

Интегрисане академске студије фармације

БО17 Фармацеутска хемија 1

12. Антипаразитици

доц. др Милош В. Николић

Паразити

- ❖ Паразит (грч. *para* = поред и *sitos* = храна)
- ❖ Моноксени и хетероксени
- ❖ Једноћелијски и вишећелијски
- ❖ Ектопаразити и ендопаразити
- ❖ Зоонозе



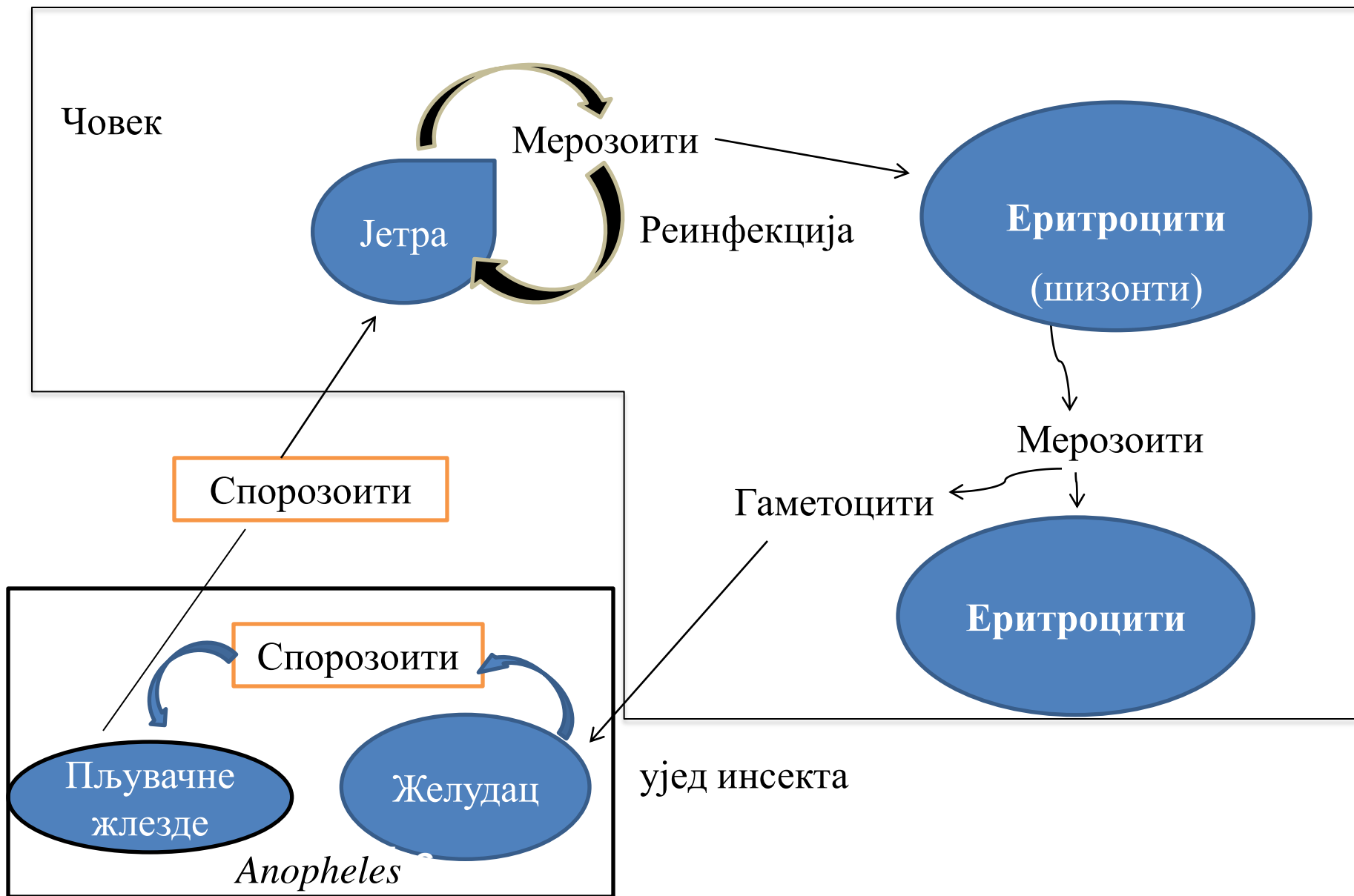
Хумани паразити

- ❖ **Протозое** (*Plasmodium, Trypanosom, Leishmania, Entamoeba histolytica*)
- ❖ **Црви** (глисте) (хелминти)
 - Пљоснати црви:
 - ✓ Тракасти црви - цестоде (пантљичаре) паразитирају у лумену црева: *Echinococcus*
 - ✓ Метиљи - трематодe паразитирају у ткивима: *Schistosoma, Fasciolopsis, Fasciola*
 - Ваљкасти црви - нематодe паразитирају у лумену црева: *Ascaris, Enterobius, Trichinella*.
Дугоживеће нематодe-филаријазе паразитирају у ткивима
- ❖ **Вектори и ектопаразити** (инсекти и други преносиоци паразита и других микроорганизама).

Маларија

- (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*)
- Хетероксени паразити: женка комарца *Anopheles* (сексуална репродукција), хумани еритроцити (асексуална репродукција)
- Висока стопа смртности кроз историју
- Тропски предели и земље у развоју, у развијеним земљама само појединачни случајеви
- Широка распрострањеност мултирезистентних сојева *P. falciparum*.

Биолошки циклус *Plasmodium sp.*

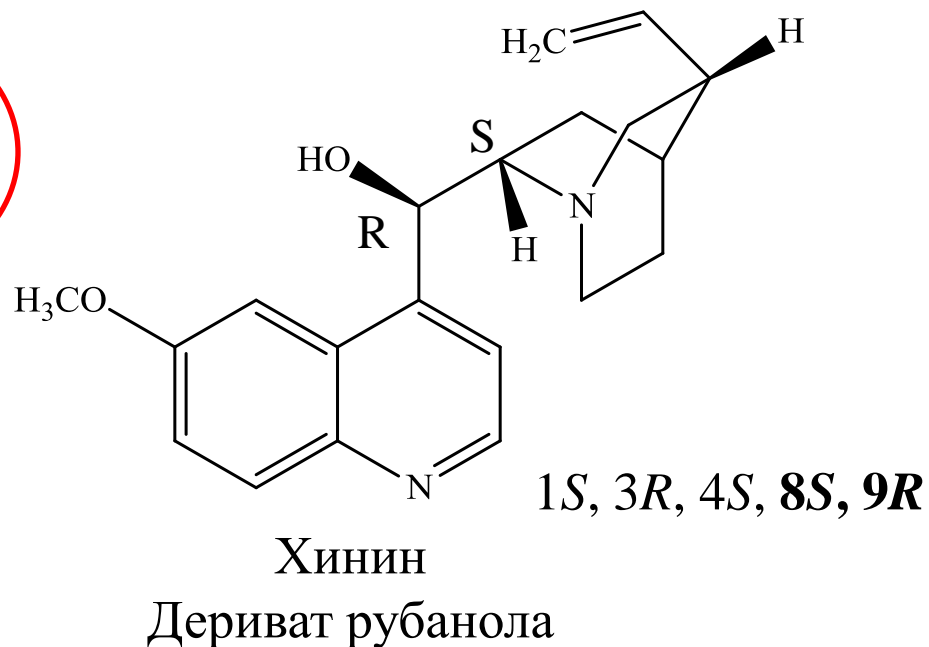
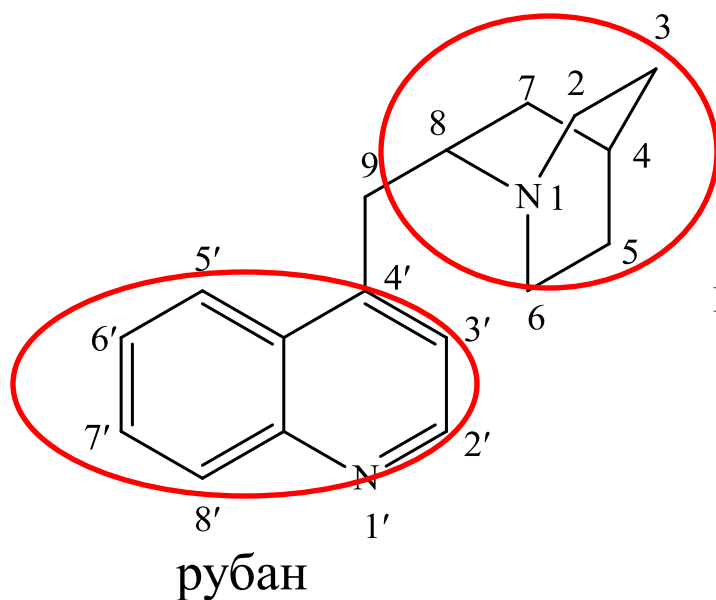


Терапија маларије

- Контрола вектора – комарца из рода *Anopheles*:
 - ✓ Превенција контакта човека и комарца
 - ✓ Ердикација применом инсектицида
 - ✓ Исушивање мочвара
- 4 терапијска циља антималярика:
 - Убити спорозоите убризгане од стране комарца и/или спречити улазак спорозонта у јетру
 - Убити шизонте који живе у хепатоцитима и/или спречити њихов развој у мерозоите
 - Убити мерозоите у крви и/или спречити њихов развој у гаметоците.
 - Убити гаметоците пре него што доспеју у маларичног комарца и репродукују се у зиготе.

