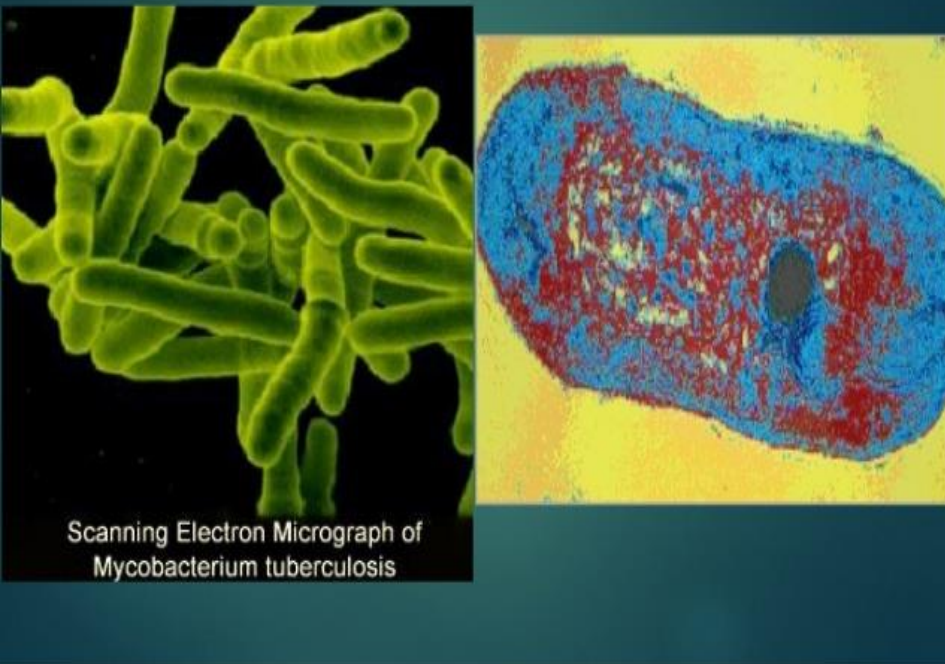


**Preparatele antituberculoase,
antileproase, antiprotozoice și
antihelmintice**

Preparatele antituberculoase

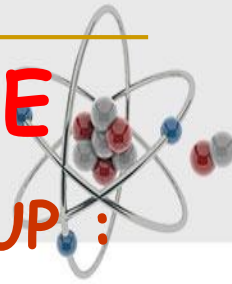
Mycobacterium tuberculosis under Electron Micrograph:



Clasificare științifică

Regn:	<u><i>Bacteria</i></u>
Încregătură:	<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>

PREPARATELE ANTITUBERCULOASE



I. CLASIFICAREA DUPĂ APARTENENȚA DE GRUP :

A. Antibiotice:

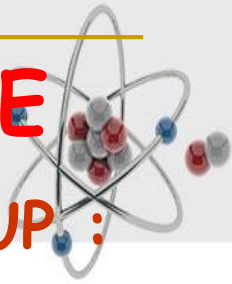
1. **Ansamicinele:** rifampicină, rifabutină, rifaximină
2. **Aminoglicozidele:** streptomycină, kanamicină, amikacină
3. **Macrolidele:** claritromicina etc.
4. **Beta-lactaminele:** amoxicilină/clavulanat, meropenem, imipenem,
5. **Diverse:** cicloserina, viomicina, capreomicina

B. Preparate chimioterapice sintetice:

1. **Fluorochinolonele:** levofloxacină, gatifloxacină, moxifloxacină;
2. **Oxazolidinonele:** linezolid, sutezolid, delpazolid, contezolid etc.;



PREPARATELE ANTITUBERCULOASE



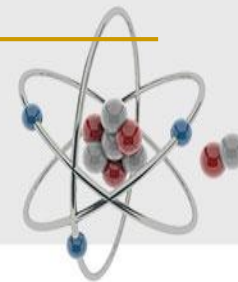
I. CLASIFICAREA DUPĂ APARTENENȚA DE GRUP :

C. Preparate sintetice specifice:

- 1. Derivații hidrazidei acidului izonicotinic:** isoniazidă, ftivazida, metazida
- 2. Derivații butanolului:** etambutol
- 3. Derivații nicotinamidei:** pirazinamida, etionamida
- 4. Diarilchinoline:** - bedacvilina
- 5. derivații de nitroimidazol:** delamanida, pretonamida
- 6. Riminofenazine:** clofazimina,
- 7. Diverse:** acidul aminosalicilic, tioacetazona.



CLASIFICAREA AT DUPĂ APARTENENȚA DE GRUP



C. Preparate combinate

Rifampicina+izoniazida (**rimactazid, rifinag**)

Rifampicina+izoniazida + piridoxina (**rifacomb**)

Rifampicina+izoniazida + etambutol (**mairin, act 3, etc.**)

Rifampicina+izoniazida + pirazinamida (**rifacomb plus, macox ZH, zucox, etc.**)

Rifampicina+izoniazida + pirazinamida +etambutol (**mairin P, rucox 4, act 4, etc.**)

Rifampicina+izoniazida+pirazinamida+etambutol+piridoxina
(**repin B6, etc.**)



Clasificarea preparatelor antituberculoase după mecanismul de acțiune

A. Inhibitorii sintezei peretelui celular:

- **Inhibitorii sintezei acizilor micolici:** isoniazida, etionamida, pretonamida, 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 sisteme enzimatice:** pirazinamida

Clasificarea OMS

A. preparatele utilizate în tratamentul TBC sensibile:

- Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Pirazinamida

B. Preparatele utilizate în tratamentul TBC rezistente:

Group A: Fluorochinolone: Levofloxacina, Moxifloxacina,
Gatifloxacina

Group B: Bedacvilina, Delamanida, Etionamida/protionamida,
Cicloserina/terizidona, Linezolid, Clofazimina

Group C: Amikacina, Capreomicina, Kanamicina,
Meropenem, Meropenem/clavulanat

Group D: doze mari isoniazidă, acid aminosalicilic, Rifabutina
Amoxicilina–clavulanat,

ANSAMICINELE

Spectrul antibacterian include:

- **Micobacterii** - Mycobacterium tuberculosis, micobacterii atipice de diverse tipuri,
- **coci gram-pozitiv** – stafilococi (inclusiv meticilinorezistenți), pneumococi (inclusiv tulpinile polirezistente), streptococi,
- **coci gram-negativ** – meningococi, gonococi,
- **Bacili gram pozitiv** : Clostridium spp., Bacillus anthracis.
- **Brucella spp.**,
- **M/O atipice** -Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila,
- **Mai puțin sensibile sunt unele bacterii gram-negativ.**

ANSAMICINELE-indicațiile

- **tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (în asociere cu alte preparate antituberculoase);**
 - **lepră (în asociere cu dapsona);**
 - **infecții stafilococice (endocardită, osteomielită, artrita septică) în asociere cu alte antibiotice;**
 - **bruceloză (în asociere cu doxiciclina);**
 - **pneumonie cu Legionella (în asociere cu macrolide);**
 - **pentru profilaxia meningitei meningococice (la persoanele ce s-au aflat în contact cu bolnavii sau pentru sterilizarea purtătorilor N. meningitidis).**
-

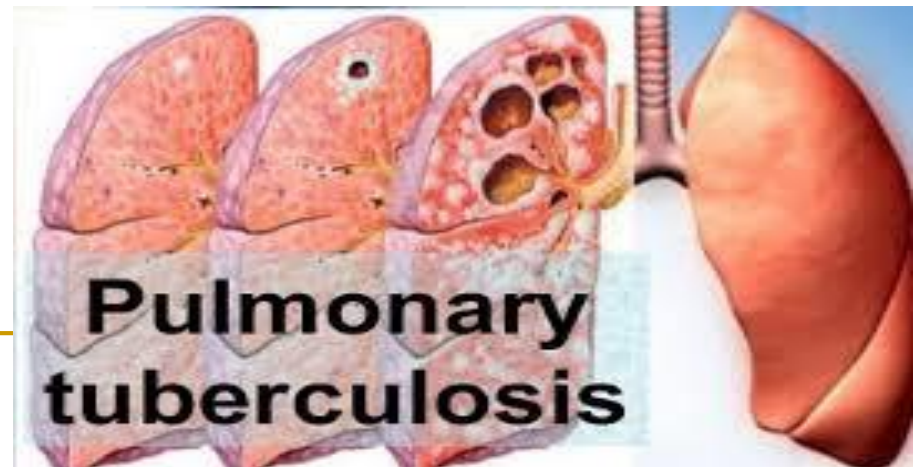
ANSAMICINELE

Reacțiile adverse

- **Hepatotoxicitate:** ↑transaminazelor, hiperbilirubinemie;
- **Inducția enzimelor microzomiale hepatice**
- **dereglări dispeptice** – grețuri, vomă, diaree, anorexie, dureri abdominale;
- **reacții alergice** – urticarie, edem Quincke, artralгии, febră;
- **din partea SNC** – cefalee, ataxie, dezorientare, confuzie;
- **din partea rinichilor** – nefrită interstițială;
- **Colorarea** urinei, sudorației, lacromelor în culoare roșie-portocalie
- **reacții imunoalergice** – trombocitopenie, anemie hemolitică

Izoniazida

- Activitate bactericidă cea mai intensă
- Actionează în special pe populațiile cu multiplicare rapidă și localizate extracelular
- **Indicațiile:**
- Tuberculoza pulmonară și extrapulmonară (în combinații);
- Profilaxia tuberculozei.





