in vitro, inclusiv virusuri gripale aviare

CLASIFICAREA ANTIHERPETICELOR

A. Analogi nucleozidici antiviruri herpetice

- 1) analogii guanozinei:
 - - *medicamente active: aciclovir, penciclovir, ganciclovir,*
 - - *promedicamente: valaciclovir, famciclovir, valganciclovir*
- 2) analogii timidinei: *brivudină, idoxuridină, trifluridină*
- 3) analogii adenozeinei: *vidarabină*

B. Analogi nucleotidici fosfonați antiviruri herpetice: *cidofovir*

C. Antiviruri herpetice - inhibitoarea ale fuziunii virale: *docosanol*

D. Analogi nucleozidici aciclici antiviruri citomegalic:

- - *ganciclovir* - *valganciclovir*

E. Compuși pirofosfat organici: *foscarnet*

F. Oligonucleotide antisens : *fomivirsen*

G. Inhibitori ai proteinkinazei virale: *maribavir*

Indicațiile.

Aciclovir și valaciclovir:

- infecții herpetice oftalmice (keratită etc.);
- infecții herpetice cutanate sau mucoase (orofacial);
- infecții herpetice genitale recurente;
- infecții herpetice sistemice (encefalite, herpes neonatal);
- infecții herpetice cu VHS(encefalite) sau VVZ (varicelă și zona zoster) la pacienții imunocompromiși;
- profilaxia antiVCM la pacienții imunodeprimați (transplant de organ);
- infecții cu VEB (efecte tranzitorii).

Ganciclovir și valganciclovir în herpesvirusuri, în special VCM:

- retinita cu VCM la pacienții imunocompromiși;
- prevenirea infecției cu VCM în transplant de organe;
- alte sindroame infecțioase cu VCM (gastroenterită, hepatită) la bolnavii cu SIDA sau transplant de organe;
- keratita cu VHS (ganciclovir);
- hepatita cu virusul hepatitic B (ganciclovir);
- pneumonia cu VCM (asociată la imunoglobuline).

Fomivirsen – activ față de tulpinile VCM rezistent la ganciclovir, foscarnet, cidofovir

- retinita cu VCM la bolnavii intoleranți sau ce nu răspund la alte terapii;
- retinita cu VCM la pacienții cu HIV.

Foscarnet:

- retinita cu VCM, inclusiv rezistent la ganciclovir;
- retinita cu VCM la bolnavii cu SIDA
- infecții cutaneomucoase cu VHS și VVZ, rezistente la aciclovir.

Maribavir: infecții cu VCM

Farmacocinetica.

- **Preparatele antivirale antiherpetice la aplicarea topică , de regulă, nu determină concentrații sistemice importante, dar care se pot acumula în veziculele herpetice.**
- **La administrarea internă se constată o biodisponibilitate mai mare a promedicamentelor, care la primul pasaj intestinal și hepatic se transformă în medicamente active.**
- **Majoritatea preparatelor se caracterizează printr-o cuplare neesențială cu proteinele plasmatică și o distribuție largă în organism deoarece au un volum de distribuție mare egal sau care depășește volumul apei din organism.**
- **Dacă la primele preparate (aciclovir, valaciclovir) se determina o perioadă de înjumătățire mică atât în plasmă, cât și intracelular, atunci preparatele mai noi se caracterizează printr-o menținere mai durabilă în celulă datorită unui $T_{0,5}$ mai mare ca în plasmă.**

Preparatele antivirale utilizate în infecțiile cu citomegalovirus

- **Inhibitorii fuziunii virale:**

- imunoglobulinele purificate (citogram);

- inhibitorii de atașament;

- **Inhibitorii sintezei ADN-ului:**

- ❖ Inhibitorii ADN-polimerazei: ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, foscarnet, aciclovir, brincidofovir, filociclovir;

- ❖ Oligonucleotide antisens: fomivirsen;

- ❖ inhibitorii complexului helicază/primază: pritelivir, amenamevir;

- **Inhibitorii clivării/asamblării:**

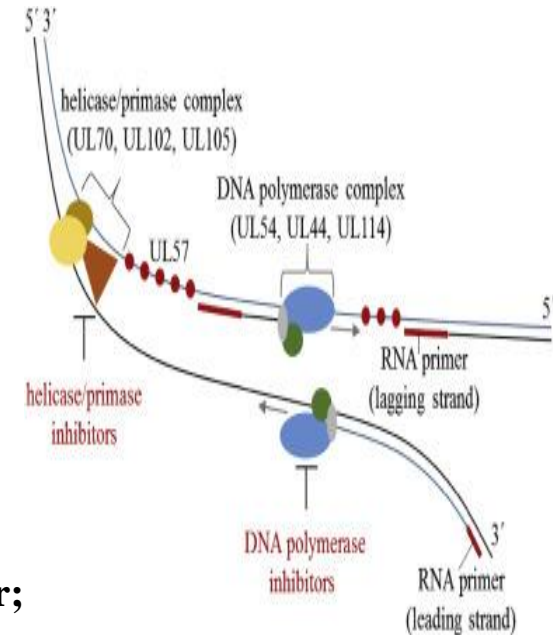
- Inhibitorii complexului terminal de asamblare: letermovir, tomeglovir;

- Inhibitorii proteinkinazei UL97: maribavir;

- Analogii benzimidazolului halogenat: BDCRB, GW275175X;

- Der.indolcarbazolici;

- Der.chinazolinici



Letermovi



- A fost aprobat pentru profilaxia infecției HCMV după transplant de celule stem hematopoietice.
- Aceste molecule inhibă ambalarea ADN în virion și reprezintă o nouă clasă de medicamente aprobată pentru profilaxia HCMV.
- LTV este remarcabil de selectiv împotriva HCMV precum și împotriva infecției rezistente la ganciclovir.
- Inhibă complexul terminal viral, codificat de genele UL56, UL51 și UL89
- Reacții adverse: mai rare în special GI (gastrită, greață), dispnee, hepatită.
- Mecanismul rezistenței - Mutațiile în gena UL56 Mai puțin frecvent, mutații în genele UL51 sau UL89

Britt W.J. et al., 2018, Poole C.L. et al., 20018, [El Helou Get al.](#), 2019

Maribavir

Se leagă competitiv de UL 97 din complexul terminazei

Nu necesită fosforilare intracelulară (independent de Pul54)

Este potențial activ față de infecțiile CMV ganciclovir-rezistente

Biodisponibilitate bună la administrare orală. Reacții adverse minore (diaree).

Britt W.J. et al., 2018, Poole C.L. et al., 20018, [El Helou Get al., 2019](#)

Brincidofovir

- este un promedicament, ester lipidic eteric, cu eficacitate *in vitro* împotriva tuturor herpesvirusurilor umane, inclusiv HCMV, de majoritatea ADN virusurilor, inclusiv adenovirus și polomavirus;
- activ împotriva izolatelor rezistente la medicamente, inclusiv la ganciclovir și au mutații în gena UL97.
- Are o biodisponibilitate orală înaltă cu o absorbitie mare;
- Nu se reabsoarbe în rinichi de către transportorul anionic organic, cu reducerea nefrotoxicității acestuia și oferind un avantaj semnificativ față de cidofovir;
- Se indică în infecțiile cu HCMV la beneficiarii de transplant de celule stem (100 mg 2 ori/săpt.)
- Se stuiază o formă I/V pentru a reduce incidența și severitatea diareei și a crește nivelul de medicament în alte compartimente.

Actualitatea

- **Papilomavirusul uman (HPV) este agentul cauzal al unor boli dermatologice cu transmitere sexuală;**
- Acest virus este o cauză semnificativă a mortalității și morbidității în țările în curs de dezvoltare.
- Infecția cu HPV este responsabilă pentru ~ 570 000 de cazuri noi de cancer înregistrate anual în întreaga lume , dintre care cancer cervical~100%, cancerul vaginal~ 60%, vulvar~ 40%, cancerul anal 80% (2/3 la femei), în jur de 60% cancer al limbii și amigdalelor și peste 30 milioane de cazuri de veruci genitale.
- **La nivel global, cancerul de col uterin este cel de-al doilea cancer cel mai frecvent la femei și este responsabil pentru un număr semnificativ de decese (453 milioane).**
- **Familia Papillomaviridae cuprinde mai mult de 130 de genotipuri HPV care au fost izolate din diferite neoplazii umane precum negi, cancere și cazuri de papilomatoză respiratorie recurentă** [Dadar M.et al 2018, Довлетханова Э.Р 2015](#)

Principiile de tratament a HPV

HPV

- Vaccinele

HPV

- Preparate antivirale locale și sistemice
- Preparate citotoxice

HPV

- Preparate antiinflamatoare
- Preparate imunomodulatoare

HPV

- Crioterapia
- Terapia fotodinamică
- Tratament chirurgical

Preparate citotoxice	Imunomodulatoare	Antivirale
Podofilina	Groprinosina	INF (INF-alfa-2b)
Imiquimod	Panavir	Cidofovir
Trioxidul de arsen	Allokin-alfa	Ribavirină+peginterferon - alfa-2b
Acid bi-, tricloracetic	Viferon	Proteflazid
5-Fluorouracil	Intron A	Aciclovir
Cisplatin, carboplatin	Licopid	
Podoxifilina	Altevir	
Sinecatechins	Hepon	
	Genferon	
	Imupurin	

Preparatele de origine entomologică

- Allochin alfa manifestă proprietăți imunotrope în calitate de cofactor al activării creșterii producerii INF-gamma de NK-celule, INF-alfa de leucocite în focarul infecției datorită reacției la antigenul viral.
- inducția sintezei INF este în limitele nivelurilor normale în rezultatul acțiunii virusului.
- **Aceasta este o particularitate specifică a preparatului cu localizarea acțiunii și reducerea efectelor sistemice nedorite cauzate de răspunsul nespecific generalizat, constatat la utilizarea preparatelor imunomodulatoare**

(Chernysh S.et al.,2002, Черныш С.И., 2005, Ершов Ф.И. и др., 2008).

Preparatele de origine entomologică

Studiile clinice au demonstrat eficacitate allochinului alfa în tratamentul și profilaxia și a altor infecții virale:

- **infecțiilor herpetice** (Черныш С.И. и др., 2005, Исаков В.А. и др., 2006, Тищенко М.С. и др., 2006, Корягин В.Н. и др., 2007, Ершов Ф.И. и др., 2008),
- **infecțiilor cu papilomavirusuri** (Черныш С.И., 2005, Гайдуков С.Н. и др., 2006, Ершов Ф.И. и др., 2008, Иващенко М.Д. и др., 2009, Ковчур П.И. и др., 2009, Сафронникова Н.Р. и др., 2010, Самышева Е.В. и др., 2010),
- **hepatitelor virale B și C** (Беляева Н.М. и др., 2002, Чешик С.Г. и др., 2003 Ершов Ф.И. и др. 2008, Мязин Р.Г., Хабибулин Э.Р., 2009),
- **gripei A și B** (Chernysh S.et al.,2002, Черныш Ф.И. и др., 2008).