Алкалоиди *Cinchona* врста

- ❖ Хинин, алкалоид из коре хининовог дрвета (*Cinchona pubescens*),
- ❖ Хинин бисулфат - коригенс укуса
- ❖ хинин и хинидин - стереоизомери



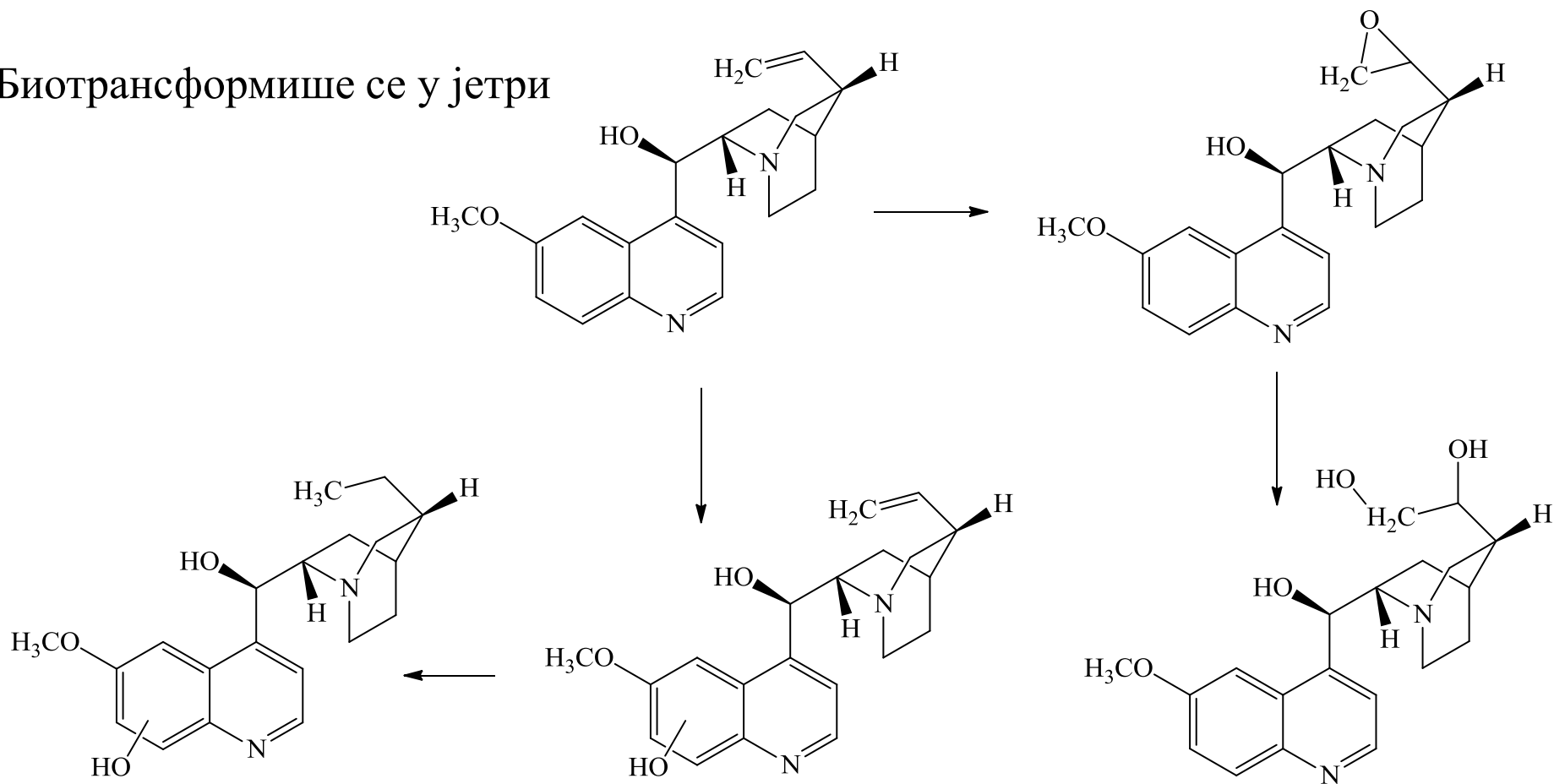
Рубан = хинолин + хинуклидин раздвојени метиленском групом

Алкалоиди *Cinchona* врста

- Хинин леталан за све *Plasmodium* шизонте (шизонтоцид) и гаметоците (гаметоцид) *Plasmodium vivax* и *malariae*, не и *falciparum*
- Концентрише се у инфицираним еритроцитима, смањује рН вредности и доводи до промене фосфолипазне активности
- Мала терапијска ширина за профилактичку примену
- Лечење маларије изазване *P. falciparum* резистентне на друге лекове укључујући хлорокин, ноћни грчеви код деце
- **Цинхонизам:** продужетак QT интервала, тинитус, слабљење вида и слуха, главобоља, дисфорија, мучнина, повраћање, дијареја.

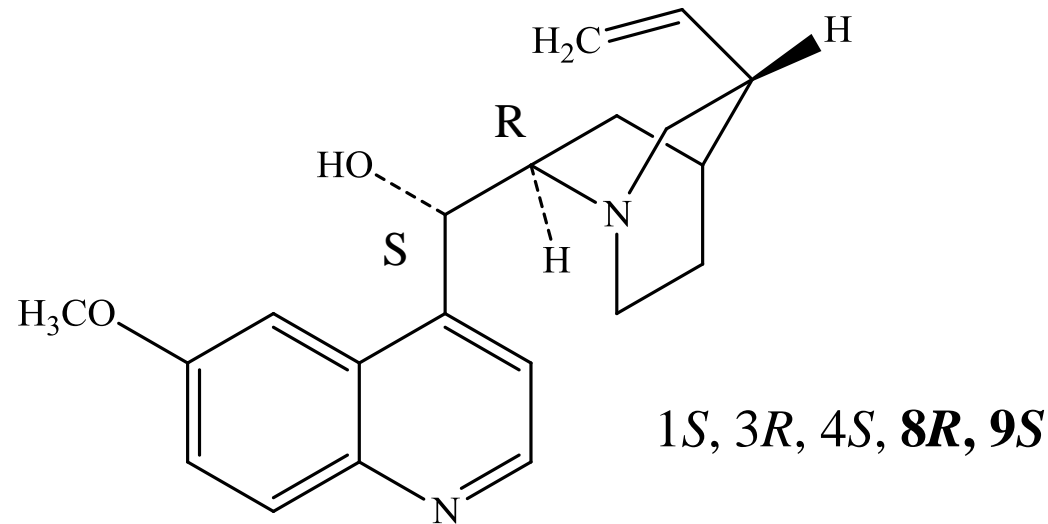
Биотрансформација хинина

Биотрансформише се у јетри



Алкалоиди *Cinchona* врста

- Хинидин - шизонтоцид са израженијим антиаритмијским дејством
- Хинидин глуконат се понекад користи у лечењу маларије изазване хлорокин-резистентним сојевима *P. falciparum*

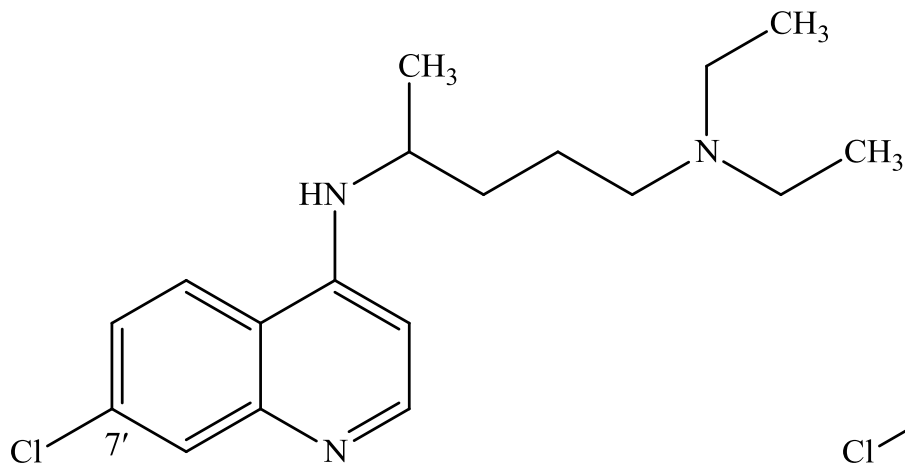


Хинидин

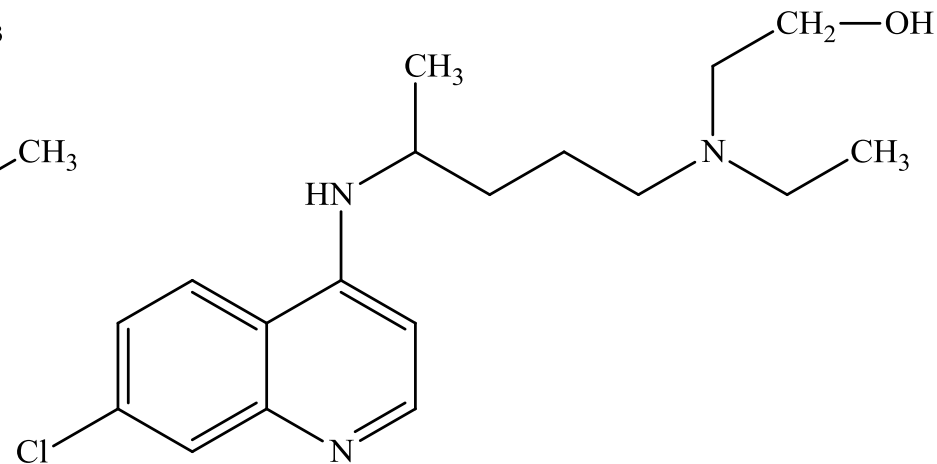
SAR хинина

- За антипротозоичну активност неопходно присуство хетероцикличног система са базним супституентима у облику терцијарног амина у C4 или C8
- Електронегативни супституенти у C2, C7 и C8 имају повољне ефекте на антималяријску активност
- Побољшање активности, мања токсичност, различита антималяријска активност, различити ефекти у погледу токсичности