Reacțiile adverse

- 1) **Hepatotoxicitate;**
 - 2) **SNC și SNP: nevrită periferică** cu o frecvență de 15%, care este redusă la asocierea vit. B₆;
 - nevrită optică; amețeli, ataxie; euforie, agitație,
 - ischemie, diminuarea memoriei; fenomene psihice; convulsii.
 - 3) **din partea tubului digestiv:**
 - uscăciunea în gură; constipație; iritarea gastrică.
 - 4) **reacții alergice:**
 - febră; erupții cutanate; limfadenită; hepatită; vasculită; sindrom reumatoid; sindrom lupoid.
 - 5) **afectarea hemopoezei:** anemie; trombocitopenie; agranulocitoză;
anemie hemolitică la bolnavii cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază.
-



Etambutol

Efect bacteriostatic modest

Nu are efect sterilizant



Reacțiile adverse

- 1) Dereglări oftalmice:** nevroză optică (scăderea acuității vizuale, îngustarea câmpurilor vizuale periferice, discromatopsie pentru verde și roșu etc.) cu frecvența de 1-5% în dependență de doză;
 - 2) reacții alergice (sub 1%):** erupții cutanate; febră; artralгии; leucopenie, reacții anafilactice
 - 3) din partea tubului digestiv:** anorexie; diverse tulburări digestive, dureri în abdomen.
 - 4) neurologice:** cefalee; amețeli; confuzie; parestezie, halucinații.
 - 5) hiperuricemie
-

Pirazinamida

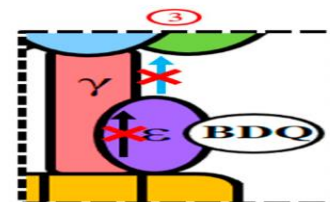
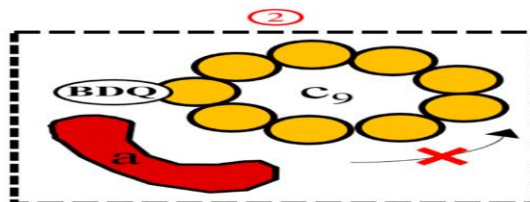
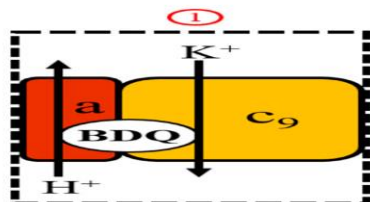
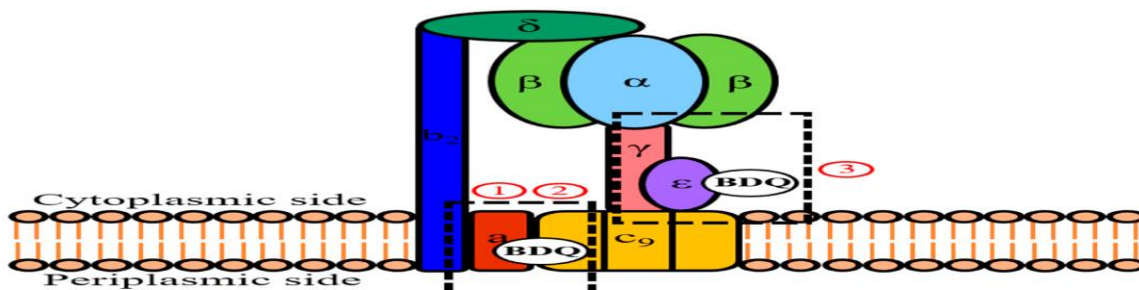
- Acțiune bactericidă moderată asupra micobacteriilor intracelulare, la pH acid
- Efect sterilizant potent în asociere
- Se utilizează numai în terapia combinată a tuberculozei, îndeosebi sensibilie

Reacțiile adverse:

- hepatotoxicitate (cel mai toxic),
 - hiperuricemie, accese de gută,
 - dereglări digestive, greață, vomă, anorexie
 - reacții alergice, micțiuni dificile, confuzie
-

Bedacvilina

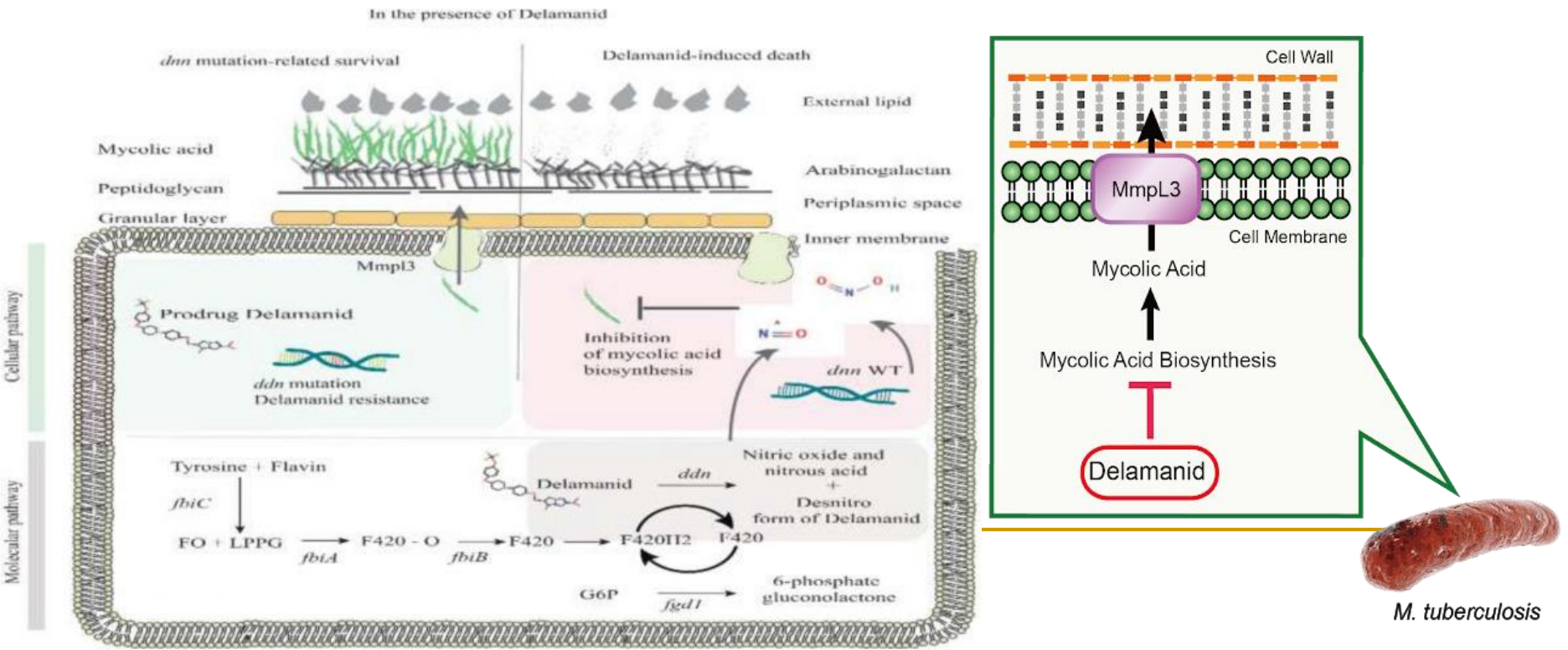
- Micobacteriile rezistente la medicamente sau cele în stare latentă utilizează în calitate de energie ATP, produsă de ATP-sintază pentru a menține o stare energizată.
- Bedacvilina manifestă acțiune selectivă și inhibă specific activitatea ATP-sintazei, prin influențarea subunităților c și ε, esențiale în micobacteriile care se multiplică și cele în stare latentă.
- Bedacvilina, datorită acestui mecanism de acțiune, distinct de cel al rifampicinei și izoniazidei, este considerat un component eficient în cazul micobacteriilor cu polirezistență.
- Preparatul se utilizează în TBC cauzată de tulpinile rezistente la medicamente