ANTIVIRALELE ANTIRETROVIRUSURI - ANTIHIV (SIDA) CLASIFICAREA

INHIBITORII REVERSTRANSCRIPTAZEI

- 1. Analogii nucleozidici:

- *Zidovudină* - *didanozină* - *tenofovir*
- *Stavudină* - *zalcitabiă* - *emtricitabină*
- *Lamivudină* - *abacavir* - *amdoxovir*

- 2. Analogi non - nucleozidici

- *delavirdină* - *nevirapină* - *efavirenz*

INHIBITORI AI PROTEAZEI VIRALE

- - *amprenavir* - *indinavir* - *ritonavir*
- - *lopinavir* - *nelfinavir* - *sacvinavir*

INHIBITORI AI FUZIUNII VIRUS-CELULA ŢINTĂ

- - *enfuvirtidă*

II. Mecanismul de acțiune

- **A. INHIBAREA REVERSTRANSCRIPTAZEI (RT)**
- **RT sau ADN polimeraza ARN-dependentă asigură trecerea de la ARN genomic monocatenar → ADN proviral bicatenar → integrarea în cromozomul celulei gazdă**
- **1. Analogii nucleozidici inițiali → preparat trifosfat → inhibă RT prin competiție cu dezoxinucleotidele trifosfatate naturale → incorporarea în ADN-viral → opresc elongarea lanțului ADN.**
- **2. Analogii non-nucleozidici se leagă alosteric de enzimă în afara locului de legare a substratului → forme nefuncționale ale enzimei → împiedică sinteza ADN-viral (acțiune specifică anti-HIV-1).**

Mecanismul de acțiune

INHIBITORI AI PROTEAZEI VIRALE

- Proteinele virale (HIV) polipeptidice lungi → fragmente mai mici (proteine lanțuri structurale mature și funcționale)
↑
proteazele virale
↓
- Inhibitorii proteazelor virale → situsurile de clivare → blocarea maturării virale
↓
- Substrat pentru P-glicoproteină (pompă de eflux) se produc particule virale imature și nefuncționale
↓
- Limitează penetrarea în celule și difuziunea în țesuturi

INHIBITORI AI FUZIUNII VIRU-CELULĂ ȚINȚĂ

- Blochează acțiunea glicoproteinei gp41 → se inhibă ancorarea în membrana celulei țintă și inițierea fuziunii celor două învelișuri lipidice (viral și membrana celulară)

Indicațiile

- **chimioprofilaxia la persoanele sănătoase expuse riscului infectării;**
- **prevenirea transmisiei prenatale la femeea gravidă infectată cu HIV;**
- **infecțiile cu HIV la adulți și copii (mai frecvent în asocieri de inhibitori ai RT nucleozidici, nucleozidici + non-nucleozidici, nucleozidici + inhibitori ai proteazei);**
- **infecții HIV-1 la adulți (non-nucleozidici + alți antiretrovirali);**
- **infecții cu HIV cu tulpini multirezistente (efuvirtida).**

Farmacocinetica.

- Preparatele antivirale antiHIV se caracterizează prin absorbție și biodisponibilitate variată (10-90%), însă pentru majoritatea din ele aceasta constituie 60-90%.
- Pentru analogii nucleozidici și non-nucleozidici ai RT e caracteristică:
 - o cuplare nesemnificativă cu proteinele plasmatică (5-40%);
 - o metabolizare variată în ficat (20-80%);
 - o eliminare mai considerabilă sub formă neschimbată prin urină (5-70%);
 - o perioadă de înjumătățire mai mare în celulă decât în plasmă.
- În același timp inhibitorii proteazei :
 - se cuplează intens cu proteinele plasmatică (peste 90%);
 - se metabolizează extensiv în ficat și produc inhibiția citocromului P-450 cu reducerea metabolizării altor preparate;
 - au un T_{0,5} relativ mic (2-12 ore).

ANTIVIRALELE ÎN HEPATITELE B și C

În hepatita produsă de virusul hepatitic B :

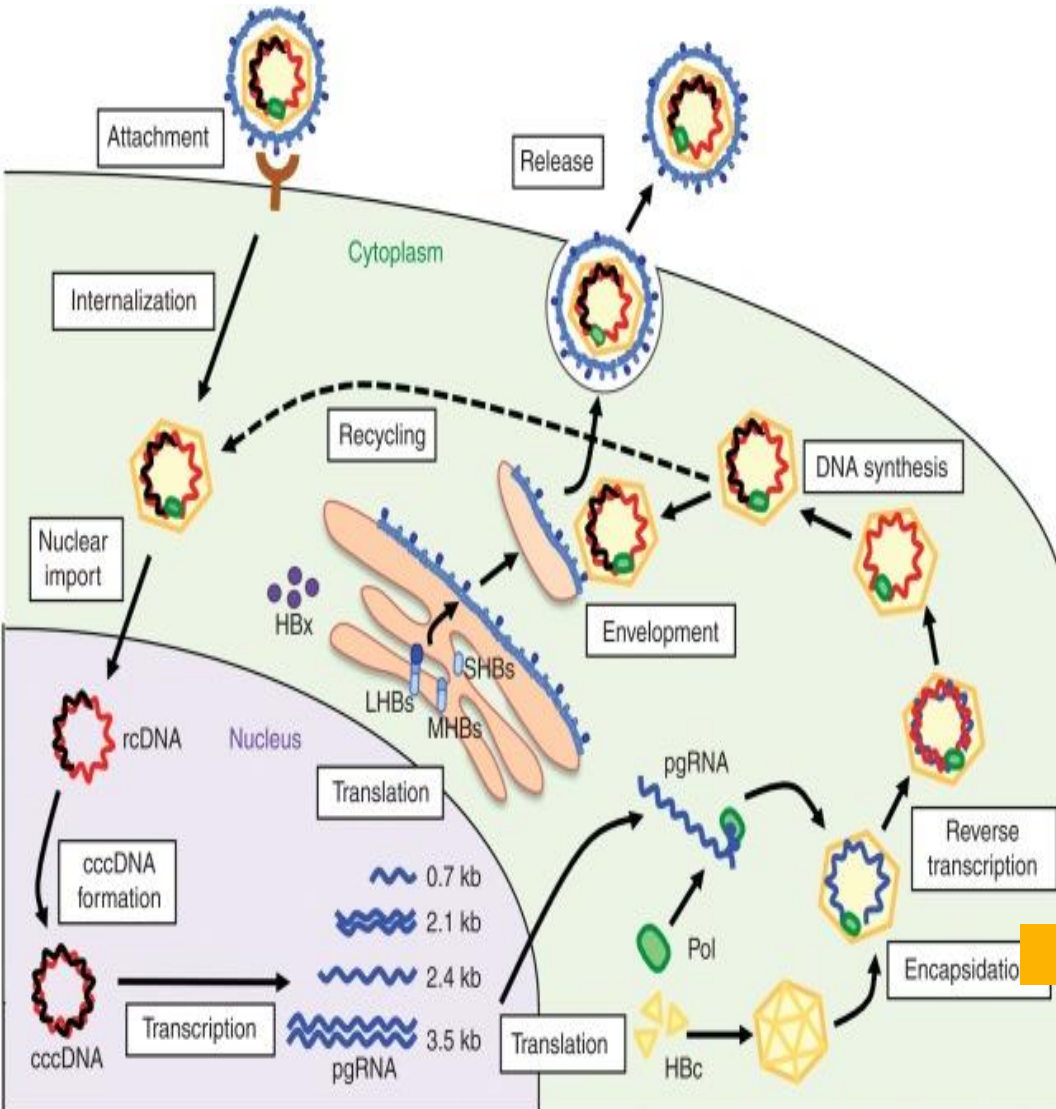
- *interferon alfa-2a;* - *interferon alfa-2b;*
- *peginterferon alfa-2a;* - *peginterferon alfa-2b;*
- *lamivudina;* - *adenovir dipivoxil;*
- *tenofovir;* - *clevudina;*

În hepatita produsă de virusul hepatitic C :

- *interferon alfa-2a; interferon alfa-2b;*
- *peginterferon alfa-2a; peginterferon alfa-2b;*
- *ribavirină;*
- *simeprevir paritaprevir*
- *daclatasvir ledipasvir ombitasvir*
- *sofosbuvir, dasabuvir,*