4-аминохинолини



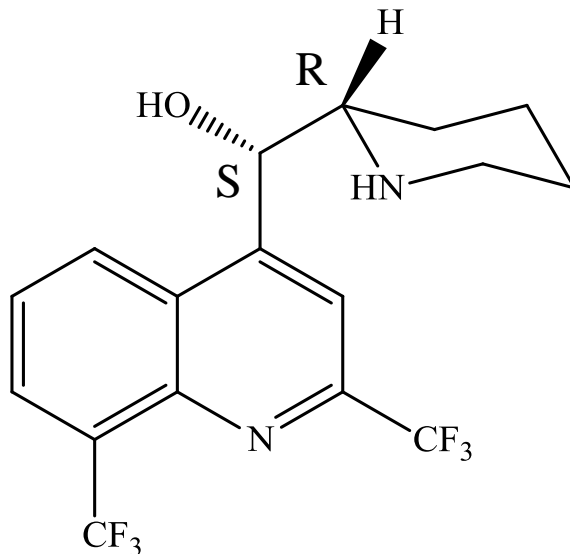
хлорокин



хидроксихлорокин

- Фосфати — орална примена (таблете), хидрохлориди — парентерално
- Утиче на способност маларијског паразита да „свари” хемоглобин из хуманих еритроцита
- Хлорокин се користи за лечење и профилаксу свих облика маларије, резистенција! Лечење екстраинтестиналне амебијазе, антиреуматик
- Хидроксихлорокин — антиинфламаторно средство, мање токсичан

4-аминохинолини

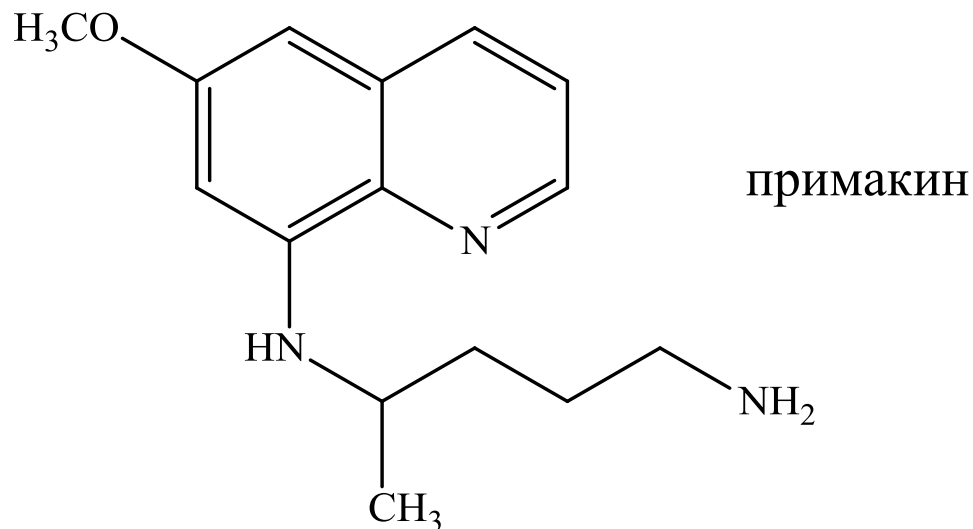


мефлокин

- Ефикасан против мултирезистентних сојева *Plasmodium falciparum*
- Шизонтоцид, делује пре него што паразит уђе у еритроците
- Подиже рН вредност у вакуоли паразита
- хидрохлорид се користи као монотерапија или у комбинацији са сулфадоксином

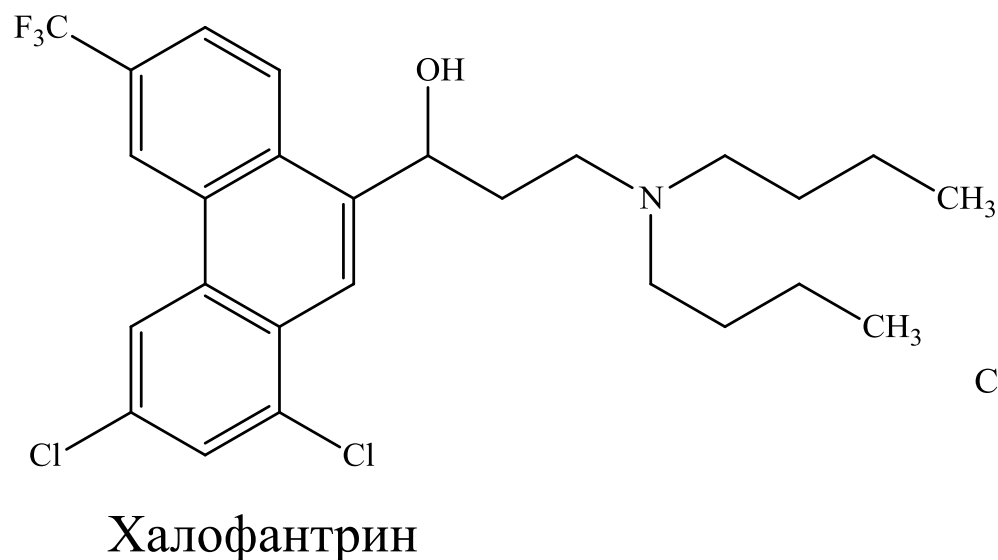
8-аминохинолини

- Данас се користи само примакин
- Изазивају хемолитичку анемију код глукоза-6-фосфат дехидрогеназа дефицијентних пацијената
- Не користи се за профилаксу
- Лечење егзоеритроцитне *P. Vivax*, *P. Ovale* и *P. falciparum*. маларије
- Омета функцију митохондрија паразита



Полициклични антималяријски лекови

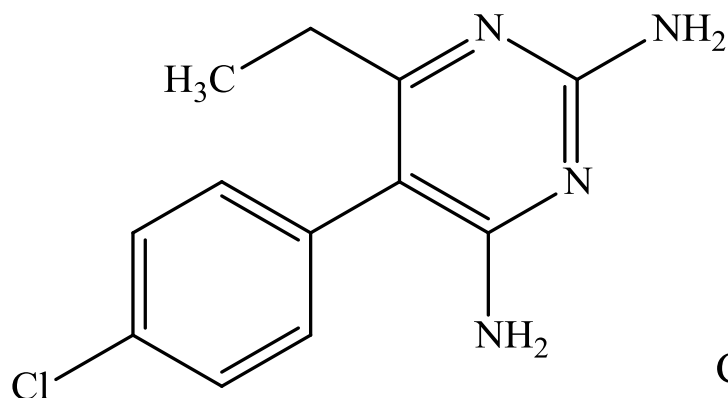
- Доксикалин се користи у профилакси против *P. falciparum* хлорокин и сулфадоксин-пириметамин резистентних сојева
- Квинакрин повучен из употребе
- Халофантрин – шизонтоцид
- Користи се орално ако други антималярици не делују
- Продужава QT интервал!



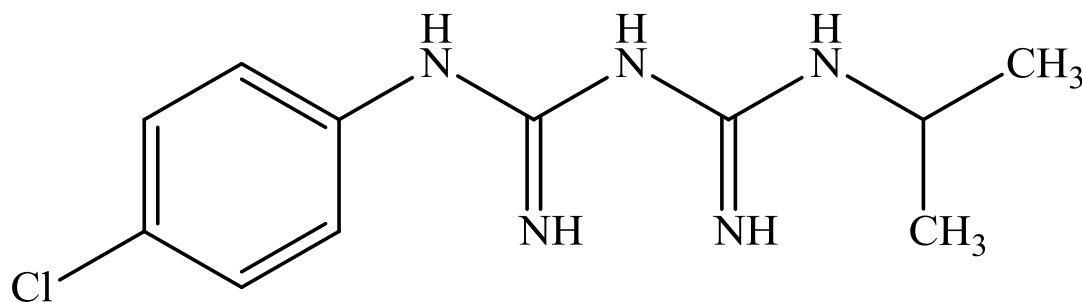
Лумефантрин, не продужава QT интервал, са артемизинином

Пириметамин и хлорогванил

- Пириметамин омета синтезу фолне киселине у паразиту, најчешће се користи у комбинацији са сулфадоксином
- Хлорогванил (прогванил) делује на шизонте и хепатичке форме паразита, користе се у трудноћи и за превенцију настанка маларије