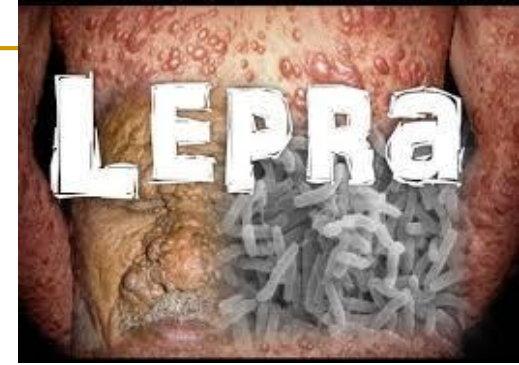
Nitroimidazoli

Delamanida și Pretomanida sunt promedicamente care sunt activate prin reducere de sistem enzimatic în NO și desnitrodelamanidă care inhibă biosinteza acizilor metoxi și ceto-micolici din componența peretelui celular micobacterian.

Delamanida a fost aprobată pentru tratamentul tuberculozei polirezistente la adulți atunci când un alt regim de tratament nu poate fi utilizat din motive de rezistență sau tolerabilitate.



Preparate antileproase



I. Preparatele de I linie

1. **Sulfonii** - dapsona, solasulfona, diucifona.
2. **Fenazine** - *clofazimina*.
3. **Ansamicine** - *rifampicina*.

II. Preparatele II linie

1. **Fluorchinolone** - *ofloxacina*, *pefloxacina*.
2. **Tetraciclina** - *minociclina*.
3. **Macrolide** - *claritromicina*, *azitromicina*.

Dapsona, Rifampicina și Clofazimina - Tratament polichimioterapic îndelungat - 2 ani!



Mecanismele de acțiune a preparatelor antileproase

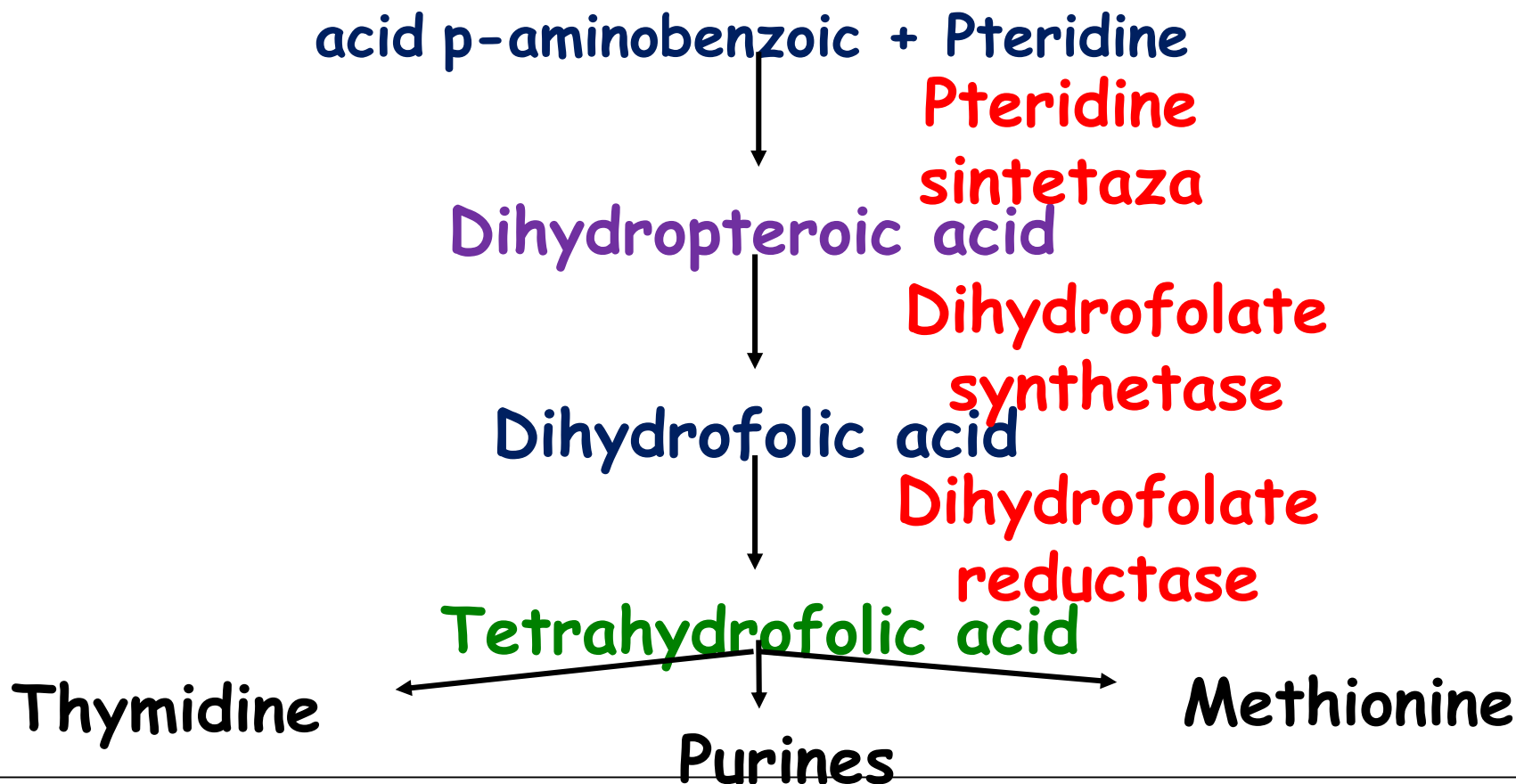
1. Inhibarea sintezei acidului folic prin antagonism cu acidul paraaminobenzoic: **Sulfonii**
2. Inhibarea ADN-ului prin fixarea cu acesta: **Clofazimina**
3. Inhibarea sintezei ARN prin inhibarea ARN-polimerazei: **Rifampicina**
4. Inhibarea ADN-girazei și topoisomerasei IV: **Fluorchinolonele**
5. Inhibarea sintezei proteinelor : **Macrolidele, tetraciclinele.**





A

- **MA similar Sulfamidelor:** bacteriostatic în doze obișnuite, bactericid - mari.
- Interferă procesul de sinteză a acidului folic datorită asemănări structurale cu acidul **p-aminobenzoic** cu blocarea **dihidropteroat sintetazei și inhibarea** încorporării **ac. paraaminobenzoic** în **acid dihidropteroic**, precursorul **ac. folic**.



Dapsona

- **Indicațiile:** Datorită toxicității relativ mari este utilizat exclusiv în tratamentul leprei, unde e de I alegere.
- **Reacțiile adverse:**

Doze mari - hemoliză, methemoglobinemie, anemii, SNC- nervozitate, psihoze, polinevrită, dereglări din partea TGI, hepatită, reacții alergice etc.





Preparatele antiprotozoice

CLASIFICAREA REMEDIILOR ANTIPROTOZOICE

Preparatele utilizate în profilaxia și tratamentul malariei

- Der chinolinici: chinină, clorochină, hidroxiclorochină, primachină
- Diaminopirimidone: pirimetamină
- sulfamide și sulfone - sulfadoxină
- antibiotice: doxiciclină, clindamicină, azitromicină
- analogii artemizinei: artesunat
- preparate combinate: fansidar (pirimetamină + sulfadoxină)

Preparatele utilizate în tratamentul amebiazei

Metronidazol clorochină emetină

Chiniofon tetracicline

Preparatele utilizate în tratamentul lambliozei (giardiozei)