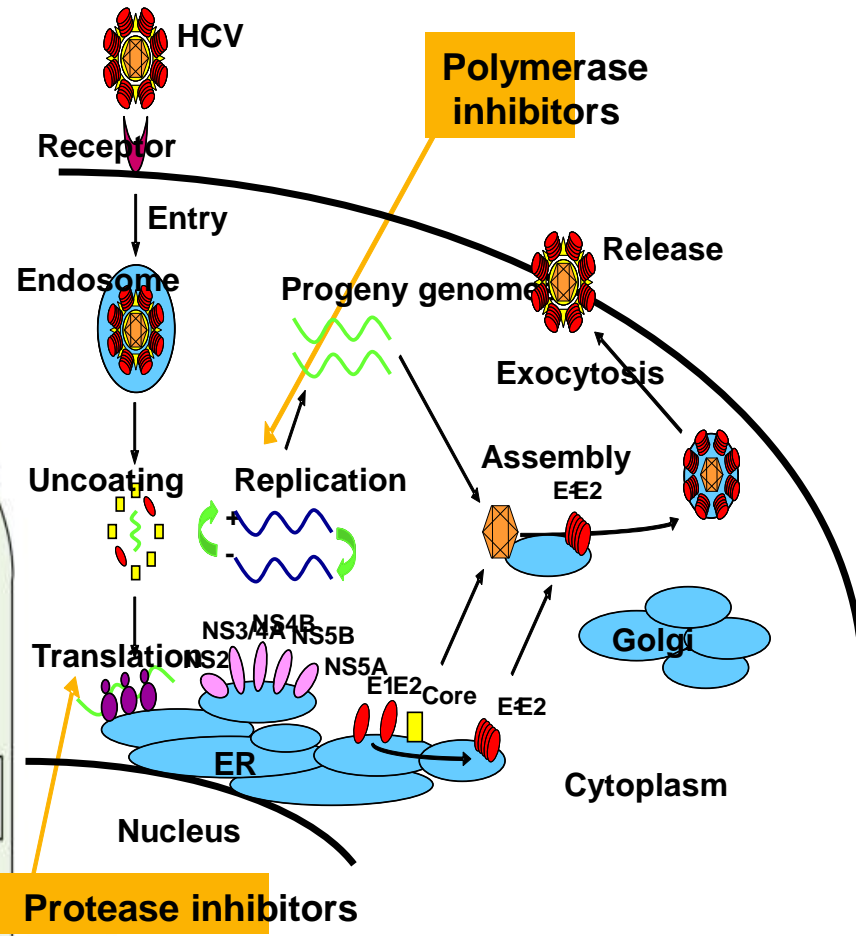
Ciclul de viață al virusului HB

Koichi Watashi et al 2015



Ciclul HCV și țintele terapiei antivirale

antivirale



Strategiile terapiei antivirale HVB

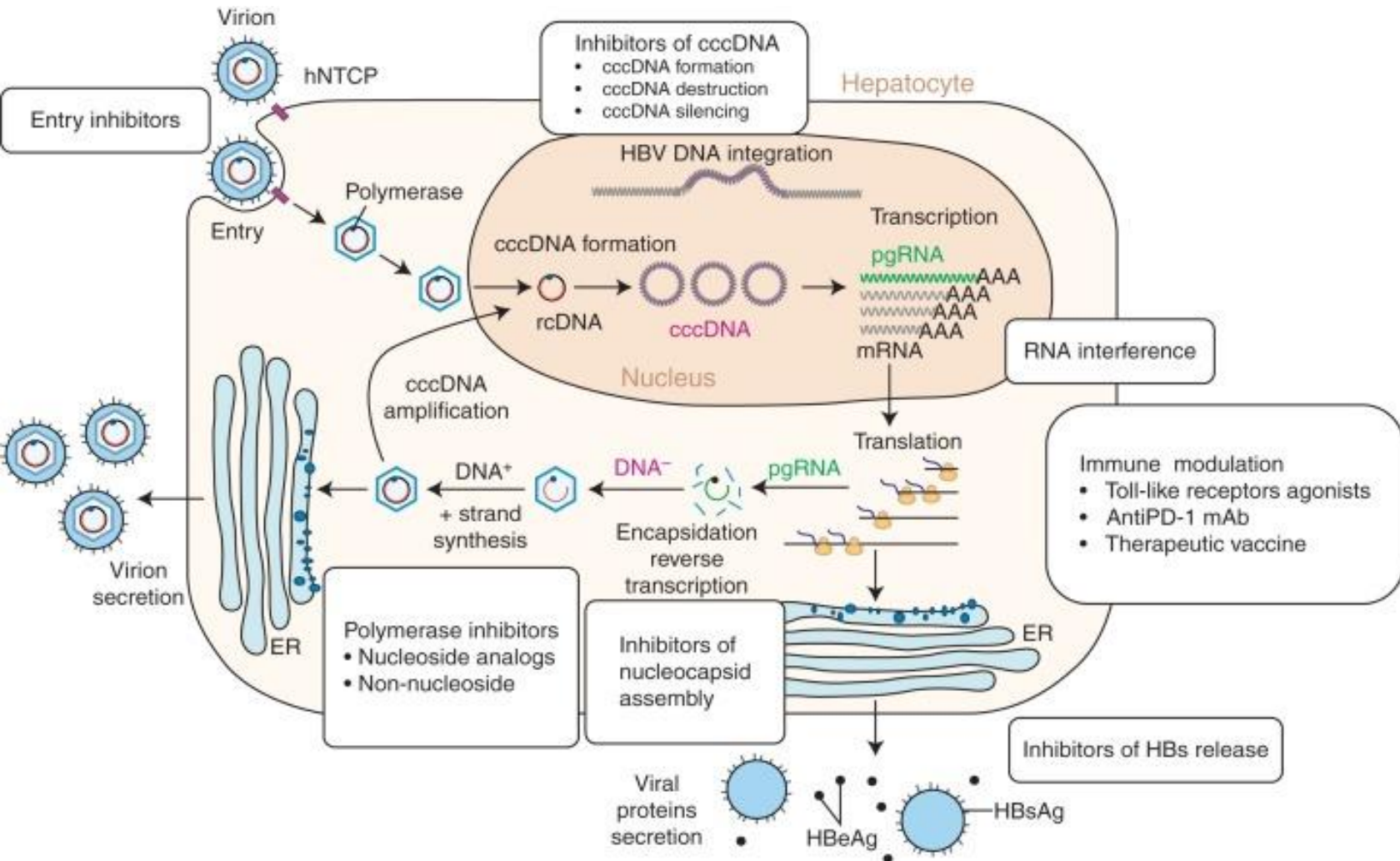
I. Preparate antivirale cu acțiune directă:

- **inhibitori ai penetrării/intrării virale** - Mircludex B;Ciclosporina și derivații: alisporivir;
- **inhibitori noi de polimerază** - tenofovir alafenamid fumarat, clevudina, Besifovir
- **inhibitori de asamblare a capsidei** - Morfotiadina
- **blocanți de eliberare a virusului**
- **inhibitori ai formării și transcripției cccADN.**

II Preparate care amplifică răspunsurile imune specifice anti-VHB:

- **Inhbitorii penetrării:** micludex B, ciclosporina și derivații;
- **Inhibitori de ciclofilină:** alisporivir, NIM811 și SCY-635 ;
- **agoniștii receptorului Toll-like (TLR)** - agonistul TLR7 GS-9620 ;
- **inhibitori ai punctelor de control imune-** nivolumab;
- **celule T prelucrate** - celule T inginerizate cu un receptor de antigen himeric specific pentru proteinele de înveliș HBV; ;
- **alți modulatori imunogeni:**
 - IL-7 uman recombinant (CYT107),
 - IL-12 uman recombinant

Strategiile de dezvoltare a preparatelor antivirale HVB



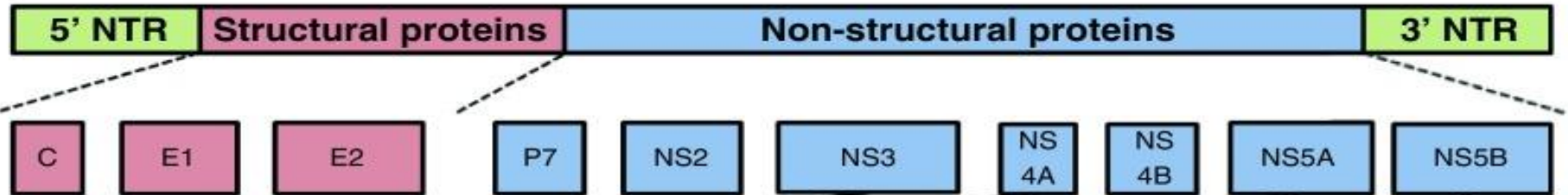
Preparatele antivirale sintetice utilizate în tratamentul hepatitei virale C

- **INHIBITORII PROTEAZELOR NS3/4A (-previr):-** inhibă proteaza serinică NS3/4A cu rol important în unele procese vitale ale virusului hepatitic C (VHC)
 - **telaprevir** **boceprevir** **simeprevir** **paritaprevir**
 - danoprevir, asunaprevir, vaniprevir, grazoprevir, narlaprevir - vedroprevir - faldaprevir
- **INHIBITORII PROTEINEI NS5A (-asvir)–** proteină importantă formarea membranei, replicare și asamblarea VHC
 - **daclatasvir** - **ledipasvir** - **ombitasvir**
 - elbasvir - velpatasvir - samatasvir
- **INHIBITORII NS5B POLIMERAZEI (-buvir) –** enzimă cheie în replicare – sinteza noilor catene ale VHC (calea de tratament fără interferoni)
 - a) nucleozidici - **sofosbuvir**, mericirabina, valopicitabina
 - b) nenucleozidice – **dasabuvir**, beclabuvir, filibuvir, nesbuvir, tegobuvir
- **PREPARATE COMBINAATE**
 - Harvoni (original) sau twinvir – **sofosbuvir+ledipasvir**,
 - Viechirax – **ombitasvir + paritaprevir + ritonavir**;
 - Epclusa - **sofosbuvir + veltapasvir**
 - Zepatier = **Elbasvir/Grazoprevir**
 - **Viekira pak: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir**

Preparatele antivirale în HVC

([Pol S. et al. Ther Adv Infect Dis. 2013 Jun; 1\(3\): 107–116.](#)

[Seyed Moayed Alavian et al. Hepat Mon. 2016 Aug; 16\(8\): \)](#)



Protease inhibitors:

Telaprevir
Boceprevir
Simeprevir
Paritaprevir
Faldaprevir
Asunaprevir
Danoprevir
Vaniprevir
Grazoprevir
Vedroprevir
ABT-493
GS-9857

NS5A inhibitors:

Daclatasvir
Ledipasvir
Ombitasvir
Elbasvir
Velpatasvir
ACH-3102
PPI-668
GSK2336805
Samatasvir
ABT-530

NS5B Polymerase inhibitors:

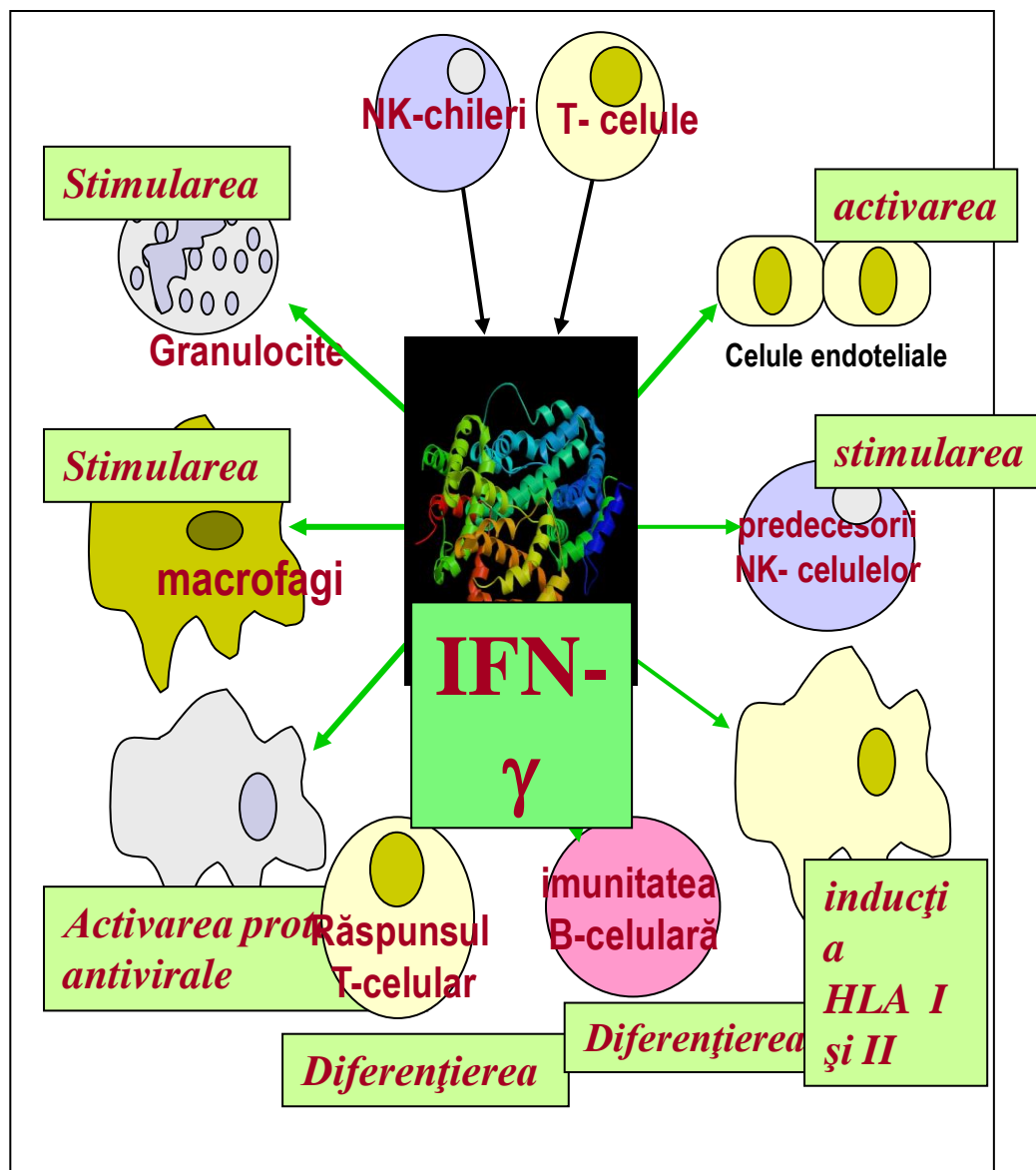
Nucleosides	Sofosbuvir VX-135 IDX20963 ACH-3422
Non-nucleosides	Dasabuvir Beclabuvir PPI-383 GS-6006 TMC647055

Indicațiile pentru tratamentul HVC

- Toți pacienții cu afecțiuni hepatice cronice compensate sau decompensate, cauzate de VHC, care au primit sau nu tratamente **(A1)**
- Tratamentul pacienților cu ciroză hepatică marcată (F3–F4 după scara METAVIR) trebuie să fie prioritari **(A1)**
- Pacienții cu ciroză hepatică decompensată (clasa B și C după Chail-Piu) trebuie imediat să urmeze tratament cu scheme fără INF. **(A1)**
- Tratamentul trebuie să fie prioritar indiferent de stadiul fibrozei la pacienții cu coinfecția cu HIV și VHB, pacienții înainte și după transplant, bolnavii cu manifestări extrahepatice și pacienții cu slăbiciune marcată **(A1)**
- Tratamentul trebuie să fie prioritar indiferent de stadiul fibrozei cu risc crescut de transmisie a VHC, inclusiv ce utilizează stupefiante, contacte cu partenerii sexuali, femeile de vârstă fertilă ce-și doresc copii, pacienții la hemodializă, persoanele în zonele de detenție • **(B1)**
- Tratamentul este argumentat la pacienții cu fibroză moderată (F2 după scara METAVIR) **(A2)**
- Tratament individualizat la pacienții fără sau cu afecțiuni hepatice ușoare (F0–F1 după scara METAVIR) și fără manifestări extrahepatice **(B1)**
- Tratamentul nu este recomandat pentru pacienții cu durata vieții limitată, cauzată nu de maladiile hepatice **(B1)**