пириметамин



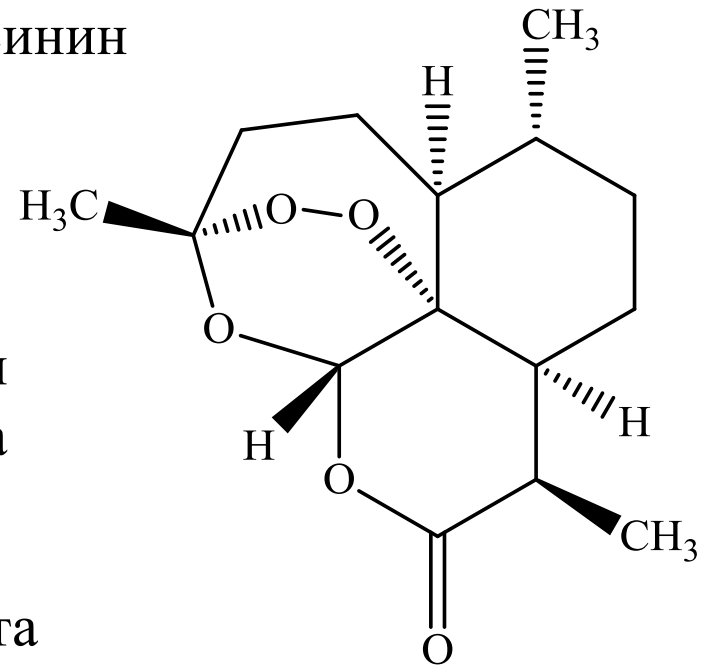
хлорогванил

Артемисинин

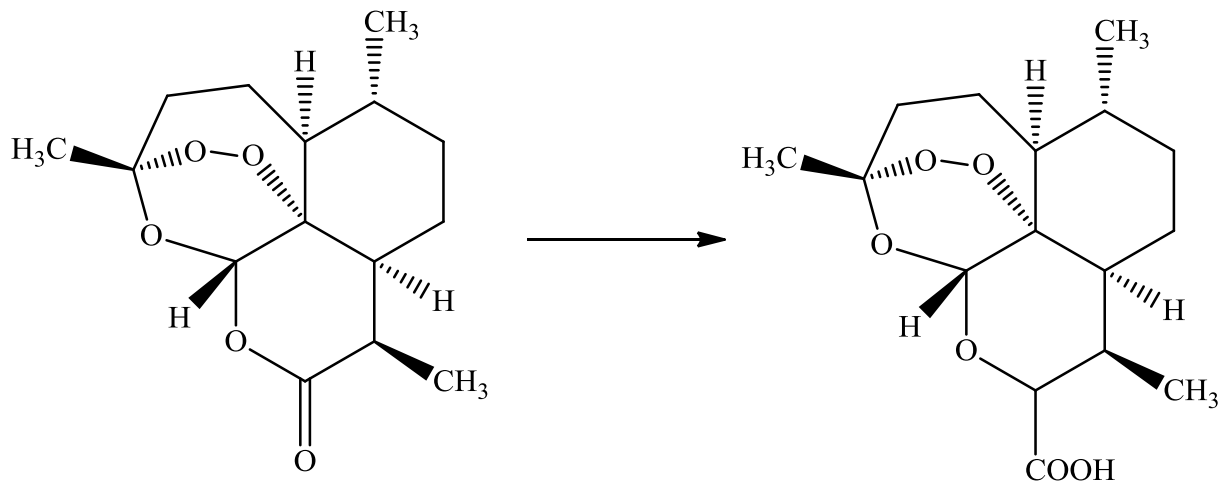
- Циклични сесквитерпенски лактон садржи пероксидни мост, изолован из биљне дроге *qinghaosu* (*Artemisia Annua*)
- Липофилност
- Активан метаболит – дихидроартемисинин

Артемисинин и деривати ефикасни против хлорокин-резистентних сојева *Plasmodium falciparum*.

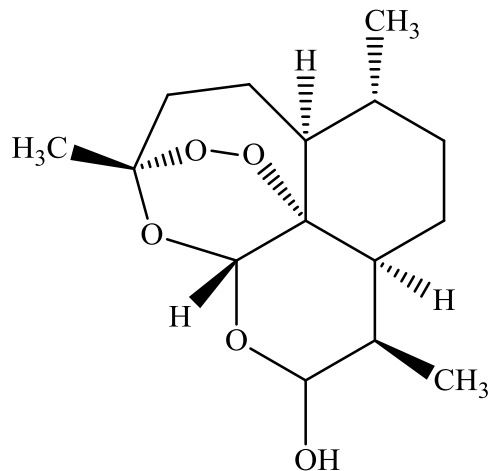
- Делује на еритроцитне облике паразита
- Хем и Fe^{2+} катализују отварање пероксидног моста, настају слободни радикали
- Орална примена