Metronidazol furazolidonă mepacrină

Preparate utilizate în tratamentul tricomonazei

- metronidazol, tinidazol, tricomonacidă, furazolidonă

Preparate utilizate în tratamentul toxoplasmozei

- pirimetamină sulfadimidină macrolidele

Preparatele utilizate în tratamentul balantidiazeei

- metronidazol Tetraciclină, monomicină, chiniofon

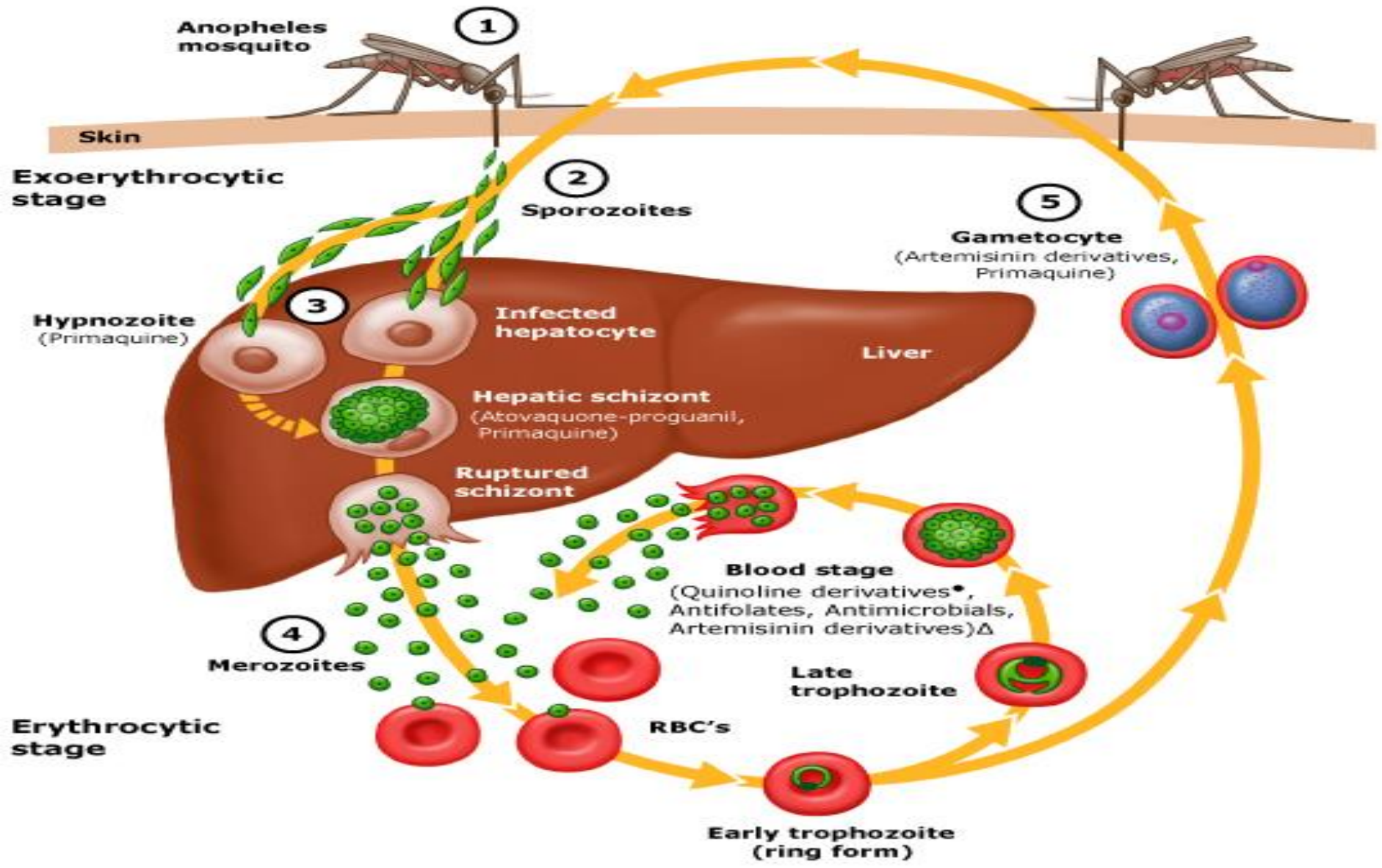
Preparate utilizate în tratamentul leishmaniozei

- solusurmină, stibogluconatul de sodiu metronidazol

Preparatele utilizate în tratamentul pneumocistozei

- co-tromoxazol, pentamidină, atovacvon
-

Preparatele utilizate în malarie



Clasificarea antimalaricelor

A. Hematoșizotrope (Schizontocide hematice)

- **cu acțiune rapidă** – clorochină, chinină, hidroxiclorochină, amodiachină, meflochină, halofantrină, artemisinină, artemeter.
- **cu acțiune lentă** – pirimetamină, proguanil, sulfamidele, tetraciclinale, mepacrină, dapsonă
- **combinat**- maloprim- fansidar- fansime

B. Histoșizotrope (Schizontocide tisulare)

1. tisulare primare (preeritrocitare) pirimetamină, primachină, proguanil, doxiciclină
2. tisulare secundare (paraeritrocitare) – primachina, pirimetamina, proguanil

C. Gametotrope

- **1. gametocide sau gametostatice** – primachină, pirimetamină, clorochină, proguanil, artesunat
 - **2. sporontocide**- pirimetamină, proguanil
-

Mecanismul de acțiune al antimalaricelor

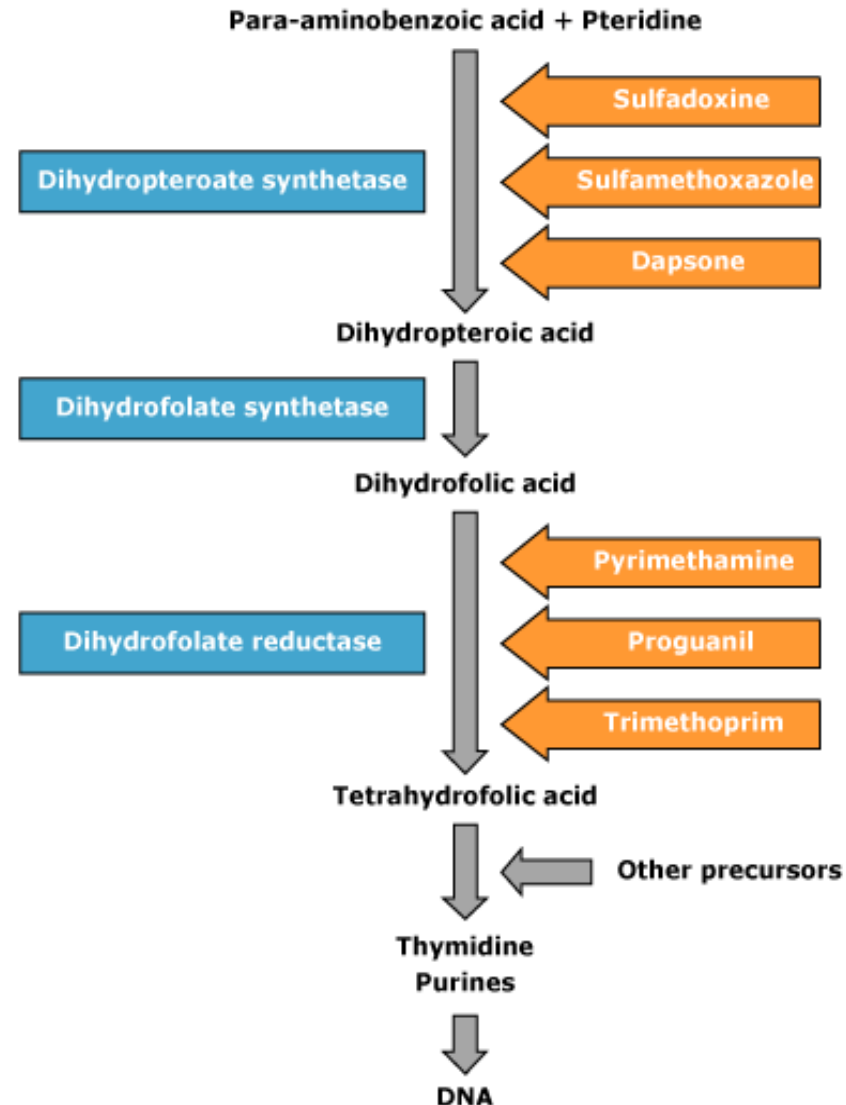
A. Cuplarea cu ADN și ARN cu inhibarea sintezei ulterioare a acizilor nucleici și proteinelor

- Clorochină, amodiachină
- Hidroxiclorochină, primachină
- Chinină, meflochină

B. Blocarea metabolismului acidului folic (inhibarea dihidropterat sintetazei și/sau dihidrofolat reductazei.

- Pirimetamină, sulfadoxina
- Proguanil, co-trimoxazol

C. legarea fierului, descompunerea punțile de peroxid → generarea de radicali liberi → afectează proteinele parazitare - artesunat



Der.chinolinici

MECANISM DE ACȚIUNE :

Clorochina etc.:

- Se leagă și inhibă ADN și ARN polimeraza;
- interferează cu metabolizarea și utilizarea hemoglobinei de către paraziți;
- inhibă efectele prostaglandinelor;
- clorochina se concentrează în veziculele acide ale parazitului și \uparrow pH-ul intern \rightarrow inhibarea creșterii parazitului;
- pot agrega ferriprotoporfirina care acționează ca receptori de clorochină \rightarrow leziuni ale membranei;
- Poate să interfereze cu sinteza nucleoproteinelor.
- acumularea în vacuolele parazitului și formarea un complex cu heme care previne cristalizarea în vacuolul alimentar plasmodium.
- inhibă heme polimeraza \rightarrow acumularea de hemă liberă citotoxică.