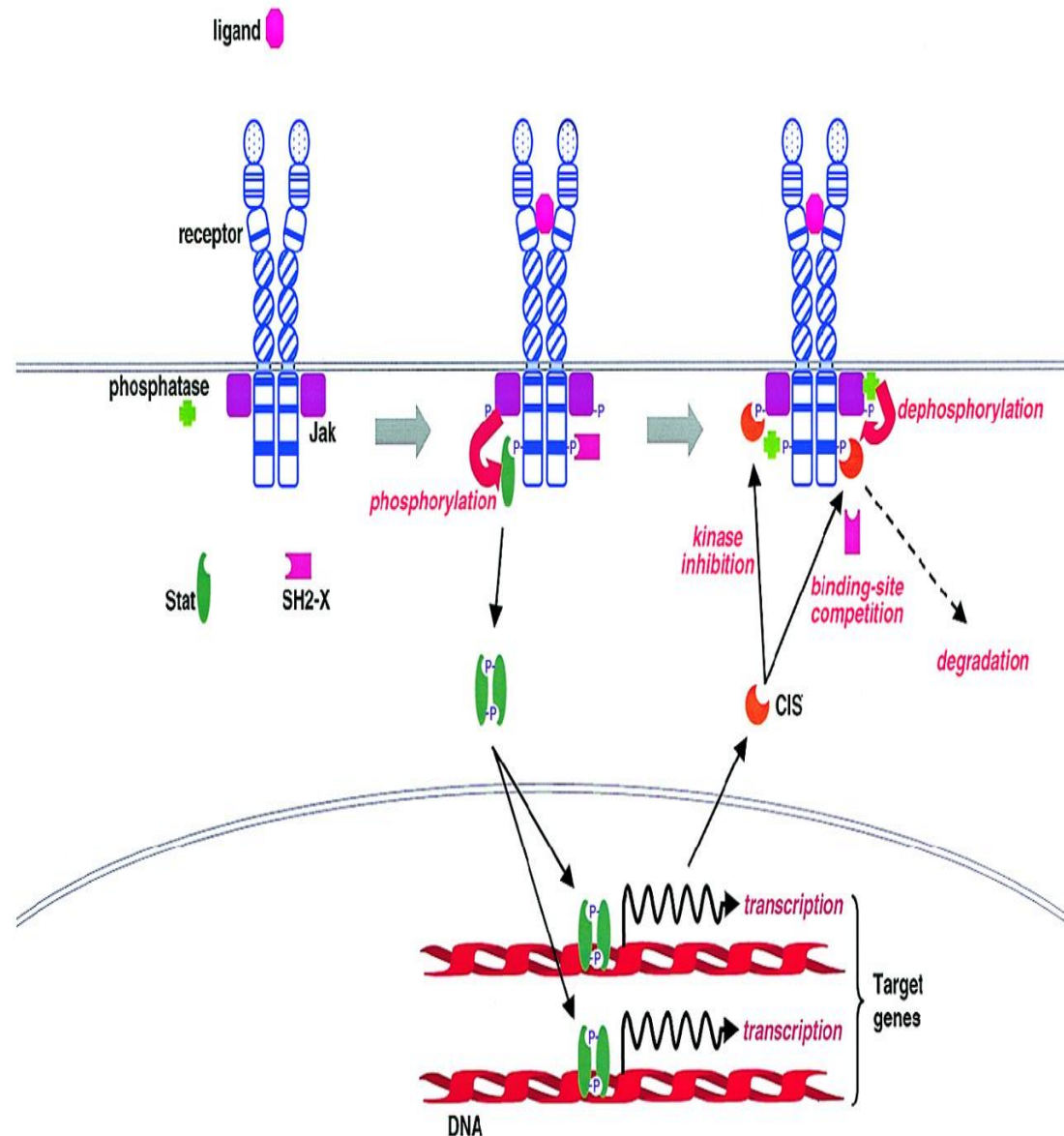
INTERFERONII

- Interferonii (INF) se clasifică :
INF-alfa, INF-beta, INF-gama
- INF sunt citochine cu acțiune antivirală, imunomodulatoare și antiproliferativă.
- INF-alfa și INF-beta se mai numesc interferoni tip I și se produc practic de toate celulele ca răspuns la infecții virale și la alți stimuli ca IL-1; IL-2; TNF-alfa. manifestă preponderent acțiune antivirală și antiproliferativă.
- INF-gama se mai numește interferon tip II și este produs de T-limfocite, macrofage, celulele naturale chiler, manifestă preponderent efect imunomodulator



Mecanismul de acțiune

- INF acționează în mare măsură selectiv pe specia care îi produce.
- INF + receptor membranar specific → activează calea de traducere a semnalului JAK-STAT (tirozin kinaze din familia Janus kinazelor ce fosforilează proteinele STAT - signal de traducere și activarea transcripției) → se deplasează în nucleu → se leagă de genele care conțin un element ce răspunde specific la INF și le deprează.



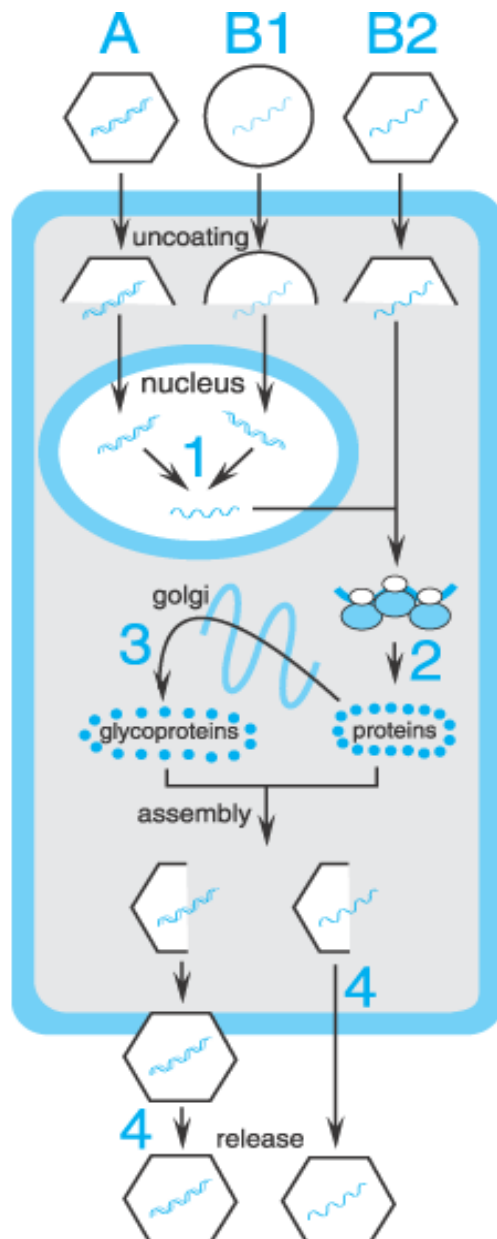
Efectele interferonilor.

■ Interferonii manifestă acțiune antivirală, antiproliferativă și imunomodulatoare, gradul de manifestare ale cărora depinde de tipul interferonilor.

■ Acțiunea antivirală a interferonilor se realizează practic la toate etapele infecției virale, dar mai marcat poate inhiba:

- penetrarea virusului și decapsidarea;

- sinteza ARNm viral și translația proteinelor virale și/sau asamblarea și eliberarea virusului.



Viruses

A. DNA

B. RNA

1. orthomyxoviruses and retroviruses
2. picornaviruses and most RNA viruses

IFN Effects

1. transcription inhibition

activates Mx protein
blocks mRNA synthesis

2. translation inhibition

activates methylase, thereby reducing mRNA cap methylation

activates 2'5' oligoadenylate synthetase
→ 2'5'A → inhibits mRNA splicing
and activates RNaseL → cleaves viral RNA

activates protein kinase P1 → blocks eIF-2 α function → inhibits initiation of mRNA translation

activates phosphodiesterase → blocks tRNA function

3. protein processing inhibition

inhibits glycosyltransferase, thereby reducing protein glycosylation

4. virus maturation inhibition

inhibits glycosyltransferase, thereby reducing glycoprotein maturation

causes membrane changes → blocks budding

Indicațiile interferonilor

Interferonii recombinanți sau pegilați INF alfa-2a și INF-alfa-2b:

- hepatite cronice cu virusul hepatitic B (uneori în asociere cu lamivudina) și virusul hepatitic C (uneori în asociere cu ribavirina);
- sarcom Kaposi la pacienții infectați cu HIV;
- leucemia cu celule păroase;
- leucemia granulocitară cronică;
- infecții cu papilomavirusuri (vegetațiile venerice în condilomata acuminatum);
- scleroza multiplă;
- boli virale maligne.

În practica medicală se folosesc și alte preparate ale interferonilor.

- Astfel, INF-alfa 2c se utilizează în infecții hepetice oftalmice (forme epiteliale acute și recidivante);
- INF-alfa-n1 – în leucemia cu celule păroase;
- INF- alfa-n3 – în vegetații veneriene;
- INF-beta – în infecții virotice grave (i/v): encefalite, herpes zoster generalizat și varicela la imunodeprimați, vegetațiile veneriene;
- INF – gama – în gronulomatoza cronică (sau granulomatoza septică).