Биотрансформација артемисинина



Артелинска киселина

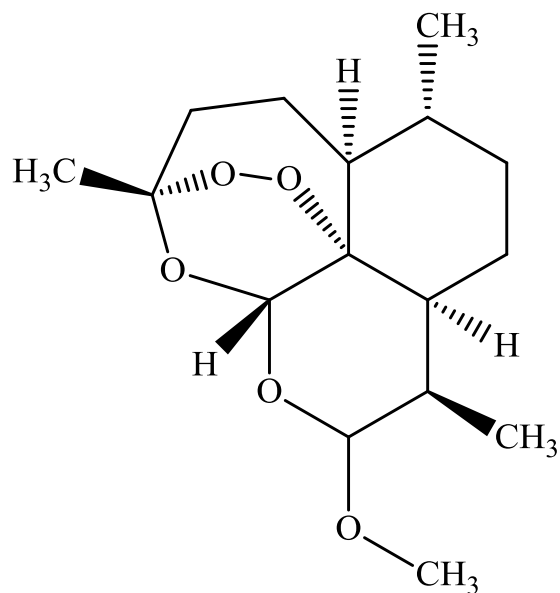


Дихидроартемисинин

→ Хидроксиловани производи

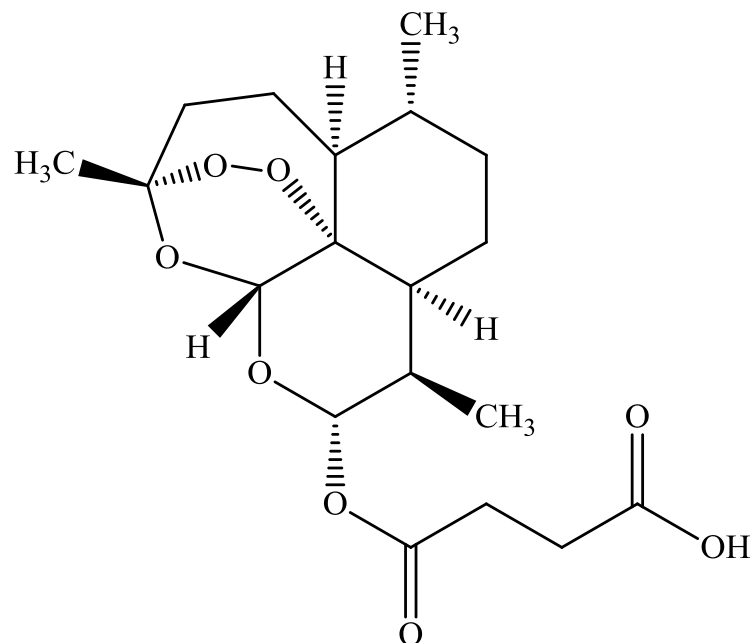
Полусинтетски деривати артемисинина

- Хидрофилнији и активнији деривати



Артемтер

Липофилан

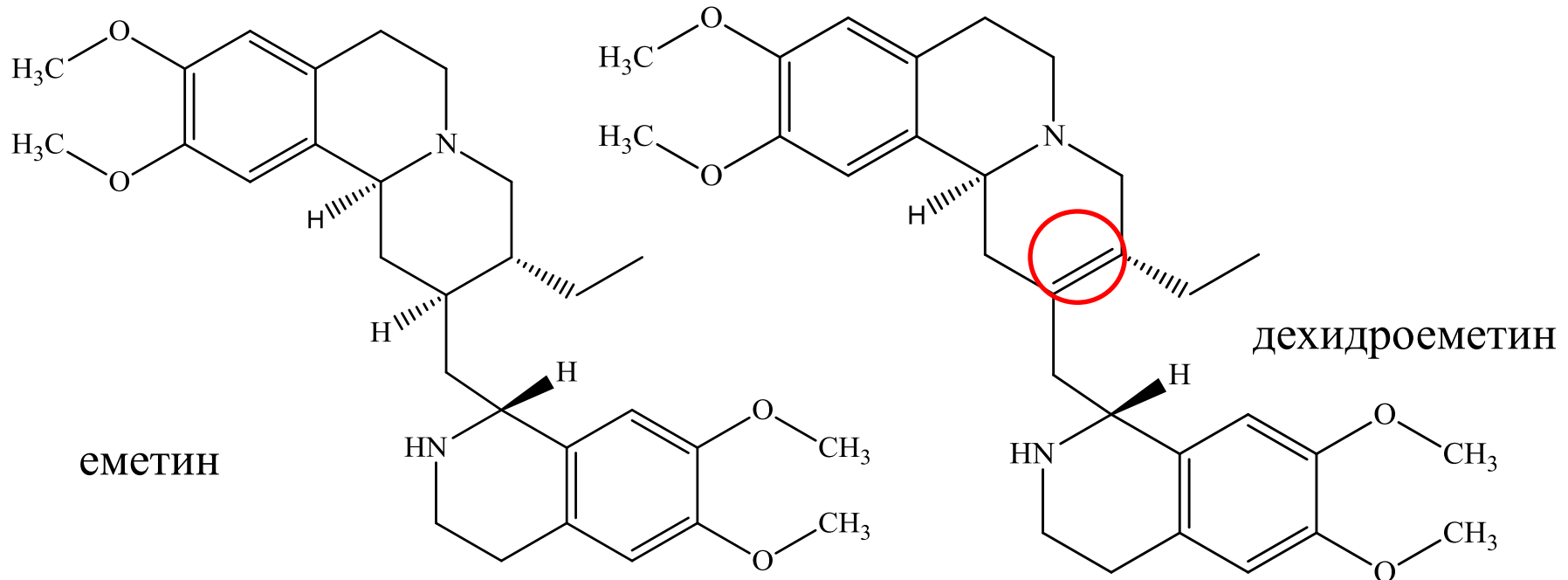


Артесунат – *prodrug* суптанца

Хидрофилан

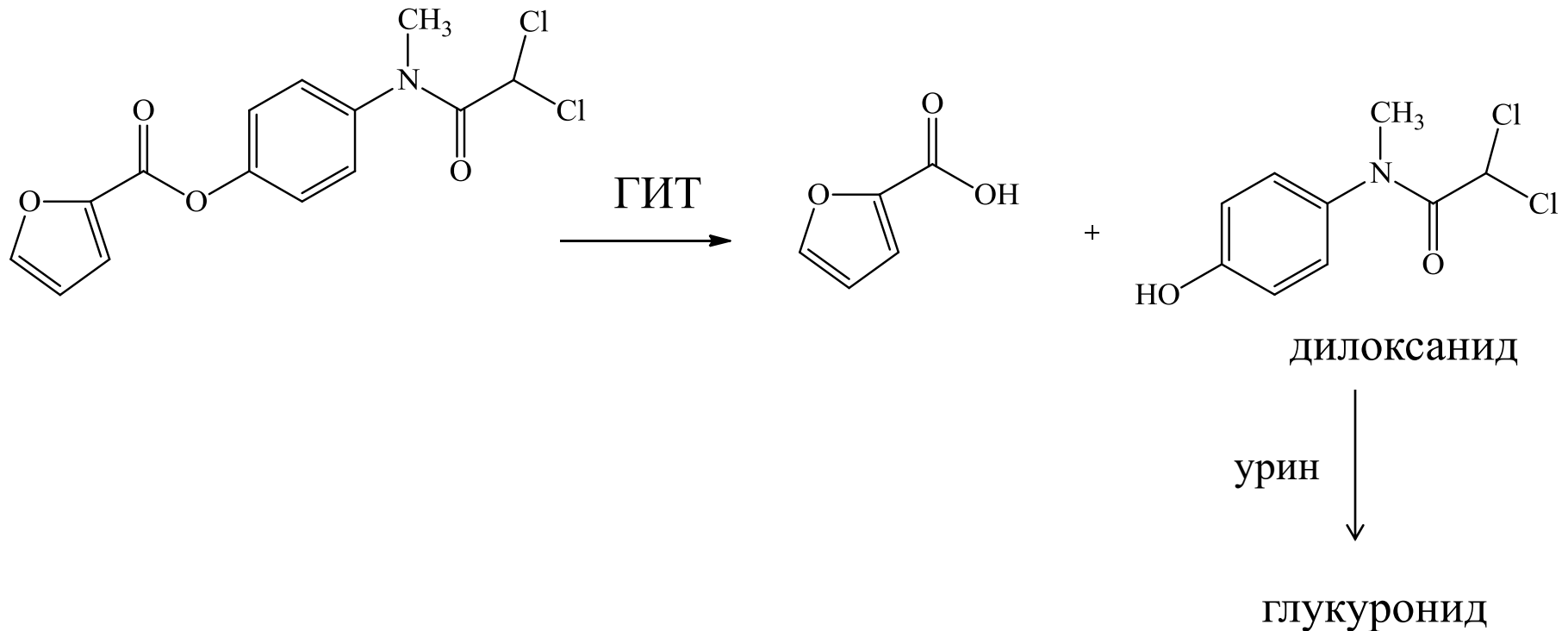
Амебициди

- Еметин - алкалоид изолован из ипекакуана врста
- *per os* испољава еметично дејство
- Антиамебијско дејство се постиже субкутаном применом
- У лечењу амевне дизентерије
- Дехидроеметин у терапији ткивних инфекција амебама резистентних на метронидазол



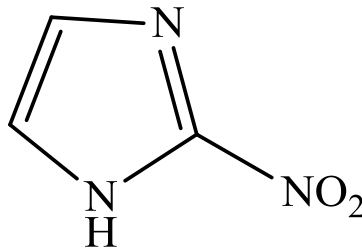
Амебициди

- Дилоксанидфуроат - антиамебик у терапији интестиналних инфекција
- Метеоризам



Амебициди

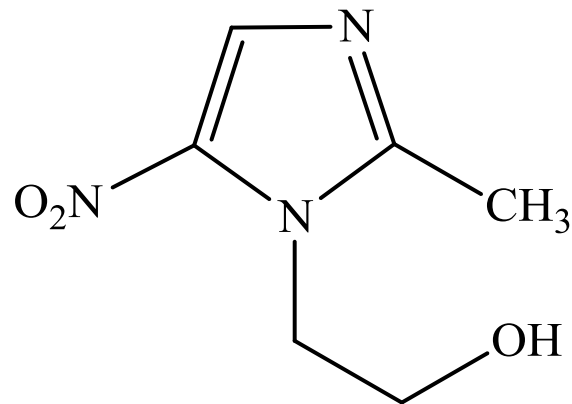
- Азомицин (2-нитро-1*H*-имидазол)
- Подстакао синтезу великог броја једињења међу којима су најзначајнији деривати 5-нитроимидазола
- Производ метаболизма *Streptomyces* врста
- Изражена токсичност, иритација коже и слузокоже, мали терапијски значај



Азомицин

Амебициди

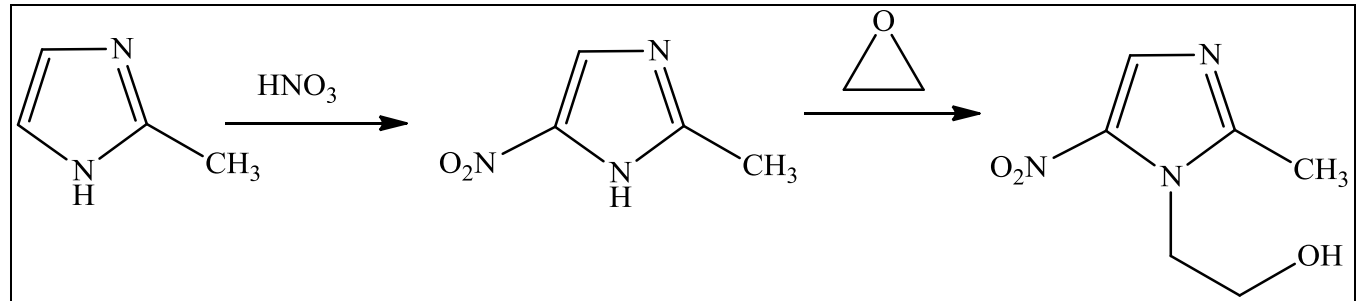
- Метронидазол (2-метил-5-нитроимидазол-1-етанол)
- Висока активност према *Trichomonas vaginalis*, *E.histolyca*, анаеробним бактеријама и другим врстама протозоа
- У комбинацији са антибиотцима и антиулкусним лековима користи се у третману инфекције *Helicobacter pilori*.



Метронидазол

Амебициди

- Синтеза:

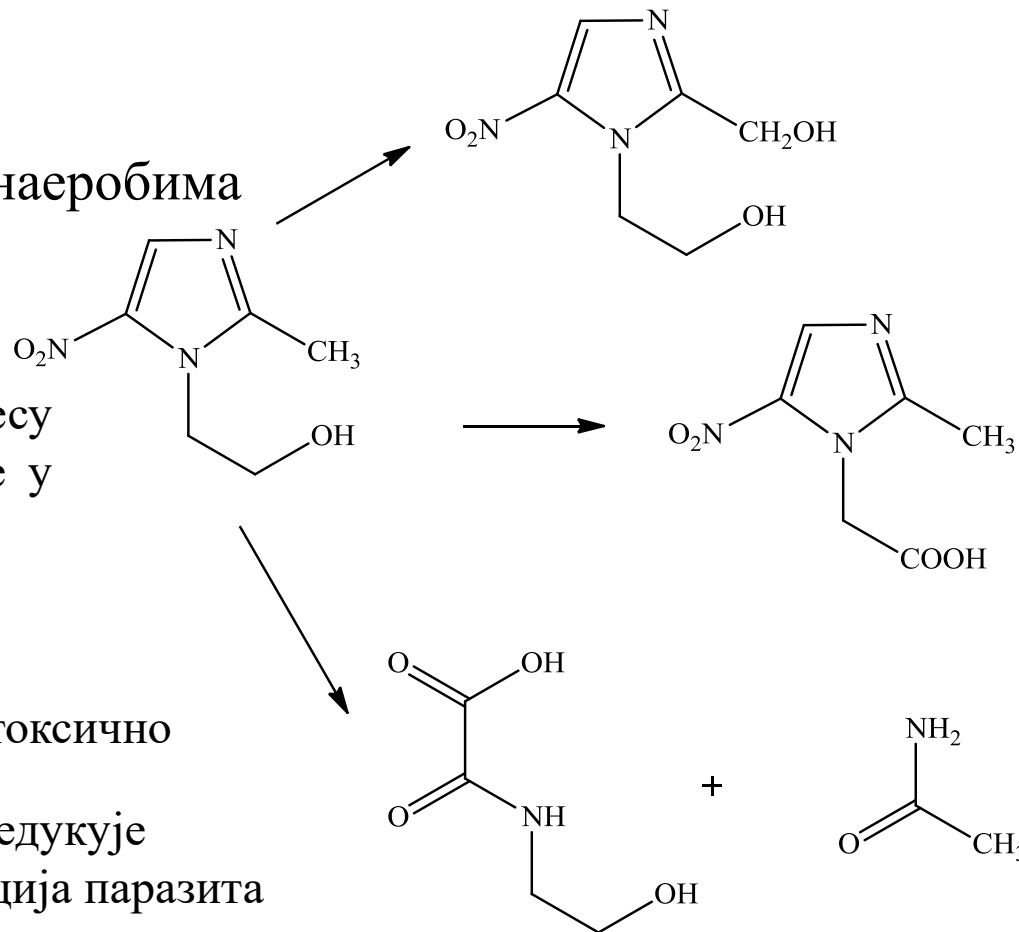


- Канцерогени потенцијал
- per os* и парентерално
- Тешке инфекције изазване анаеробима
- Бактерицид

Делује на амебе у зиду црева и у апцесу јетре, не делује на цистичне облике у зиду црева

У анаеробним условима делује цитотоксично

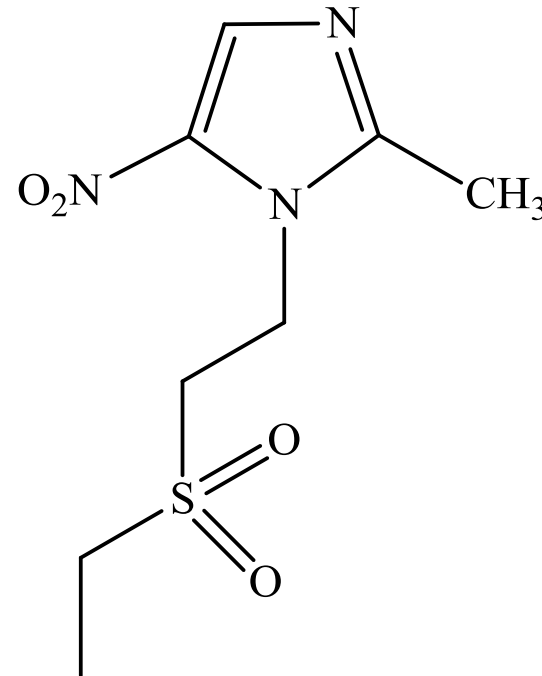
Пируват-фередоксин оксидоредуктаза редукује метронидазол чиме се омета транскрипција паразита