Chinina, chinidina:

- Deprimă captrea de oxigen și metabolismul carbohidraților;
 - Se intercalează în ADN, perturbând replicarea și transcripția parazitului.
-

INDICAȚIILE PREPARATELOR ANTIMALARICE

1. Tratamentul acceselor de malarie, provocate de toți agenții

- schizontocidele cu acțiune rapidă.
- clorochină - în formele sensibile provocate de *Pl.falciparum*, iar în formele rezistente – meflochina, chinina, pirimetamina, proguanil, doxiciclina etc.

2. Eradicarea malariei (tratamentul definitiv):

- malaria provocată de *Pl.falciparum* și *Pl.malariae*
- schizontocide hemactice cu acțiune rapidă și/sau lentă;
- malaria provocată de *Pl.vivax* și *Pl.ovale*
- schizontocide hemactice (clorochina etc.) în asociere cu schizontocide tisulare secundare (primachina).

3. Tratamentul acceselor grave sau comei malarice:

clorochină clorhidrat, chinină clorhidrat sau chinidină gluconat.

În cazul infecției cu *Pl.vivax* și *Pl.ovale*, după posibilitate, cât mai rapid se inițiază administrarea enterală a clorochinei și primachinei.

INDICAȚIILE PREPARATELOR ANTIMALARICE

4. Profilaxia individuală (supresivă) a malariei -

schizontocide tisulare (pirimetamina);

- schizontocide hematice (clorochina, meflochina etc.)

5. Profilaxia socială (colectivă, epidemiologică) a malariei

- gametocide (primachina)

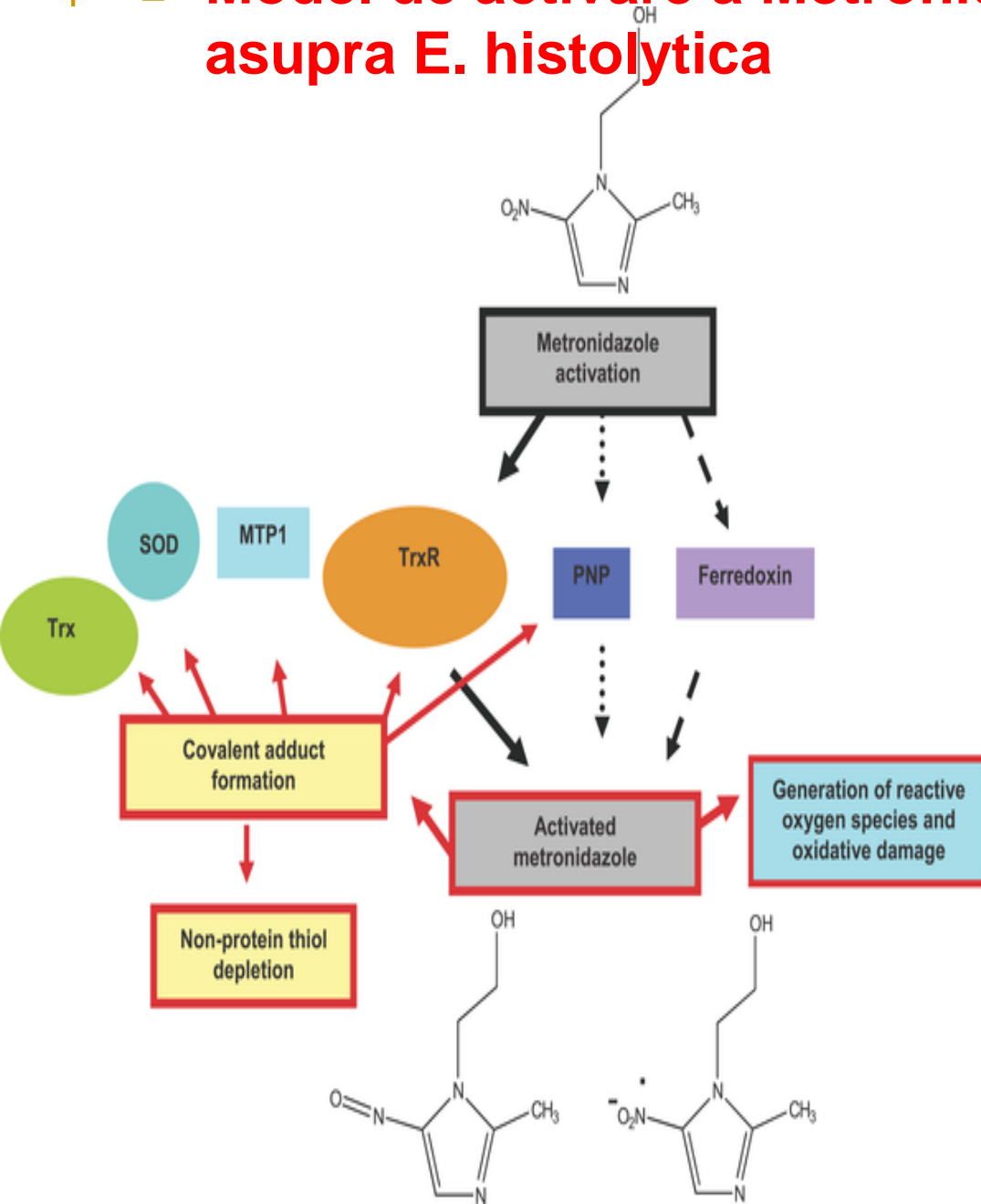
6. Profilaxia antirecidivantă (intersezonieră, preepidemică)

- schizontocide tisulare secundare (primachina etc.)
-

Clasificarea preparatelor utilizate în amebiază

- A. Amibicide efective în orice localizare a infecției**
 - metronidazol, tinidazol etc.
 - B. Amibicide efective în localizarea infecției în intestin**
 - iodochinol, diloxanida, cliochinol teclozan, - paromomicină, etofamid, eritromicină, iatren
 - C. Amibicide efective la localizarea infecției în lumenul și peretele intestinal**
 - tetraciclinele
 - D. Amibicide efective la localizarea în peretele intestinal și ficat – emetina, dihidroemetină**
 - E. Amibicide efective la localizarea infecției în ficat**
 - cloroquina
-

■ Model de activare a Metronidazolului și acțiunea asupra *E. histolytica*



Metronidazolul este redus de:

- tioredoxin reductaza (TrxR)
- purin nucleozid fosforilază (PNP)
- ferredoxină (metronidazol în *T. vaginalis* și *G. intestinalis*).

După activare, metronidazolul poate dezvolta toxicitatea într-un mod dublu:

- ca anion nitroradical → reduce O_2 → generează specii reactive de oxigen, foarte dăunătoare pentru *E. histolytica*.
- redus ulterior, ca nitrosoimidazol reactiv → formează aducte cu SH și/sau proteine neproteice, → epuizarea tiolilor neproteici și la modificarea tioredoxin reductazei (TrxR), tioredoxinei (Trx), superoxid dismutazei (SOD) proteina țintă de metronidazol 1 (Mtp1) și purin nucleozid fosforilaza (PNP) → proteine implicate în apărarea antioxidantă *E. histolytica* → mai vulnerabile la stresul oxidativ

Caracterizarea preparatelor

Metronidazol

- acționează asupra trofozoitilor, dar nu asupra cistelor *E.histolytica*;
- este preponderent un amebicid tisular;
- în cazul infecției din lumenul intestinal eficacitatea este deplină numai la asocierea cu amebicidele intestinale;

Clorochina (chingamina, delaghil)

- se folosește numai când infecția este în ficat (abces hepatic);
- nu acționează asupra altor localizări ale amebelor;
- se asociază în alte forme de amebiază pentru preîntâmpinarea afectării ficatului;

Tetraciclina

- efect indirect asupra amebelor, prin inhibarea florei intestinale aerobe ce folosește oxigenul → se acumulează oxigenul ce afectează *E.histolitica* deoarece ea este un anaerob;
 - se poate indica ca alternativă în colitele nedizenterice și dizenteria amebiazică
-

Caracterizarea preparatelor

Diloxanida

- efect amebicid direct numai asupra paraziților localizați în lumenul intestinal
- monoterapie în amebiaza asimptomatică, formele ușoare asociat cu alte preparate;
- formele moderate și grave (mai puțin eficient) în combinație;
- în abcese hepatice, pentru nimicirea infecției intestinale.