Reacțiile adverse ale interferonilor

- **sindrom pseudogripal (la câteva ore după injectare):**
 - **astenie, febră, frisoane, transpirații;**
 - **cefalee, mialgii, artralгии;**
 - **greață, vomă, diaree**
- **efecte toxice sistemice:**
 - **neurotoxicitate: somnolență, confuzii, tulburări de comportament și de memorie, depresie, anxietate, insomnii, convulsii;**
 - **mielosupresie: granulocitopenie, trombocitopenie;**
 - **mialgii, rash;**
 - **tiroidită autoimună;**
- **mai rar: insuficiență cardiacă, renală, fibroză pulmonară, retinopatie, hepatotoxicitate, alopecie;**
- **uneori : formarea de anticirpi antiinterferoni alfa-2a cu reducerea eficacității.**

Farmacocinetica

- INF produc efecte biologice de durată ce nu pot fi corelate cu farmacocinetica lor.
- administrați intern nu se determină în plasmă;
- s/c sau i/m se absorb circa 80%;
- Cmax peste 4-8 ore;
- Eliminare prelungită – 18-36 ore;
- Picul stării antivirale în sânge peste 24 ore cu o durată de 6 zile;
- INF-gama s/c sau i/m se absoarbe variabil, iar INF-beta –neglijabil;
- I/v T_{0,5} al INF-alfa – 40 min, INF-beta – 4 ore, INF-gama – 30 min;
- Eliminarea din sânge este legată de distribuția tisulară, captarea celulară,
- Catabolismul în rinichi și ficat;
- INF-alfa se metabolizează mai ales renal

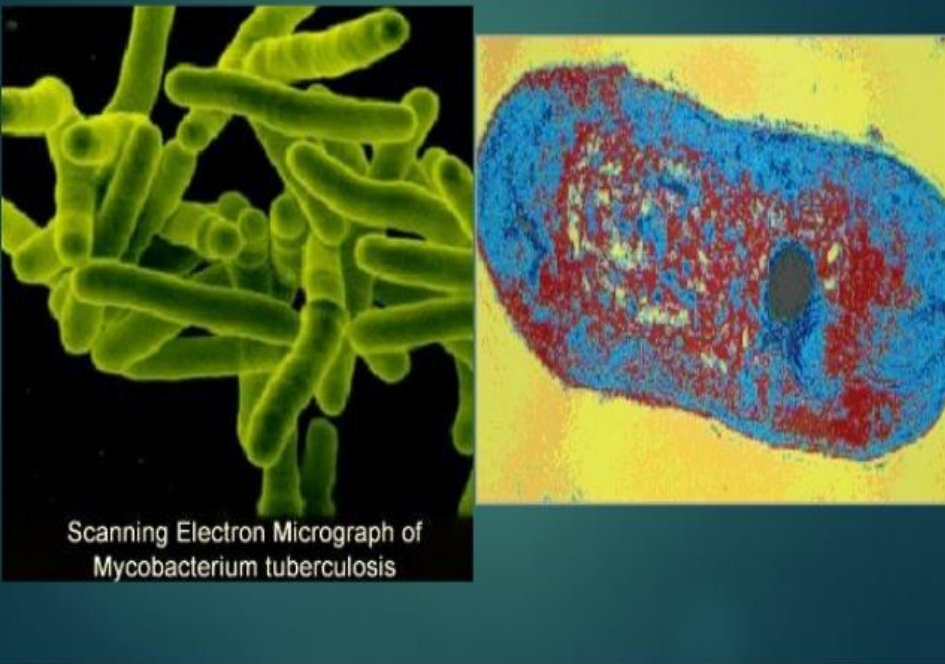
INF pegilați (PEGINF)

INF standard sunt pegilați prin suplimentarea unor molecule mari de polietilenglicol ce determină:

- ameliorarea farmacocineticii;
- crește T_{0,5};
- scade clearance-ul renal;
- concentrații plasmatice eficiente mai îndelungate;
- reduce fluctuațiile plasmatice;
- prelungeste durata efectului terapeutic la o săptămână;
- scade antigenitatea proteinei de care se leagă;
- scade imunogenecitatea și toxicitatea;
- crește solubilitatea și rezistența la proteoliză;
- administrare comodă (o singură dată pe săptămână).

Preparatele antituberculoase

Mycobacterium tuberculosis under Electron Micrograph:



Clasificare științifică

Regn:	<u><i>Bacteria</i></u>
Încrângătură:	<u><i>Actinobacteria</i></u>
Clasă:	<u><i>Actinobacteria</i></u>
Ordin:	<u><i>Actinomycetales</i></u>
Subordin:	<u><i>Corynebacterineae</i></u>
Familie:	<u><i>Mycobacteriaceae</i></u>
Gen:	<u><i>Mycobacterium</i></u>
Specie:	<i>M. tuberculosis</i>

Pathogenic *Mycobacterium* spp.

Organism	Pathogenicity	Frequency in United States
M. tuberculosis Complex		
<i>M. tuberculosis</i>	Strictly pathogenic	Common
<i>M. leprae</i>	Strictly pathogenic	Uncommon
<i>M. africanum</i>	Strictly pathogenic	Rare
<i>M. bovis</i>	Strictly pathogenic	Rare
<i>M. ulcerans</i>	Strictly pathogenic	Rare
Runyon Group I (Slow-Growing Photochromogens)		
<i>M. kansasii</i>	Usually pathogenic	Common
<i>M. marinum</i>	Usually pathogenic	Uncommon
<i>M. simiae</i>	Usually pathogenic	Uncommon
Runyon Group II (Slow-Growing Scotochromogens)		
<i>M. szulgai</i>	Usually pathogenic	Uncommon
<i>M. scrofulaceum</i>	Sometimes pathogenic	Uncommon
<i>M. xenopi</i>	Sometimes pathogenic	Uncommon
Runyon Group III (Slow-Growing Nonchromogens)		
<i>M. avium</i> complex	Strictly pathogenic	Common
<i>M. genavense</i>	Strictly pathogenic	Uncommon
<i>M. haemophilum</i>	Usually pathogenic	Uncommon
<i>M. malmoense</i>	Usually pathogenic	Uncommon
Runyon Group IV (Rapid Growers)		
<i>M. fortuitum</i>	Sometimes pathogenic	Common
<i>M. chelonae</i>	Sometimes pathogenic	Common
<i>M. abscessus</i>	Sometimes pathogenic	Uncommon
<i>M. mucogenicum</i>	Sometimes pathogenic	Uncommon



BCG →

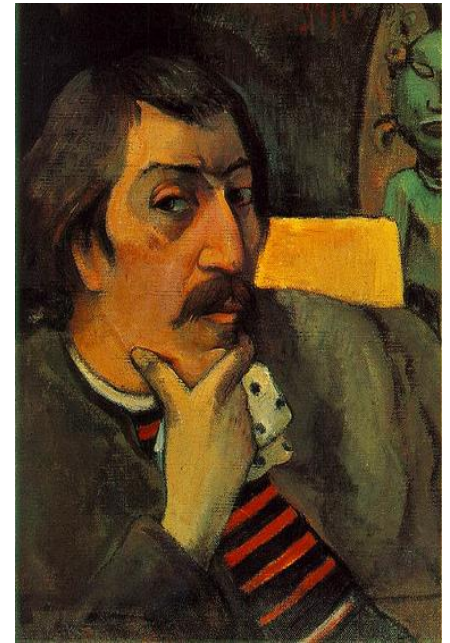
AIDS patients →

Actualitatea

- Tuberculoza (TBC) rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, fiind principala cauză a decesului cauzată de un singur agent infecțios (cedează doar infecției HIV/SIDA).
- Organizația Mondială a Sănătății (OMS) - numărul de cazuri noi și de decese de TBC a constituit respectiv:
 - În 2013 - 9 mln și 1,5 mln,
 - în 2014 - 9,6 mln și 1,5 mln,
 - în 2015 - 10,4 mln și 1,8-2 mln,
 - în 2016 - 10,4 mln și 1,3 milioane,
 - în - 2017 10 mln și 1,3 mln
- S-a constatat o creștere concomitentă a tulpinilor cu polirezistență și rezistență extinsă de circa 480000-558000 cazuri.
- Aproximativ 1,7 miliarde de oameni, 23% din populația lumii, se estimează că au o infecție latentă asimptomatică a TBC și, prin urmare, sunt expuși riscului de a dezvolta boală activă în timpul vieții lor

(D'Ambrosio L. et al. , 2015; Hoagland D. et al., 2016; Podany A.T., Swindells S., 2016; Yong-Soo Kwon, 2017; Reiche MA. et al., 2017; Rihwa Choi, M.D. et al. 2017; Machado D. et al., 2018; WHO, 2018).

- Dintre oamenii cunoscuti care au suferit de TBC pot fi amintiti: faraonul Tutankhamon, Honore de Balzac, Voltaire, Paul Gauguain



OMS2011 claisifcarea

Group 1 I linie

- Isoniazida
- Rifampicina
- Ethambutol
- Pirazinamida

Group 2 Injectabile

- Streptomcina
- Kanamicina
- Amikacina
- Capreomicina

Group 3 Fluoroquinolonele

- Levofloxacină
- Moxifloxacină
- Gatifloxacină
- Ofloxacină

Group 4 Orale bacteriostatice II linie

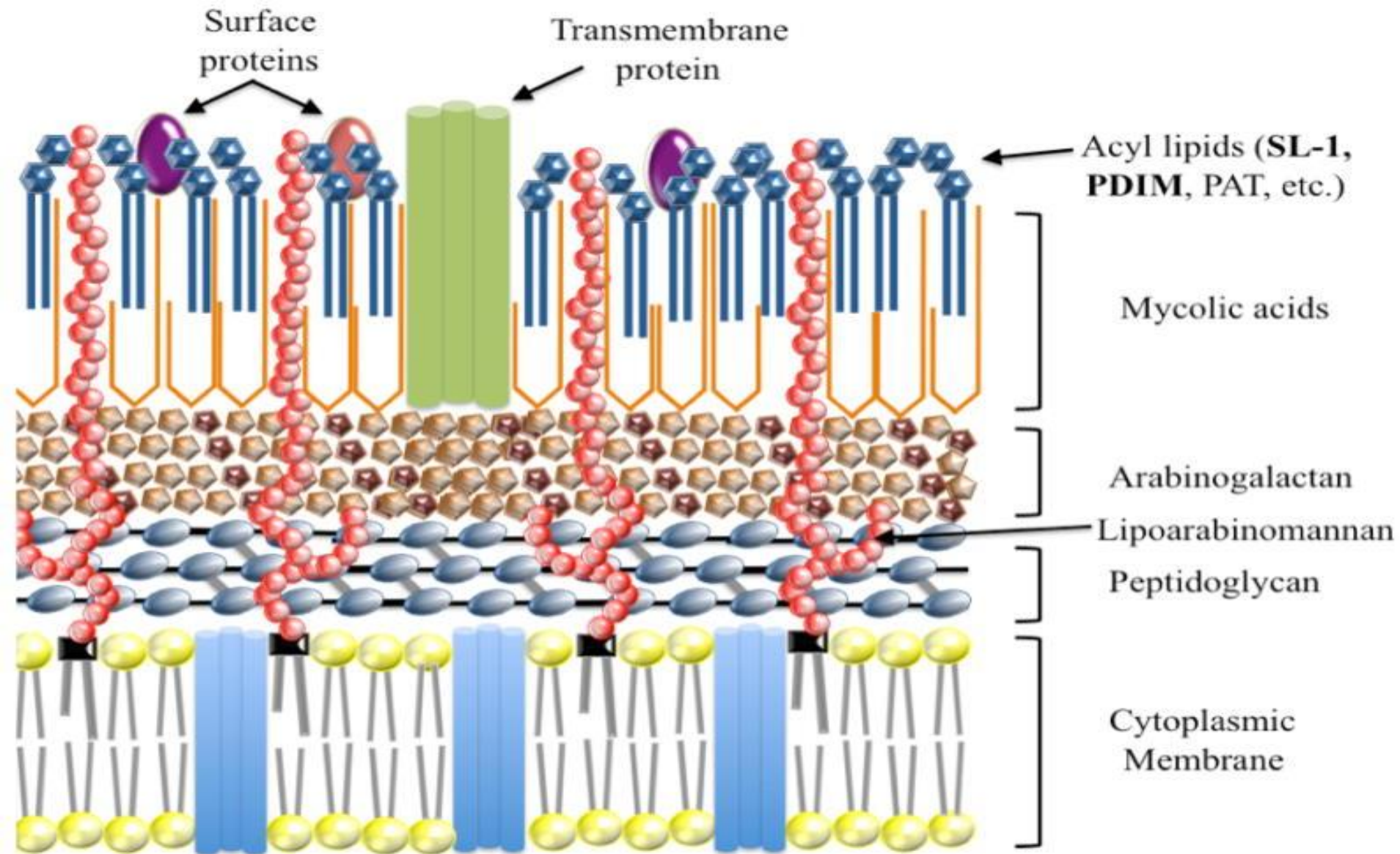
- Ethionamida/protionamida
- Cicloserina/terizidon
- acid aminosalicilic