Амебициди

- Тинидазол омета синтезу ДНК паразита и кида ланце ДНК
- Делује на амебе, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, *Helicobacter pylori* и на многе анаеробне бактерије
- Орална примена
- Леукопенија, таман урин

Тинидазол



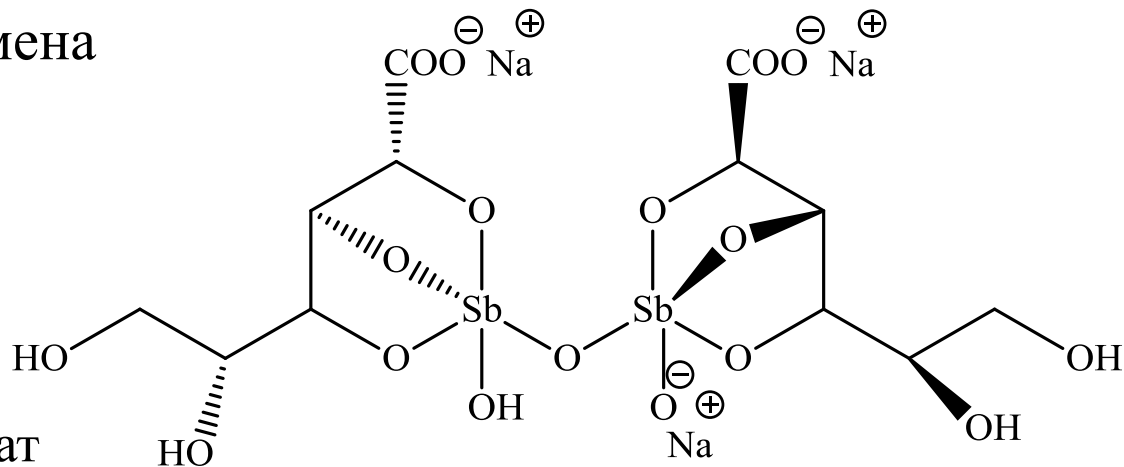
- Раније су се користили јодокинол и клиокинол

Терапија лајшманијазе

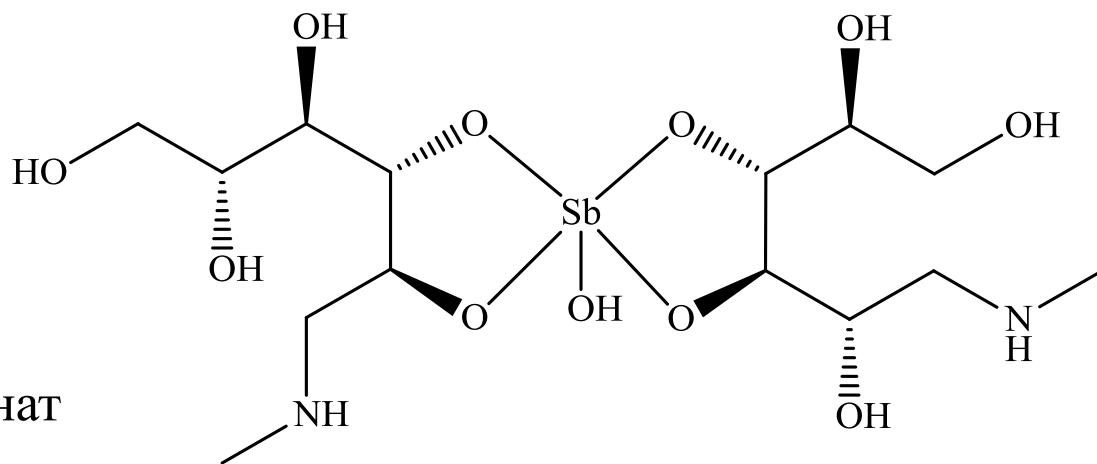
- Лајшманијаза: кожна и висцерална („кала-азар”)
- Лечење кожне и висцералне лајшманијазе:
натријум-стибоглюконат и меглумин антимоноат
- Лечење висцералне лајшманијазе: липозомални амфотерицин Б
или пентамидин интрамускуларно

Терапија лајшманијазе

- једињења петовалентног антимона
- Везују се за сулфахидрилне групе макромолекула паразита
- Парентерална примена
- Нежељена дејства



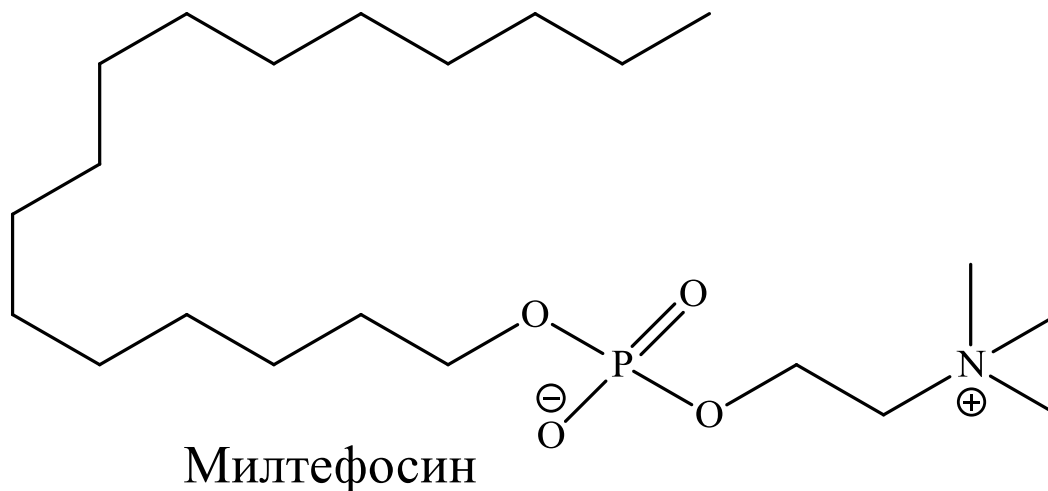
Натријум-стибоглюконат



Меглумин антимоанат

Терапија лајшманијазе

- Милтефосин аналог фосфохолина омета функционисање мембране паразита
- Орална примена
- ГИТ тегобе, пораст креатинина у серуму

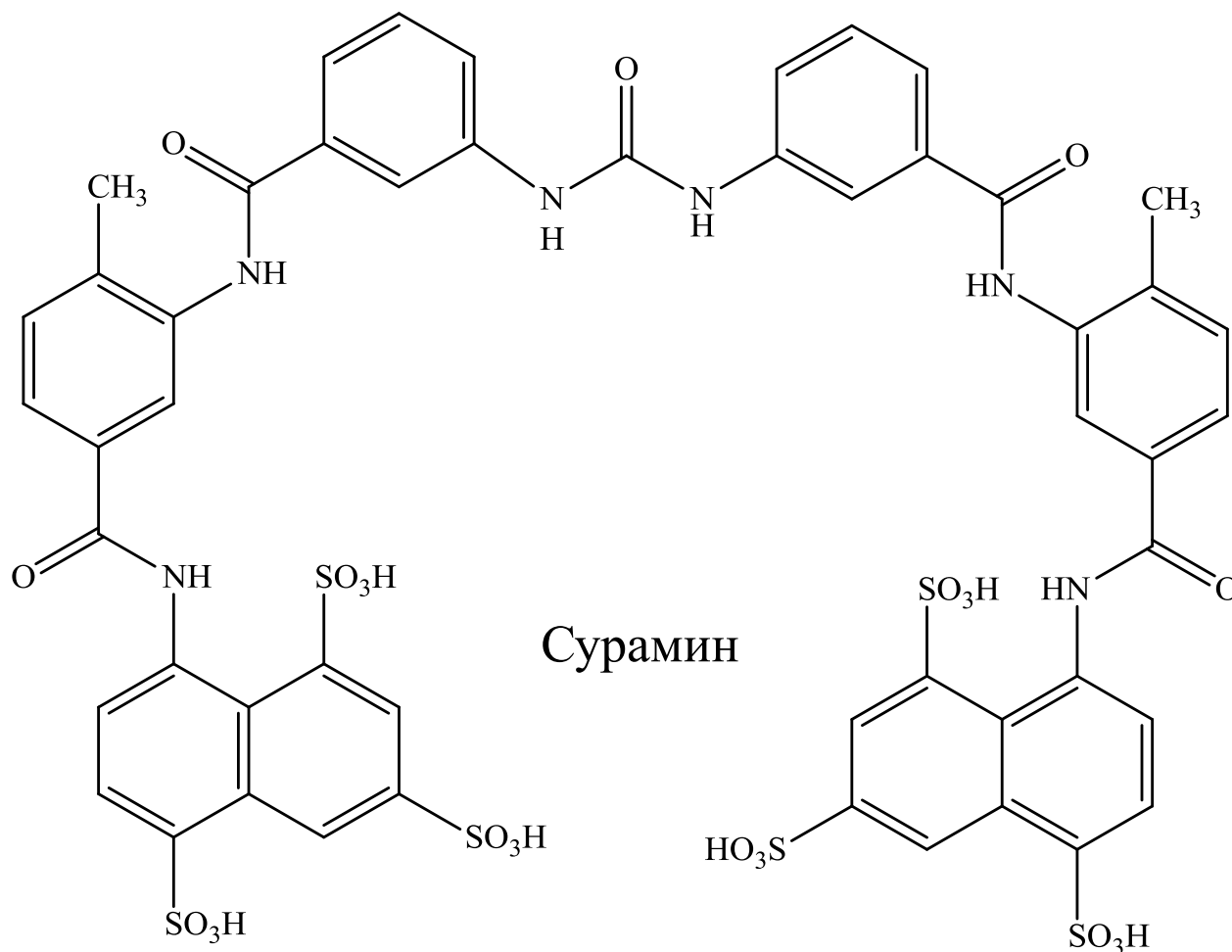


Терапија трипанозоміјазе

- Афричка форма болести - „болест спавања” преносе муве „це-це”
- Јужно-америчка форма болести - Шагашова болест преносе стенице
- Прва линија: пентамидин и сурамин
- Друга линија: једињења арсена, енфлорнитин, нифуртимокс и бензнидазол