Iodochinol

- acționează asupra trofozoizilor numai din lumenul
- preparat de alternativă în amebiaza asimptomatică, formele ușoare și moderate;
- amebiaza intestinală gravă (pentru nimicirea ulterioară a infecției);
- abcesul hepatic și alte forme extraintestinale pentru combaterea infecției intestinale concomitente.

Emetina și dihidroemetina

- acționează asupra trofozoizilor *Entamoeba histolytica* din ficat, peretele intestinal;
 - inhibă ireversibil sinteza proteinelor datorită blocării funcției ADN-ului.
 - dizenteria amebiană (formele grave, pentru cuparea simptomelor grave).
 - Abces hepatic și infecție extraintestinală:
-

PREPARATELE UTILIZATE ÎN LAMBLIOZĂ (GIARDOZĂ)

■ derivații de nitroimidazol

- *metronidazol tinidazol ornidazol tenonitrozol*

■ Derivații nitrofuranului - *furazolidonă*

■ Derivații acridinici - *mepacrină*

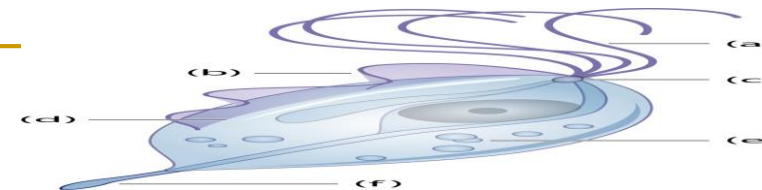
PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRICHOMONADOZĂ

■ derivații de nitroimidazol -

- *metronidazol, tinidazol, ornidazol, tenonitrozol*

■ Derivații nitrofuranului - *furazolidonă*

■ Derivații de chinolină - *trichomonacidă*



PREPARATELE UTILIZATE ÎN TOXOPLASMOZĂ

- **Diaminopirimidinele:** *pirimetamină*
 - **Sulfamidele:** *co-trimoxazol, sulfadiazină*
 - **Macrolidele:** *claritromicină azitromicină spiramicină*
 - **Diamidele:** *pentamidină*
-

Preparatele utilizate în toxoplasmoză

Mecanismele de acțiune

1. cuplarea cu ADN și dereglarea sintezei acizilor nucleici și proteinelor - pentamidina
2. dereglarea sintezei proteinelor - macrolidele
3. antagonismul cu acidul paraaminobenzoic, blocarea dihidropteroat sintetazei și dihidrofolat reductazei cu dereglarea sintezei acidului folic și ulterior a bazelor purinice, pirimidinice și a acizilor nucleici, proteinelor : sulfamidele, pirimetamina

Indicațiile

- **formele benigne ale toxoplasmozei dobândite**
 - *macrolidele - co-trimoxazol*
- **toxoplasmoza gravidelor: macrolidele (azitromicina)**
- **forme grave de toxoplasmoză ereditară și dobândită**
 - *pirimetamina + sulfadiazina*
- **toxoplasmoza la pacienții cu imunodificiență**
 - *pirimetamina + sulfadiazina + claritromicina sau*
 - *co-trimoxazol + macrolidele*

PREPARATELE UTILIZATE ÎN BALANTIDIAZĂ

■ derivații de nitroimidazol

- *metronidazol, tinidazol, ornidazol, tenonitrozol*

■ Antibioticele

- *tetraciclinele, ampicilină, monomicină*

Diverse: *cliochinol, chiniofon*

PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRIPANOSOMIAZĂ

■ A. Tripanosomiaza africană (boala somnului)

- *suramină, pentamidină, melarsoprol*

■ B. Tripanosomiaza americană (boala Ciagas)

- *Nifurtimox, primachină, eflornitină, puromicină*

PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRIPANOSOMIAZĂ

Mecanismele de acțiune

1. inhibarea unor sisteme enzimaticе și afectarea membranelor organelor intracelulare

- *suramina, eflornitina*

2. interacțiunea cu grupele tiolice și inhibarea activității enzimelor - *melarsoprol*

3. interacțiunea cu acizii nucleici (ADN) cu dereglarea sintezei lor și proteinelor

- *pentamidina, primachina*

4. formarea de radicali liberi, inclusiv H₂O₂, cu acțiune agresivă asupra paraziților - *nifurtimox*

PREPARATELE UTILIZATE ÎN LEISHMANIOZĂ

■ leishmanioza viscerală

- *stibiogluconat de natriu meglumină solusurmină*
- *pentamidină amfotericina B*

■ leishmanioza cutanată

- *mepacrină, metronidazol, solusurmină, meglumină stibiogluconat de natriu, paromomicină*

Mecanismele de acțiune

interacțiunea cu grupele tiolice (SH) și dereglarea sintezei ATP - solusurmina, stibiogluconatul de natriu

cuplarea cu ADN și dereglarea sintezei acizilor nucleici și proteinelor – pentamidina der. nitroimidazolului

cuplarea cu ergosterolul membranei citoplasmatică și dereglarea permeabilității ei - amfotericina B

dereglarea sintezei proteinelor - monomicina paramomicina

inhibarea activității enzimelor - cheie și antagonismul cu riboflavina - mepacrina

PREPARATELE UTILIZATE ÎN PNEUMOCISTOZĂ (*Pneumocistis jiuoveri*)

- sulfamidele combinate; *co-trimoxazol*
- Diamidinele. *pentamidină*
- Hidroxinaftochinonele: *atovacvon*

Mecanismele de acțiune

1. cuplarea cu ADN și dereglarea sintezei acizilor nucleici și proteinelor - *pentamidina*
2. antagonismul cu acidul paraaminobenzoic, blocarea dihidropteroat sintetazei și dihidrofolat reductazei cu dereglarea sintezei acidului folic și ulterior a bazelor purinice, pirimidinice și a acizilor nucleici, proteinelor
- *co-trimoxazol*
3. blocada concurentă a transportului electronilor în mitocondrii cz diminuarea formării ATP și intervenția în sinteza pirimidinelor - *atovacvon*

PREPARATELE UTILIZATE ÎN PNEUMOCISTOZĂ

Indicațiile

- **1. tratamentul pneumoniilor provocate de Pneumocistis carinii (Pneumocistis jirovecii)**
 - *co trimoxazol (de elecție)*
 - *atovacvon (în formele ușoare și moderate)*
 - *pentamidina (ca alternativă la co-trimoxazol)*
 - **2. profilaxia infecției cu Pneumocistis jirovecii la bolnavii cu SIDA**
 - *pentamidina (inhalator)* - *atovacvon*
-

Preparatele antihelmintice

Antihelminticele - clasificarea

I. Preparatele utilizate în helmintozele intestinale

A. Preparatele utilizate în nematodoze

1. ascaridoză - mebendazol, albendazol, pirantel, levamizol, piperazina, pirviniu
 2. Enterobioză - mebendazol, albendazol, pirantel, pirviniu
 3. Tricocefaliză - mebendazol, albendazol
 4. Anchilostomoză - mebendazol, albendazol, pirantel, levamizol
 5. Stonghiloidoză - albendazol, mebendazol, ivermectina, tiabendazol
 6. Trichineloză - mebendazol, albendazol
-