Group 5 preparate cu date limitate de eficacitate și inofensivitate

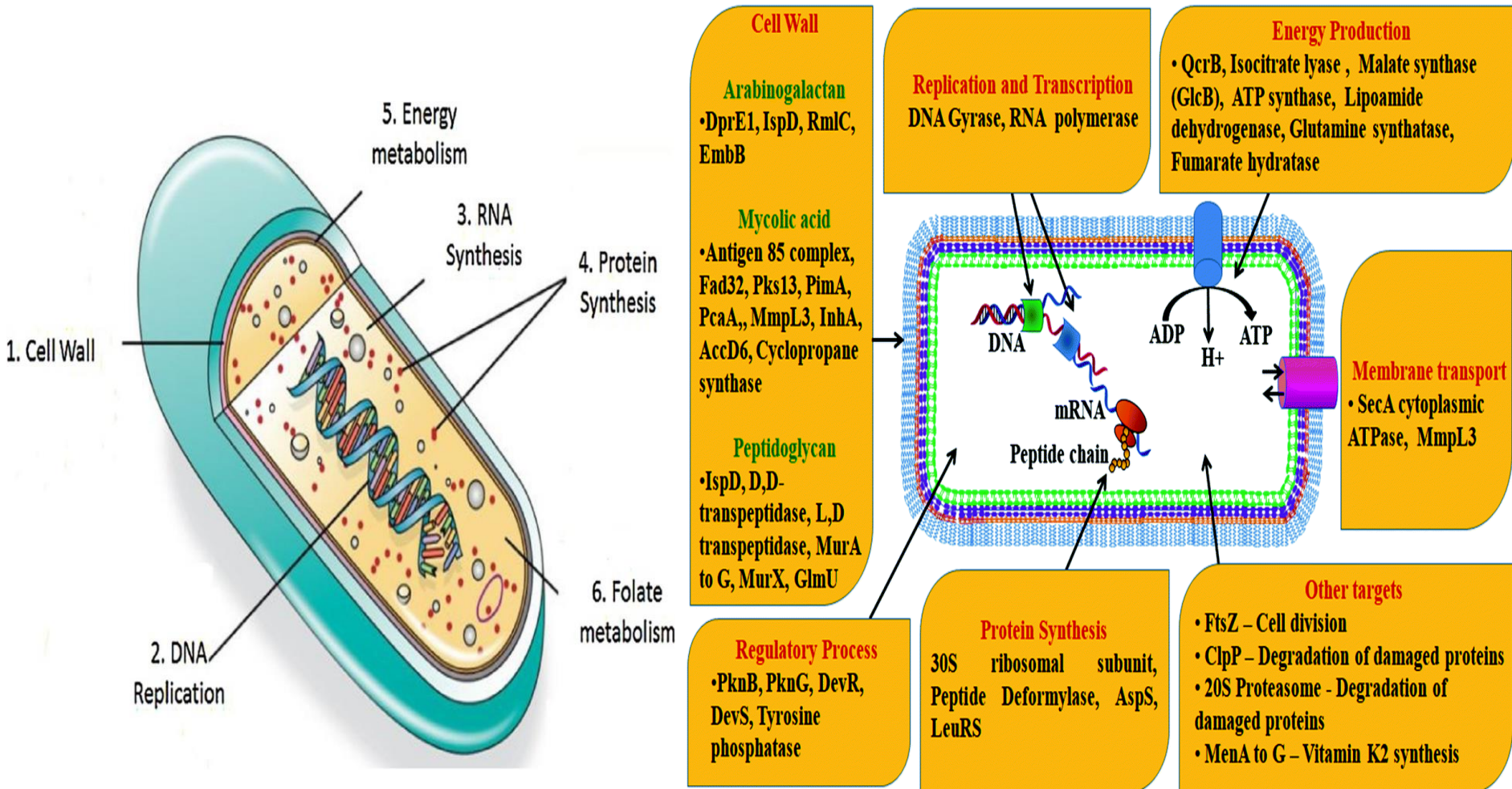
- Linezolid
- Clofazimina
- Amoxicilina/clavulanat
- Imipenem/cilastatina
- Meropenem
- doze mari isoniazidă
- Tioacetazonă
- Clarithromicină

(2) OMS Clasificarea 2016		(3) Posibilele evoluții în viitor	
Group A Fluoroquinolonele	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacină • Moxifloxacină • Gatifloxacină 	Group A Fluoroquinolonele	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacină • Moxifloxacină • Gatifloxacină
Group B II linie injectabile	<ul style="list-style-type: none"> • Amikacina • Capreomicina • Kanamicina (Streptomcina) 	Group B Alte II linie	<ul style="list-style-type: none"> • Bedaquilina • Delamanida • Ethionamid/prothionamida • Cycloserine/terizidone • Linezolid • Clofazimina
Group C Alte II linie	<ul style="list-style-type: none"> • Ethionamida/protionamida • Cicloserina/terizidon • Linezolid • Clofazimina 		
Group D Add-on agents (not core MDR-TB Regimen components)	D <ul style="list-style-type: none"> • Pirazinamida • Ethambutol • doze mari isoniazidă 	Group C Injectabile II linie	<ul style="list-style-type: none"> • Amikacina • Capreomicina • Kanamicina • Meropenem/clavulanat
	D <ul style="list-style-type: none"> • Bedaquilina • Delamanida 		
	D <ul style="list-style-type: none"> • acid aminosalicilic • Imipenem–cilastatina • Meropenem • Amoxicilina–clavulanat • Tioacetazonă 		
		Group D Add-on agents (not core MDR TB regimen components)	<ul style="list-style-type: none"> • Pirazinamida • Ethambutol • doze mari isoniazidă • acid aminosalicilic • Amoxicilina–clavulanat • Rifabutina

Schema peretelui Mtb



Țintele preparatelor antituberculoase



[North EJ et al.2014](#); [Zumla Al.et al.2014](#), [Yuan T et al.2018](#); [Hoagland D.et al., 2016](#), [Machado D.et al. 2018](#); [Abrahams K.A.et al, 2018](#); [Bhat ZS et al., 2018](#) [Khustro A.et al.2018](#); [Pushkaran AC,.et al. 2019](#); [Catalão MJ.et al,2019](#);

Clasificarea preparatelor antituberculoase disponibile după mecanismul de acțiune

A. Inhibitorii sintezei peretelui celular:

- **Inhibitorii sintezei acizilor micolici:** isoniazida, etionamida, pretionamida, delamanida, pirazinamida, tioacetazona;
- **Inhibitorii sintezei arabinogalactanului:** etambutol,
- **Inhibitorii sintezei peptidoglicanului:** meropenem, imipenem, amoxicilină/clavulanat, cicloserina, capuramicina.

B. Inhibitorii sintezei proteinelor:

- **Aminoglicozidele:** streptomicina, kanamicina, ampicacina;
- **Macrolidele:** claritromicina etc.
- **Oxazolidinonele:** linezolid, sutezolid, delpazolid, contezolid etc.;
- **Analogii pirazinamidei** – pirazinamida;

C. Inhibitorii sintezei ARN și ADN:

- **Inhibitorii ADN-girazei și topoizomerazei:**
Fluorchinolonele: levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina;
- **Inhibitorii ARN-polimerazei: ansamicinele:** rifampicina, rifapentina, rifabutina etc.
- **Inhibitorii sintezei ADN: riminofenazine:** clofazimina,
- **Inhibitorii folaților, predecesorilor acizilor nucleici:** Acidul paraaminosalicilic

D. Inhibitorii metabolismului energetic:

- **Inhibitorii ATP-sintazei: Diarilchinoline** - bedacvilina,
- **Inhibă metabolismul energetic:** pirazinamida

E. Alte ținte: auranofina, metformina, artemisina, clorpromazina, verapamil, PAM etc.

Hepatotoicitatea antituberculoaselor

după gradul hepatotoxicității:

- **cu potențial mare** (isoniazida, rifampicina, rifabutina, pirazinamida, etionamida, protionamida, acidul para-aminosalicilic)
- **cu potențial mic sau foarte mic** (streptomicina, canamicina, amikacina, capreomicina, etambutol, ofloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina, cicloserina).

Mecanismele hepatotoxicității

I. Formarea metaboliților toxici:

- a) faza I are loc oxidarea sau demetilarea prin intermediul citocromului P-450 cu formarea unor metaboliți intermediari toxici.
- b) faza a II-a să se supună glucurono- sau sulfoconjugării cu transformarea în metaboliți netoxici. O parte din metaboliții intermediari pot fi inactivați prin glutatation (GSH) cu participarea glutatation-S-transferazei (GST).
- c) faza a III-a - în eliminarea preparatelor și/sau metaboliților lor pot juca un rol important transportorii (de exemplu, glicoproteina P etc.) și receptorii nucleari (de exemplu, receptorii X-pregnani etc.)

II. Inducerea stresului oxidativ – alterarea statusului antioxidant și creșterea POL

III. Inducerea enzimelor microzomiale cu formarea de metaboliți intermediari

IV. Polimorfismul genetic - citocromului P-450 (CYP 2E1 etc.), glutatation-S-transferazei și a complexului de histocompatibilitate clasa II (HLA-DQ-alele)

Preparatele antimicotice



Micozele superficiale- afectează straturile superficiale ale pielii, anexele pielii (păr și foliculii pilosebacei), unghiile și mucoasele

Epidermomicoze (epidermifiții, dermatofiții):

- Herpesul circinat (tricofitic) . Trichophyton – afectează pielea netedă
- Pitiriazis versicolor – Microsporum (Malassesia) – afectează toracele și gâtul
- Epidermofiția inghinală - Epidermophyton (Tinea cruris) – regiunea inghinală
- Epidermofiția interdigitalo-plantară – Tinea pedis – afectează picioarele
- Epidermofiția mâinilor – Epidermophyton (Tinea manum) - pe palme și degete
- Eritrasma – Corynebacterium minutissimum – fața internă și superioară a coapselor, pliurile inghino-genitale

Onicomicoze (Tinea unguium) – Trichophyton – mâini, picioare

Pitiriazis versicolor (Tinea versicolor)



ADAM

© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



Tinea corporis

Courtesy of Kenneth E. Greer. Permission denied to download or reproduce in any manner.

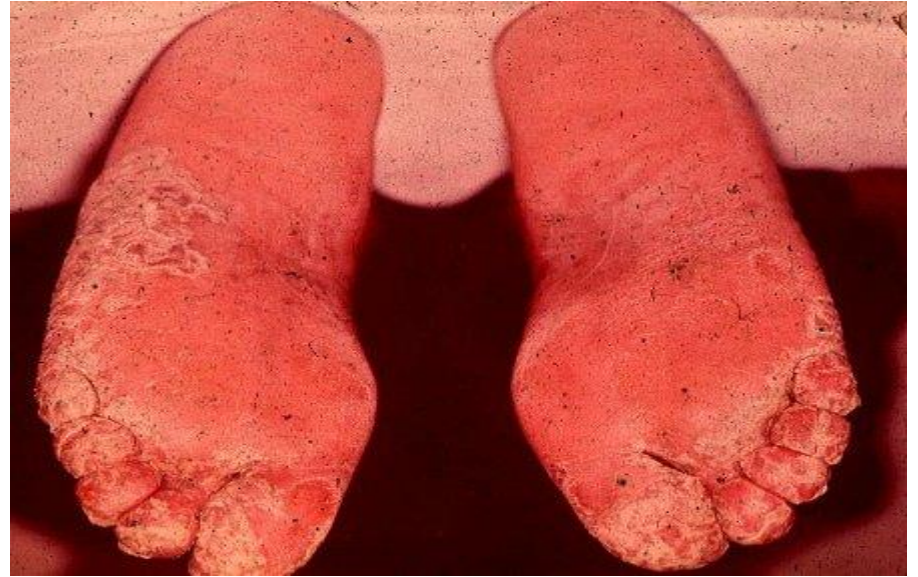
Tinea faciei (dermatofitoza feței)



Tinea manum (dermatofitoza mâinii)



Tinea pedis (dermatofitoza piciorului)



Tinea cruris (dermatofitoza inghinală, eczema marginatum)



Micozele superficiale

Pilomicoze – părul și foliculii polisebacei

Pilomicoze uscate:

- Microsporia – Microsporum – mai frecvent la copii, rar la adulți (barbă etc.)
- Tricofitia – Tricophyton – mai frecvent la copii, f.rar la adulți
- Favusul - Tricophyton – f.rar întâlnit.