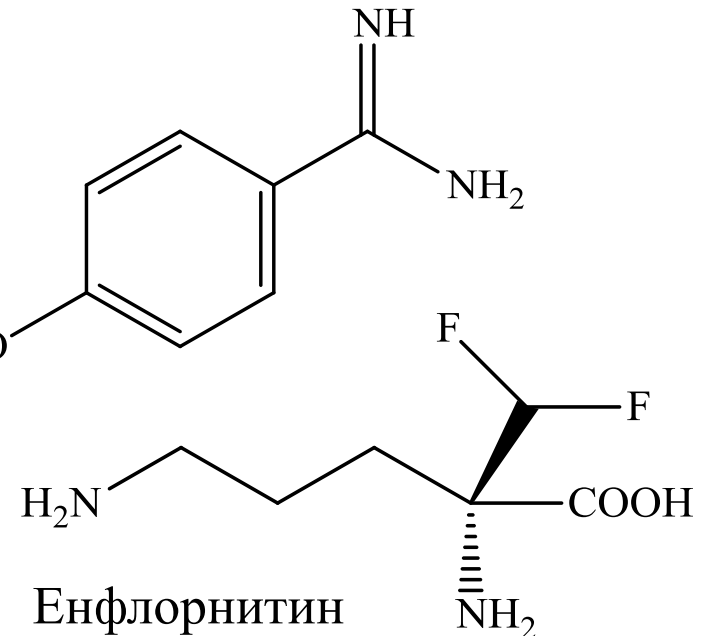
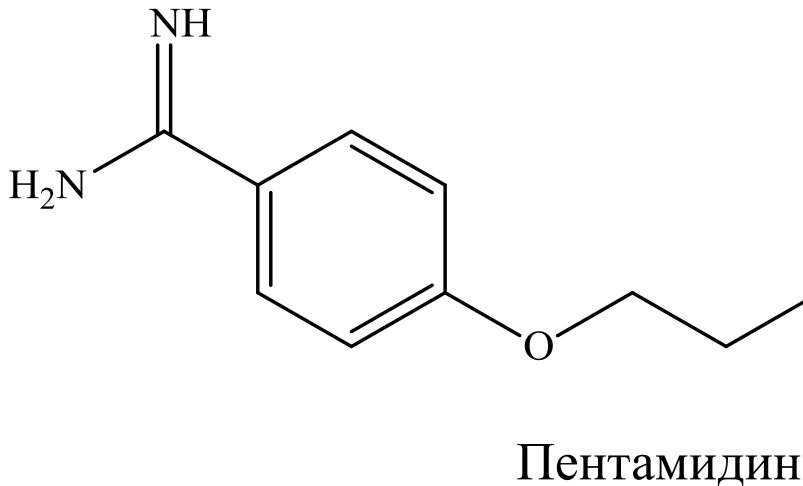
Терапија трипанозомијазе

- Антагониста ПАВА
- Активан само против афричких трипанозома
- Интравенска примена



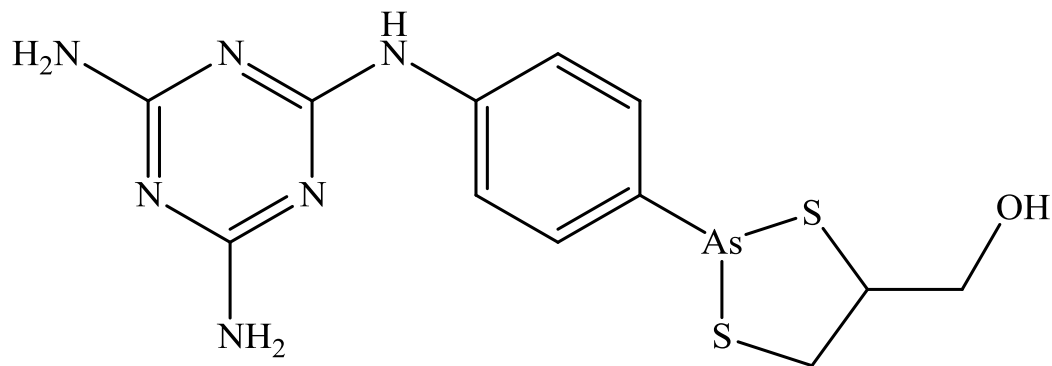
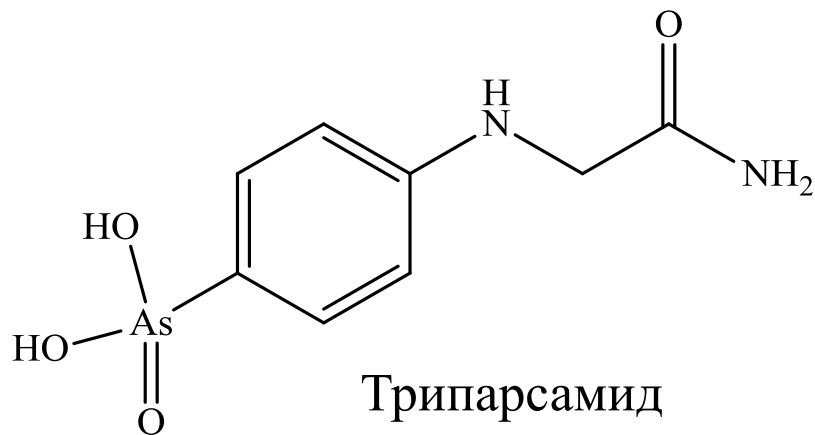
Терапија трипанозомијазе

- Пентамидин антипнеумоцистик (аеросол) и трипанозомоцид
- Енфлорнитин инхибира ензим орнитин-декарбоксилазу и омета синтезу полиамина у паразитима
- Интравенска примена
- Лечење афричке форме трипанозомијазе



Терапија трипанозомијазе

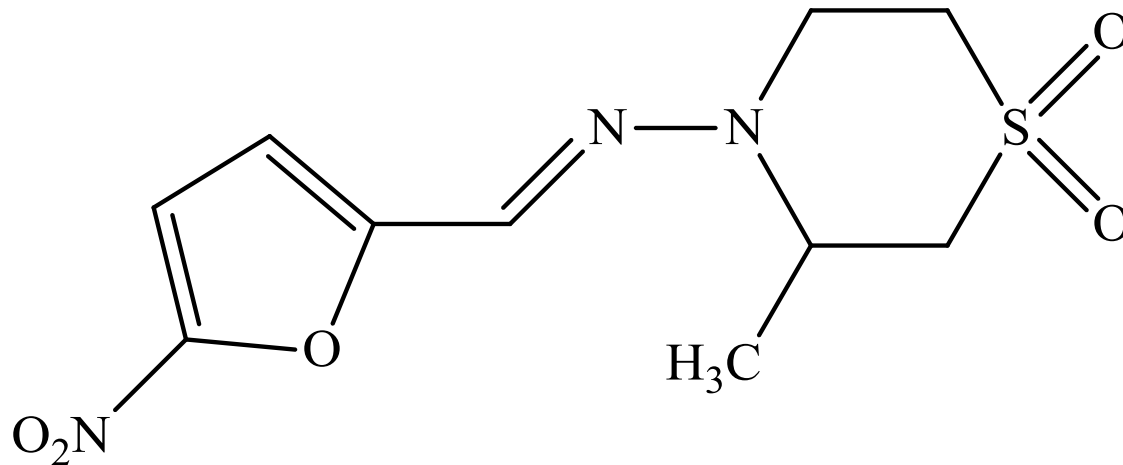
- Деривати фениларсонске киселине користе се као антипаразители
- Интравенска примена у лечењу трипанозомијазе
- Арсен се везује са сулфахидрилне групе ензима паразита



Меларсопрол

Терапија трипанозомијазе

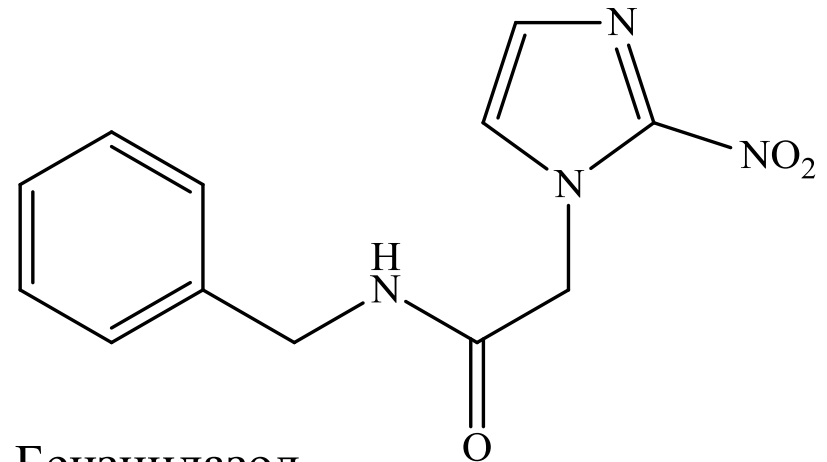
- Неки деривати нитрофурана поседују антитрипаноцидну активност (*Trypanosoma cruzi*)
- Најефикаснији деривати 5-нитрофурана
- Нифуртимокс редукцијом ствара слободне радикале
- Јужно-америчка и афричка трипанозомијаза
- Орална примена



Нифуртимокс

Терапија трипанозомијазе

- Бензнидазол
- Лечење јужно-америчке трипазономијазе
- Орална примена 2 месеца
- Ствара слободне радикале и електрофилне метаболите
- Оспа, полинеуритис, леукопенија



Бензнидазол

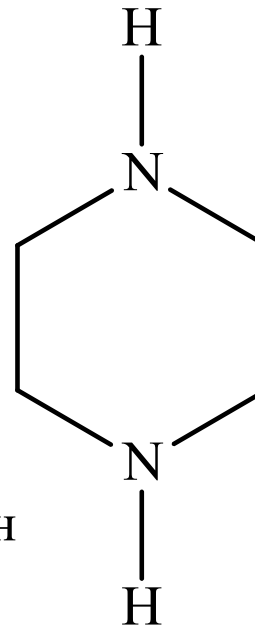
Антхелминтици

- Елиминација вишећелијских паразита рода глиста (црва)
- Структурно веома различита једињења
- Структурна сличност катјонских облика са ацетилхолином-блокада мускаринских рецептора паразита (неуротоксични ефекти код паразита, парализа и елиминација из ГИТ)
- У терапији се користе у облику соли.