Nematodozele intestinale

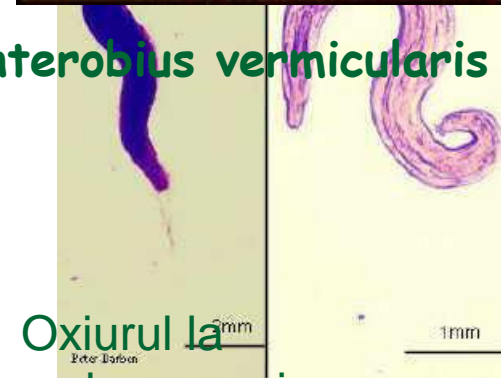


Ascaris lumbricoides

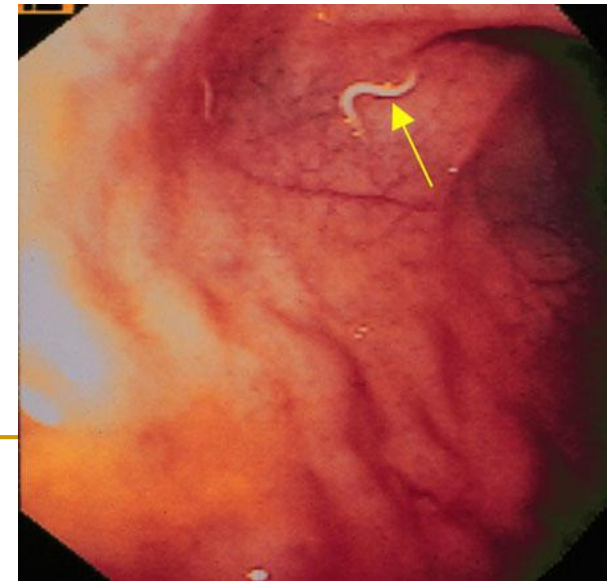
F: 20-35 cm, 200.000. ouă/ zi



Enterobius vermicularis



Oxiurul la colonoscopie



Antihelminticele - clasificarea

B. Preparatele utilizate în cestodozele intestinale

1. Botriocefaloză – prazicvantel, niclosamidă
2. Tenioză - prazicvantel, niclosamidă, triclorofen, mebendazol
3. Teniarincoză - prazicvantel, niclosamidă
4. Himenolepidoză - prazicvantel, niclosamidă, triclorofen

C. Preparatele utilizate în trematodoze

1. Metagonimoză - tetracloretilenă
-

Taenia



Diphyllobothrium latum



Cisticercoză cerebrală (T. solium)



Antihelminticele - clasificarea

II. Preparatele utilizate în helmintozele tisulare (extraintestinale)

■ A. Nematodozele tisulare:

1. **Filarioză** – ivermectină, dietilcarbamazină
2. **Trichineloză** - mebendazol

■ B. Cestodoze tisulare:

1. **Cisticercoză** – prazicvantel, albendazol, mebendazol
 2. **Echinococoză** – albendazol, mebendazol
-

Nematodoze tisulare



Trichinella spiralis
Stadiul intestinal

Trichineloza



Trichinella în mușchiul striat

Filarioze

Onchocерcoza



Elefantiaza



Loiaza

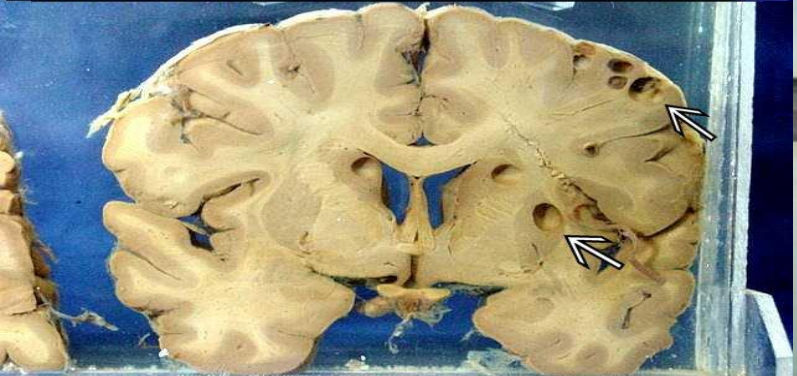


Echinococoza hepatică (chist hidatic)



Cisticercoză cerebrală (T. solium)

PREFERÊNCIA PELA SUBSTÂNCIA CINZENTA



(CÓRTEX, NÚCLEOS DA BASE)



Antihelminticele - clasificarea

C. Trematodoze tisulare (extraintestinale):

1. **Fascioloză** – bitionol, cloxil, emetină
 2. **Schistosomiază** – prazicvantel, antamonil tartrat de sodiu, niridazol
 3. **Opistorcoză** - prazicvantel, antamonil tartrat de sodiu, cloxil
 4. **Clonorcoză** - prazicvantel, antamonil tartrat de sodiu, cloxil, albendazol
 5. **Paragonimoză** - prazicvantel, cloxil, bitionol, emetină
-

Trematodoze tisulare:



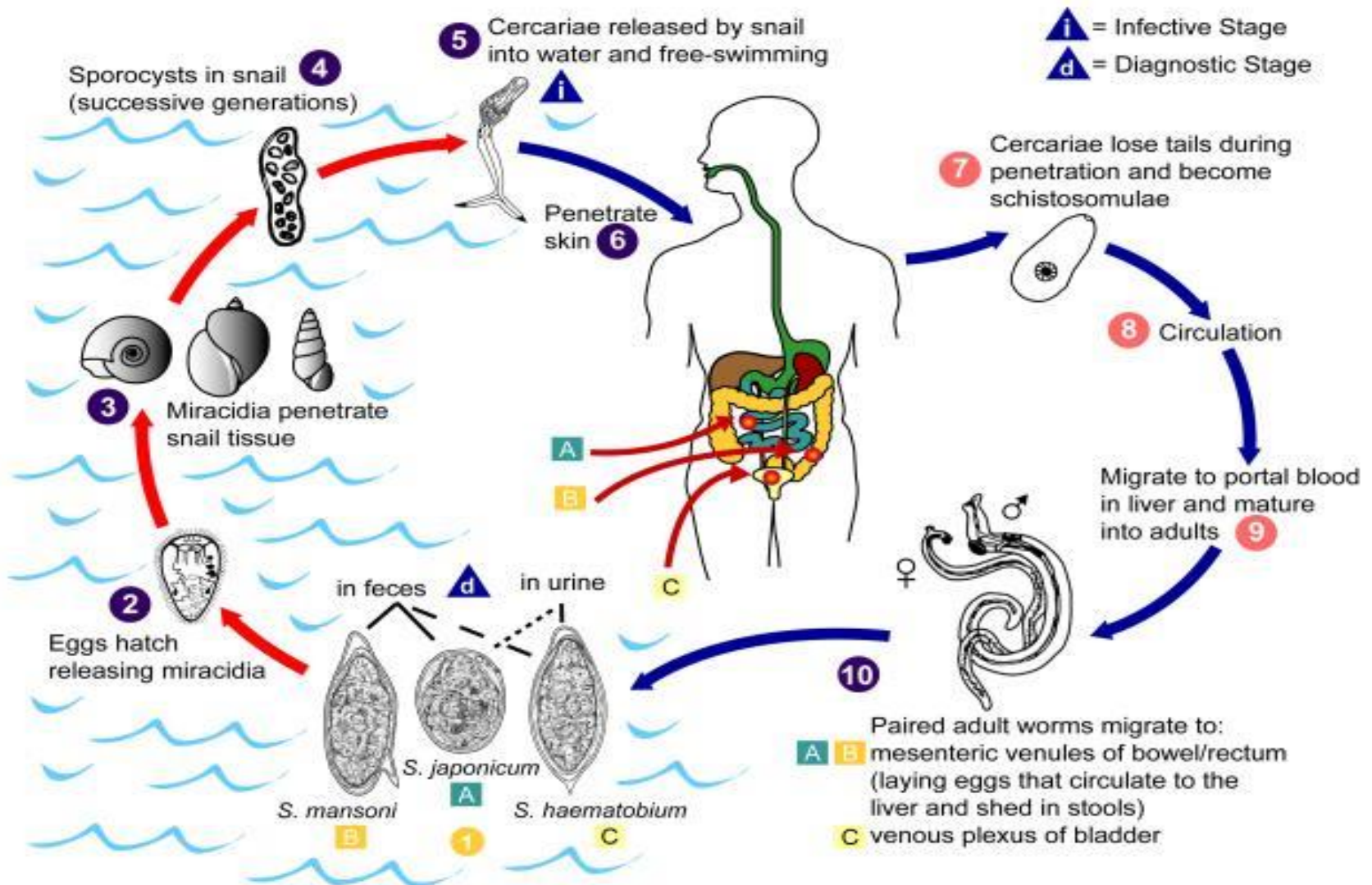
hepatobiliare (Fasciola)



Schistosomiaze (Bilharzioze)

Ciclul vital al șistosomimelor

Schistosomiasis



ANTIHELMINTICELE UTILIZATE ÎN NEMATODOZELE INTESTINALE

Mecanismele de acțiune

A. preparatele ce influențează asupra musculaturii nematodelor

1. stimularea musculaturii helminților cu dezvoltarea contracturii și ulterior a paraliziei spastice, urmată de eliminarea paraziților

levamizol piperazina bfeniu

2. blocarea colinesterazei nematodelor cu blocada transmisiei neuromusculare de tipul miorelaxatelor depolarizante - *pirantel*