Pilomicoze umede:

- Kerion celsi – Tricophyton – băieți de vârstă școlară, rar la fetițe și adulți
- Sicosisul tricofitic – Tricophyton – la bărbați (barbă și mustăți)

Candidoze – Candida (C. albicans):

- Candidozele mucoaselor
- Candidozele cutanate

Tinea barbae (dermatofitoza bărbii)



Dr. K. Salfelder

Tinea capitis (Tinea tonsurans, dermatofitoza scalpului)



Tinea capitis
(Ringworm of the scalp)

***Kerion celsi* (tricotifiția inflamatorie)**



Tinea unguium (onicomicoza dermatofitică)



**intertrigo candidozic sau
candidoza flexurală**



candidoza de scutece



**candidoza
interdigitală
a mâinii**



Micose sistemice

- **Aspergillosa** - *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*
- **Blastomicosa** - *Blastomyces dermatitidis*
- **Candidosa** – *C.albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parasilosis*, *C. tropicalis*
- **Cromoblastomicosa** - *Cladosporium carrionii*, *Phialophora verrucosa*, *Fonsecaea pedrosoi*
- **Coccidioidomycosa** - *Coccidioides immitis*, *C. posadasii*
- **Paracoccidioidomycosa** - *Paracoccidioides brasiliensis*
- **Criptococcosa** - *Cryptococcus neoformans*, *C. gattii*
- **Fusariosa** - *Fusarium oxysporum*, *F. proliferatum*, *F. verticillioides*
- **Histoplasmosa** - *Histoplasma capsulatum*
- **Mucormycosa (Zigomicosa)** - *Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*
- **Sporotrichosa** - *Sporothrix schenckii*
- **Pneumonia pneumocistică** - *Pneumocystis jirovecii* (sau *P. carinii*)*

Cu afectarea: creierului, pilmonilor, tubului digestiv, ficatului, splinei, ochilor etc.

Infecții oportuniste (sindromul imunodeficienței) - *Aspegilus*

Grupele de antimicotice

A. Antibiotice antimicotice

Grizeofulvina nistatina levorina natamicina amfotericina B

B Antimicotice de sinteză

■ Derivații de imidazol

- Ketoconazol, mikonazol, clotrimazol, econazol,
- Izoconazol trioconazol oxiconazol bifocanazol, sulconazol

■ Derivații de triazol

- Fluconazol, itraconazol, terconazol, voriconazol, pozaconazol, isavuconazol, ravuconazol, albaconazol, efinaconazol, aitraconazol

■ Alilaminele: naftifina trebinafina

■ Morfolinele: amarolfina

■ analogii pirimidinelor: Fluocitozina

■ Echinocandine: capsosfungina, micafungina, anidulafungina, biafungina.

■ Diverse structuri: buclosamida, ciclopirox, tolnaftat, tolciolat

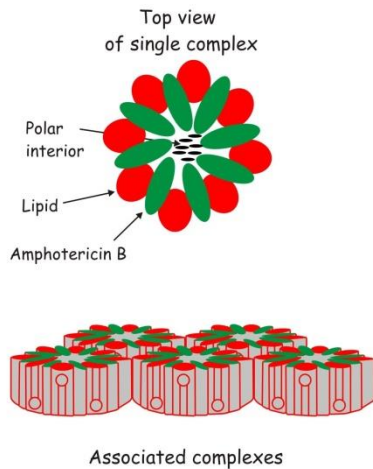
C. Preparate combinate:

poliginax, triderm, travocort, candid, micozolon, macmiror, clionD, micofit, pimafulcort

Forme noi ale Amfotericinei B

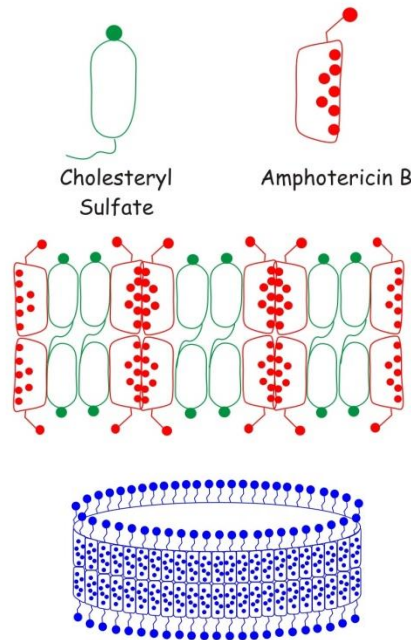
- Amfotericina B deoxicolat (Fungisone);

Abelcet® ABLC



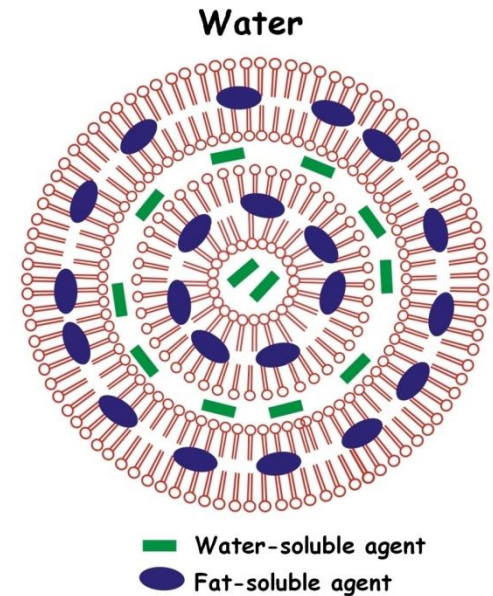
AmB complex lipidic

Amfotec® ABCD



AmB dispersia coloidală

Ambisome® L-AMB



AmB lipozomală

Grupe noi de antimicotice

- **Nikkomicinele** – Nikkomicina;
- **Polioxinele.**
- **Oxaboroli** - tavaborol;
- **beta-aminoacizii** - cispentacina, icofungipen;
- **Sordarinele** - sordarina;
- **Depsipeptide ciclice** - aureobasidina A;
- **Imunodepresive** – ciclosporina, tacrolimus;

Mecanismele de acțiune ale antimicoticelor:

A. Afectează membrana citoplasmatică:

- 1) Cuplarea ireversibilă cu steroli specifici cu dereglarea permeabilității membranare: Polienele - amfotericina B, nistatina, natamicina, levorina.
- 2) Impedirea sintezei ergosterolului prin inhibarea unor enzime specifice:
 - 14 alfa- lanosteroldemetilazei (CYP51): derivații de imidazol și triazol;
 - squalenepoxidazei: alilaminele (naftifina, terbinafina);
 - inhibă enzimele izomeraza D7-D8 și D 14-reductaza - morolfinele (amorolftina)
- 3) Inhibarea proceselor de transport a unor proteine, a aminoacizilor, ionilor (K), fostaților etc.: ciclopirox. tolciolat, tolnaftat;
- 4) Reducerea activității enzimelor ce inactivează peroxidul de hidrogen, cu autoliza celulelor fungice: derivații imidazolului.
- 5) Intensificarea proceselor oxidative, cu formarea de radicali liberi, toxici pentru fungi: amfotericina B, nistatina, natamicina.

B. Inhibarea sintezei acizilor nucleici (ADN etc.), proteinelor prin:

- blocarea unor enzime specifice – analogii pirimidinelor - fluocitozina
- influențarea funcțiilor microtubulilor și a mitozei - grizeofulvina

Mecanismele de acțiune ale antimicoticelor:

C. Dereglarea sintezei peretelui celular:

- **Inhibarea sintezei β -1-3-gluconului (D-glucon sintaza):**
Echinocandinele: capsafungina, micafungina, anidulafungina;
- **Inhibitorii sintezei de chitină (chitin sintaza):**
Nikkomicinele – Nikkomicina; Polioxinele.
- **Inhibarea sintezei sfingolipidelor (inhibă inozitol-fosforilceramida sintaza):** Aureobasidina A;

D. Inhibitorii sintezei proteinelor (inhibă leucil-ARN-sintaza):

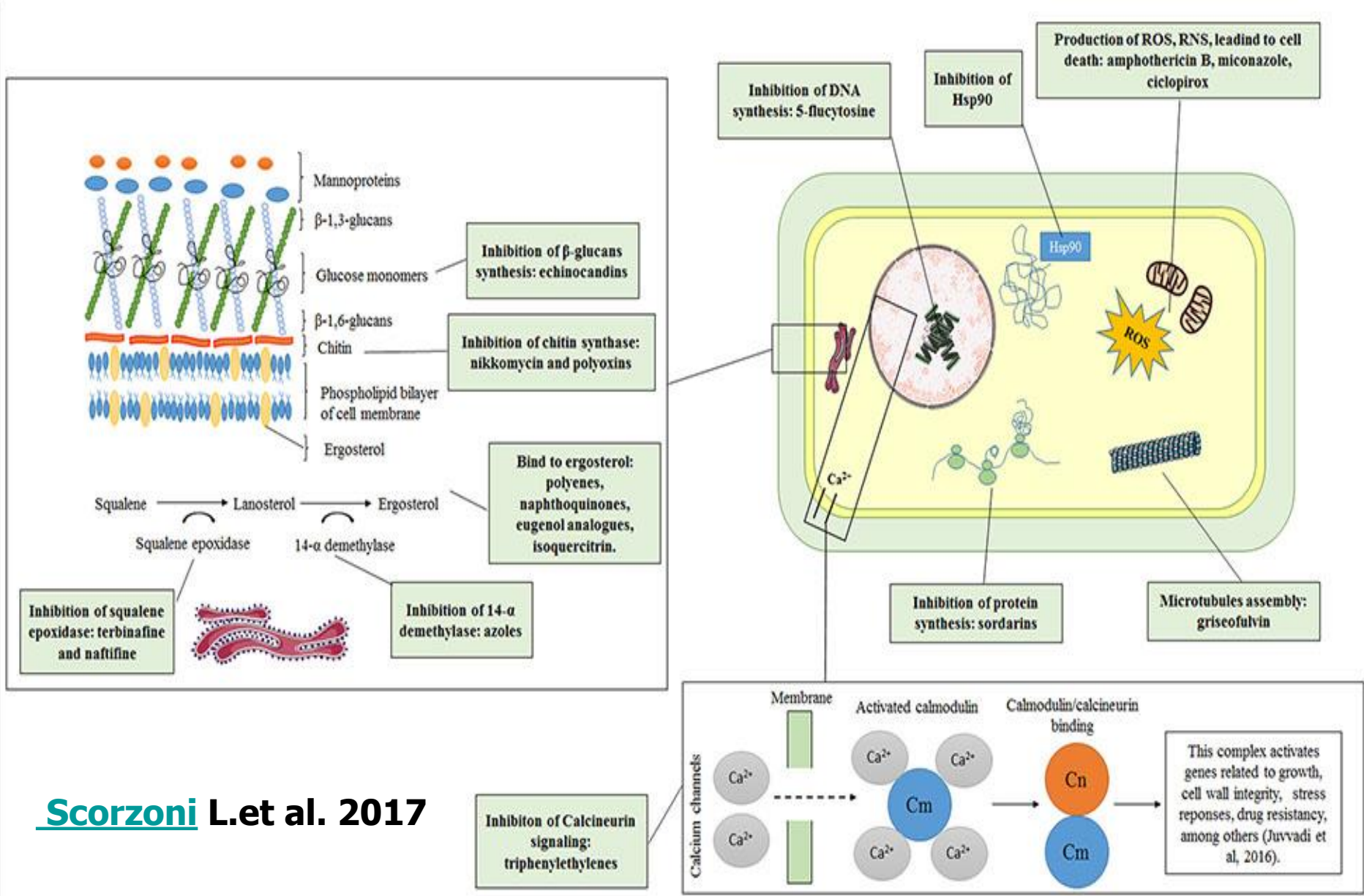
oxaboroli (tavaborol); beta-aminoacizii (cispentacina, icofungipen); sordarinele (sordarina);

E. inhibitori de calcineurină – ciclosporina, tacrolimus;

F. inhibitori ai proteinei de șoc Hsp90 – efungumab, geldanamicina;

G. inhibitorii funcțiilor mitocondriilor – ilicicolina;

Mecanismele de acțiune ale antimicoticelor



Scorzoni L. et al. 2017

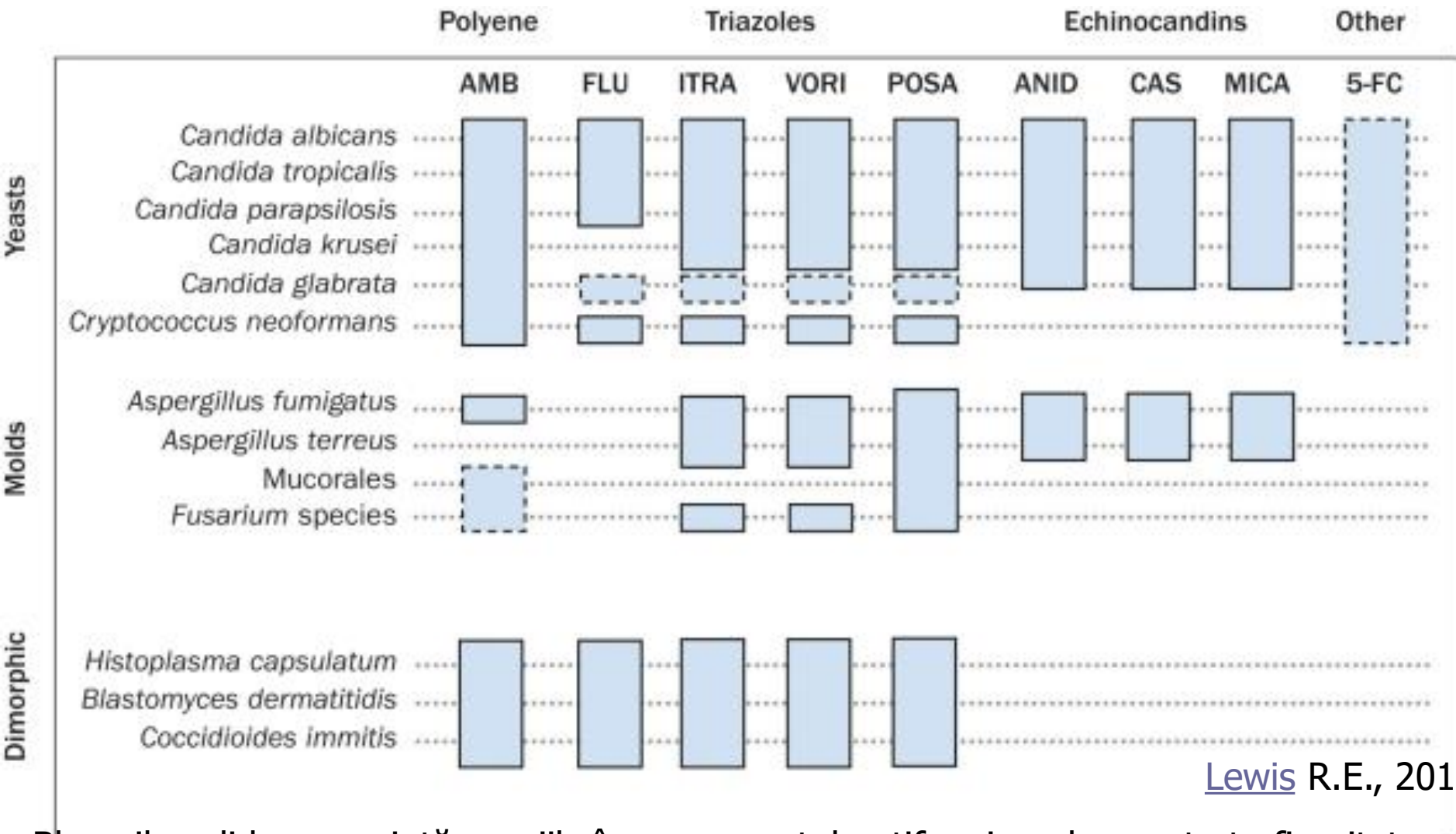
Inhibitor of Calcineurin signaling: triphenylethylenes

This complex activates genes related to growth, cell wall integrity, stress responses, drug resistancy, among others (Juvvadi et al, 2016).

Spectrul de acțiune al unor antimicotice sistemice

Agentul patogen	Amfotericina B	Fluconazol	Voriconazol	Posaconazol	Echinocandine
<i>Aspergillus fumigatus</i>	++	-	+++	+++	++
<i>Aspergillus terreus</i>	-	-	+++	+++	++
<i>Aspergillus flavus</i>	++	-	+++	+++	++
<i>Candida albicans</i>	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Candida glabrata</i>	++	+/-	+	+	+++
<i>Candida lusitaniae</i>	+/-	+	++	++	++
<i>Candida tropicalis</i>	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Candida krusei</i>	++	-	++	++	+++
<i>Candida parapsilosis</i>	+++	+++	+++	+++	++
<i>Candida guilliermondii</i>	++	+++	+++	+++	++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+++	+++	+++	+++	-
<i>Fusarium species</i>	++	-	++	++	-
<i>Scedosporium apiospermum</i>	+/-	-	+++	+++	+/-
<i>Scedosporium prolificans</i>	+/-	-	+/-	+/-	-
Zygomycetes (eg, <i>Absidia</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i>)	+++	-	-	+++	-
Dematiaceous moulds	+	+/-	+++	+++	+
Dimorphic fungi‡	+++	+	++	++	-
<i>Coccidioides</i>		+++			
<i>Sporothrix</i>		+/-	-	+	

Spectrul de acțiune al unor antimicotice sistemice



Lewis R.E., 2011

Blocurile solide reprezintă speciile în care agentul antifungic a demonstrat eficacitate microbiologică și clinică.

Blocurile cu linii punctate indică genuri/specii fungice în care rezistența este comună.

Concentrația antimicoticelor în lichide și țesuturi Felton T, et al., 2014

Compound	Eye			Skin			Vagina		Heart		Liver	Pancreas	Kidney	Bone		Prostate	Brain		Lung		Spleen	Muscle	Reference
	Aqueous	Vitreous	Cornea	Tissue	Interstitial fluid	Nail	Tissue	Fluid	Tissue	Pericardial fluid				Tissue	Synovial fluid		Tissue	Fluid	Tissue	CSF			
Fluconazole	X	X	O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O	X	X	(67, 70, 72, 120, 137, 200-203, 205, 219, 237, 238)
Itraconazole	O	O	O	X	X	X	X	X	X	O	X	O	X	X	X	X	O	X	X	X	X	X	(25, 56, 73, 74, 120, 121, 140, 220, 221, 238-242)
Voriconazole	X	X		O	O				X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	(58, 60, 81, 83, 114, 142, 153, 154, 208, 224, 243, 252, 255)
Posaconazole		X		X		X										O	X		X	X			(57, 59, 85-89, 223, 244)
AmBd	X	X	X						O	X	X	X	X	O	X		X	X	O	O	X	O	(37, 52, 53, 91, 110, 123, 148, 151, 156, 210, 245-247, 249)
ABLC	O	O							X		X		X	O			O	X	X	X	X	X	(90, 92, 117, 125, 147, 155, 210, 246, 249)
L-AMB	O	O	O	X					O	X	X		X	O			X	X	X	X	X	X	(34, 53, 60, 90, 125, 147, 155, 210, 248, 249)
5-FC	O	X		O					O		O		O	O	O		O	X	O	O	O	O	(91, 96, 115, 116, 151, 156, 174, 250)
Anidulafungin	O	O		O					O		O		O	O			O	O	O	X	X	O	(58, 100, 102, 175, 251)
Caspofungin	X	O	O						O		O		O				O	X	O	X		O	(44, 103, 105, 113, 126, 130, 149)
Micafungin	O	O		O							O	O	O				X	X	X	O	X	X	(61, 62, 108-108, 127, 150, 252)

Roșu ≤0,5 ori Cpl; galben -> 0,5 ori la ≤5 ori Cpl; verde -> de 5 ori Cpl; alb-fără date.

Influența der.triazol asupra CYP-450

TABLE 2. **Cytochrome P450 (CYP) Inhibition Profile of Triazole Antifungal Agents**

Mechanism Inhibitor	Flu- conazole	Itra- conazole	Posa- conazole	Vori- conazole
CYP2C19	+	-	-	+++
CYP2C9	++	+	-	++
CYP3A4	++	+++	+++	++
Substrate				
CYP2C19	-	-	-	+++
CYP2C9	-	-	-	+
CYP3A4	+	+++	-	+

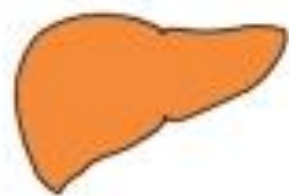
- = no activity; + = minimal activity; ++ = moderate activity; +++ = strong activity.

Data are derived from reference 57.

[Lewis](#) R.E., 2011

Reacțiile adverse comune ale antimicoticelor

Hepatic



All azoles
Amphotericin B
5-FC
Echinocandins

Renal toxicity



Amphotericin B
Cyclodextrins possibly toxic (IV voriconazole)

CNS



Voriconazole

Photopsia



Voriconazole

Cutaneous



Rash (all antifungal agents)
Photosensitivity/malignancy? (voriconazole)

GI



Itraconazole
Posaconazole
5-FC

Cardiac



Cardiomyopathy (itraconazole)

QTc prolongation (all azoles, especially with drug interactions)

Infusion reactions



Amphotericin B
Echinocandins

Bone marrow suppression



5-FC

Amphotericin B (anemia associated with decreased epoetin production)

[Lewis R.E., 2011](#)

PREPARATELE UTILIZATE ÎN PNEUMOCISTOZE

- **CLASIFICAREA**
- **A. Sulfamidele combinate - co-trimoxazol**
- **B. Derivații diamidinei - pentamidină**
- **C. Derivații de hidroxinaftochinonă –atovaquonă**
- **Alfadifluormetilornitina**
- **Citostatice - metotrexat**
- **Preparate de rezervă – clindamicina +primachina, atovacvona, eflornitina**

INDICAȚIILE PREPARATELOR UTILIZATE ÎN PNEUMOCISTOZE

- ***Indicațiile Preparatele***
- tratamentul pneumoniilor provocate de *Pneumocistis carinii*
 - co-trimoxazol (de elecție);
 - atovaquona (în formele ușoare și moderate);
 - pentamidina (ca alternativă la co-trimoxazol).
- profilaxia infecției cu *Pneumocistis carinii* la bolnavii cu SIDA –
 - pentamidina (inhalator);
 - atovaquona (nu sunt date suficiente)

Vă mulțumim pentru atenție