3. influența asupra sistemelor GABA-ergice ale nematodelor cu hiperpolarizarea membranei - *piperazina ivermectina*

B. dereglarea proceselor metabolice ale nematodelor

1. dereglarea utilizării glucozei, formării ATP, glicogenului

mebendazol albendazol pirviniu

2. modificarea activității unor sisteme enzimatice (fumarat reductazei etc.)

levamizol tiabendazol

C. inhibarea sintezei și polimerizării tubulinei helminților

mebendazol albendazol

ANTIHELMINTICELE UTILIZATE ÎN NEMATODOZELE INTESTINALE

CONTRAINDICĂȚII

- Gravitate lactație
- hipersensibilitate la preparat
- retinopatie (albendazol, mebendazol)
- copii sub 2 ani (mebendazol, albendazol)

PRECAUȚII

- dereglări ale hemopoezei
 - afecțiuni hepatice
 - afecțiuni ale TD
-

ANTIHELMENTICELE UTILIZATE ÎN NEMATODOZELE INTESTINALE

REAȚIILE ADEVRRSE

De regulă, la utilizarea de scurtă durată ele sunt rare și puțin manifestate

Se pot constata:

- cefalee
 - dereglări dispeptice (greață, diaree, anorexie)
 - dureri abdominale
 - erupții cutanate
 - dereglări neurologice și hematologice (la utilizarea de lungă durată).
-

ANTIHELMINTICELE UTILIZATE ÎN NEMATODOZELE INTESTINALE

FARMACOCINETICA

- după gradul de absorbție:
 - sub 10% - *mebendazol, bfeniu*
 - sub 50% - *pirantel, albendazol, ivermectina*
 - bună - *levamizol, piperazina*
- majoritatea fracției absorbite se cuplează intens cu proteinele;
- se supun metabolismului în ficat, iar unele pot forma metaboliți activi (albendazol);
- se elimină metaboliții și preparatele preponderent prin:
 - scaun – *mebendazol, albendazol, pirantel, bfeniu*
 - urină – *levamizol, piperazina, albendazol*
- T_{0,5} variază de la 2 la 15 ore.

ANTIHELMINTICELE UTILIZATE ÎN CESTODOZELE INTESTINALE

■ Mecanismele de acțiune

- A. Paraliza musculaturii helminților prin inhibarea fosforilării oxidative - *niclosamida*
- B. Dereglarea metabolismului Ca cu contractura musculaturii și apoi paraliza ei - *prazicvantel*
- C. Diminuarea rezistenței helminșilor la acțiunea enzimelor proteolitice - *niclosamida*
- D. Dereglarea captării glucozei, sintezei ATP, glicogenului - *mebendazol*

ANTIHELMENTICELE UTILIZATE ÎN CESTODOZELE INTESTINALE

Contraindicații și precauții

- *graviditate* - *lactație*
- *hipersensibilitate la preparat*
- *anemie (niclosamida)*
- *ulcer gastric și duodenal (niclosamida)*
- *afecțiuni hepatice (prazicvantel)*
- *maladii ale SNC (prazicvantel)*
- *copii sub 4 ani (prazicvantel)*
 - *cisticercоза ochiului (prazicvantel)*

ANTIHELMINTICELE UTILIZATE ÎN CESTODOZELE INTESTINALE

Reacțiile adverse

Preparatele de regulă se suportă bine, reacțiile adverse fiind rare și temporare

Se pot constata dereglări:

- **digestive** (*discomfort în abdomen, greață, vomă, diaree*)
- **alergice** (*prurit, urticarie, febră*)
- **neurologice** (*cefalee, amețeli, somnolență, dezorientare, convulsii, - prazicvantel*)
- **oftalmice** (*fotofobie – niclosamida, creșterea presiunii intraoculare- prazicvantel*)

ANTIHELMENTICELE UTILIZATE ÎN CESTODOZELE INTESTINALE

Farmacocinetica

- *niclosamida practic nu se absoarbe și se elimină prin scaun;*
- *prazicvantelul :*
 - *se absoarbe bine indiferent de masă;*
 - *C max peste 1-3 ore;*
 - *80% se cuplează cu proteinele;*
 - *se distribuie în multe organe și țesuturi, inclusiv BHE, lapte;*
 - *se metabolizează intens în ficat;*
 - *se elimină 99% metaboliți prin urină, T_{0,5} 1-1,5 ore.*

ANTIHELMENTICELE UTILIZATE ÎN HELMINTOZELE EXTRAINTESTINALE (TISULARE)

Mecanismele de acțiune

- A. dereglarea funcției sistemului neuro-muscular al nematodelor (filarilor) prin influențarea asupra sistemelor GABA-ergice cu hiperpolarizarea membranei - *dietilcarbamazina, ivermectina*
 - B. Dereglarea metabolismului Ca trematodelor extraintestinale cu contractura musculaturii și apoi paralizia ei - *prazicvantel*
 - C. Afectarea gonadelor trematodelor (șistosomelor) cu diminuarea depunerii oulelor - *niridazol*
 - D. Dereglarea proceselor metabolice ale trematodelor cu diminuarea utilizării glucozei - *stibiotartratul de natriu*
-

ANTIHELMINTICELE UTILIZATE ÎN HELMINTOZELE EXTRAINTESTINALE (TISULARE)

Contraindicații și precauții

- *graviditatea - lactația*
 - *hipersensibilitate la preparat*
 - *copii sub 6 ani*
 - *afecțiuni cardiovasculare decompensate*
(dietilcarbamazina, cloxil, stibiotartrat)
 - *afecțiuni hepatice (ivermectina, cloxil, stibiotartrat)*
 - *afecțiuni neurologice (ivermectina)*
-

ANTIHELMENTICELE UTILIZATE ÎN HELMINTOZELE EXTRAINTESTINALE (TISULARE)

Reacțiile adverse

- **digestive** (*greașă, vomă, diaree, discomfort în abdomen*);
- **alergice** (*prurit, erupții, chiar anafilaxie stibiotartratul*);
- **neurologice** (*cefalee, amețeli, somnolență, slăbiciune, tremor, ebrietate*);
- **encefalită, comă** (*dietilcarbamazina*);
- **hepatice** (*hepatomegalie, sindrom algic - cloxil*);
- **oftalmice** (*derglări ale văzului pînă la orbire - dietilcarbamazina*);
- **Diverse:**

Dietilcarbamazina: tusea, limfadenopatie, infiltrat eozinofilic;
ivermectina: bronhospam, hipotensiune

ANTIHELMENTICELE UTILIZATE ÎN HELMINTOZELE EXTRAINTESTINALE (TISULARE)

Farmacocinetica

■absorbția:

- *bună – dietilcarbamazina;*
- *variata – ivermectina, cloxil, niridazol, albendazol, bitionol;*
- *slabă – mebendazol.*

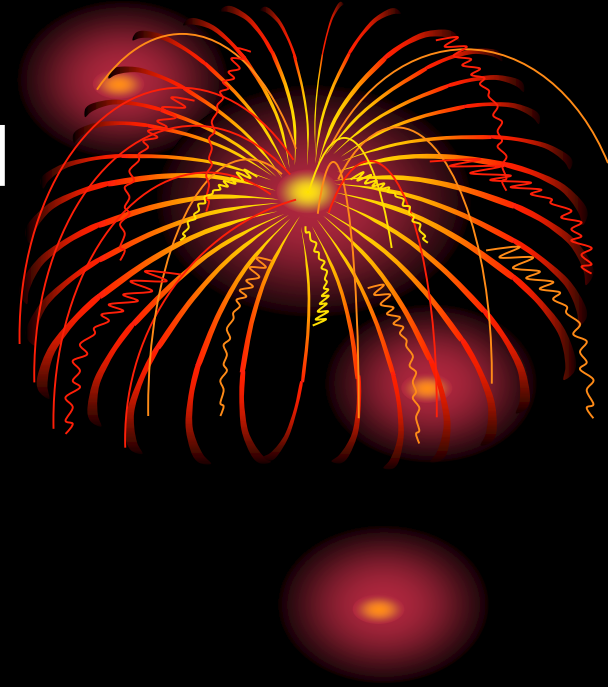
■se administrează parenteral – *stibiotartratul de natriu, emetina;*

■se distribuie în multe organe și țesuturi;

■se metabolizează variat în ficat;

■se elimină prin urină (*dietilcarbamazina*) și scaun (*ivermectina, prazicvantel*)

**Mulțumesc pentru
atenție!**



**Rădăcinile învățării
sunt amare, iar roadele ei
sunt dulci**

ARISTOTEL