АНТХЕЛМИНТИЦИ

Пиперазин

- Хидрирани пиразин – пиперазин
- Против нематода (мала и велика бела глиста)
- Отвара канале за хлор у мембрани ћелија нематода
- Орална примена
- Епилептички напади!

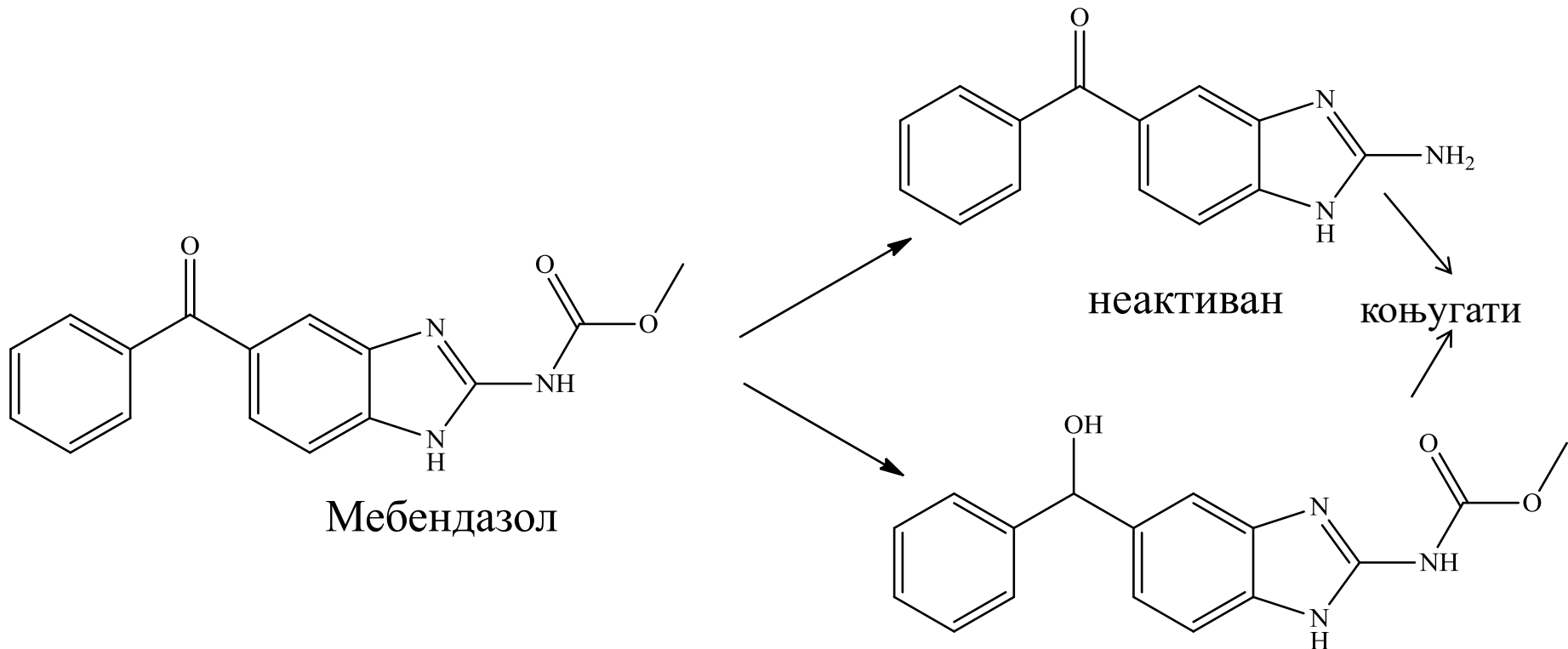


Пиперазин

Антхелминтици

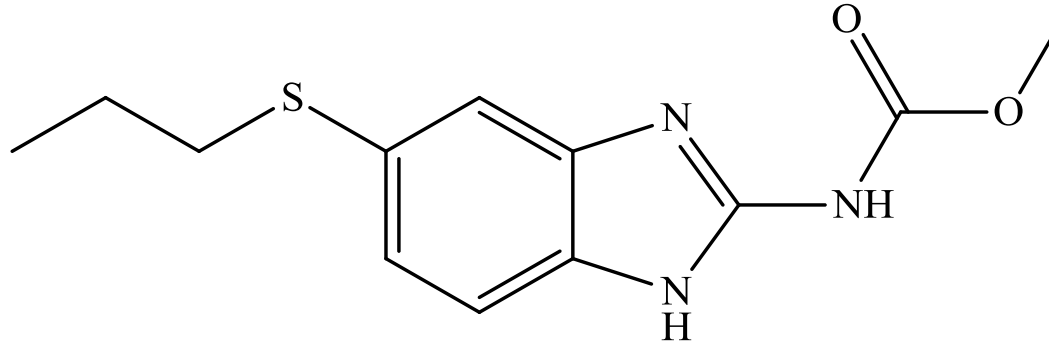
Деривати бензимидазола

- Широко спектар антхелминтичког дејства са малом инциденцом нежељених дејстава
- албендазол, мебендазол, тиабендазол
- Мебендазол инхибира синтезу микротубула и омета преузимање гликозе у паразите



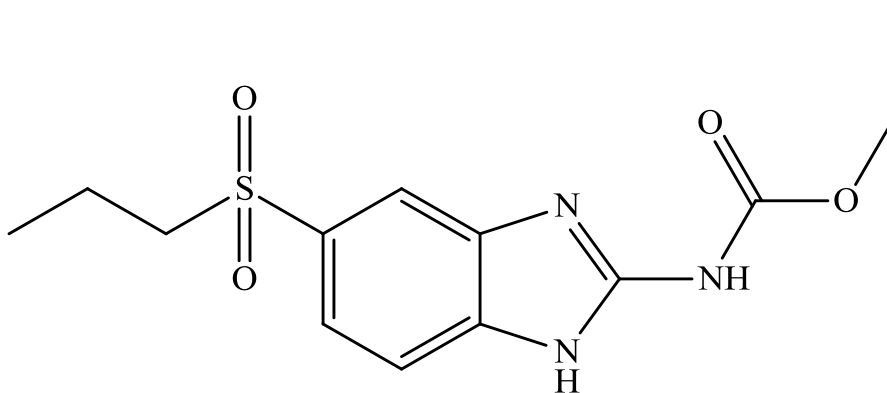
Антхелминтици

Деривати бензимидазола

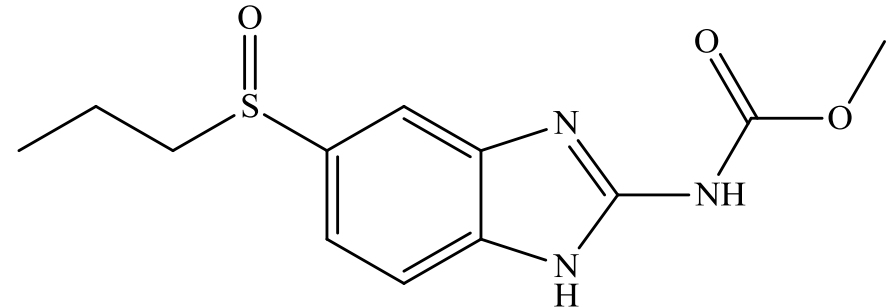


Албендазол

- Широко спектар дејства: ехинококус, трихинелоза, цистисеркоза, метиљи
- Биотрансформацијом се преводи у следеће метаболите:



Албендазол сулфон
(неактиван метаболит)

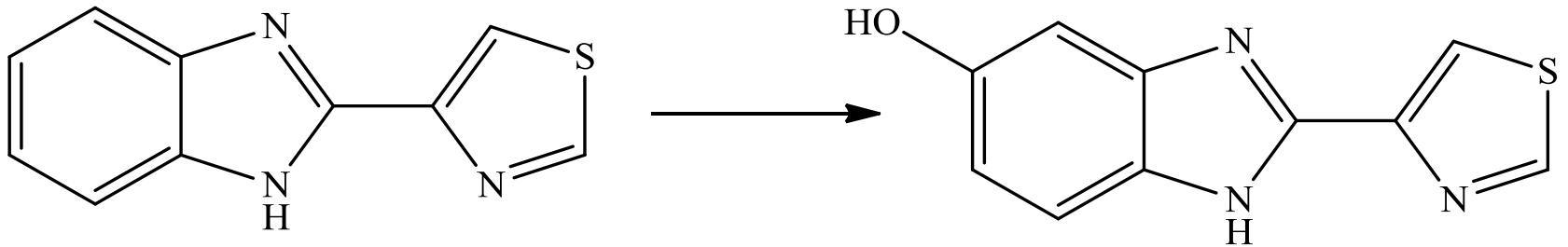


Албендазол сулфоксид
(активан метаболит)

Антхелминтици

Деривати бензимидазола

- Тиабендазол
- Додатно инхибира фумарат редуктазу
- Делује на бројне нематодe
- Данас је лек избора за трихинелозу
- Неуротоксични ефекти



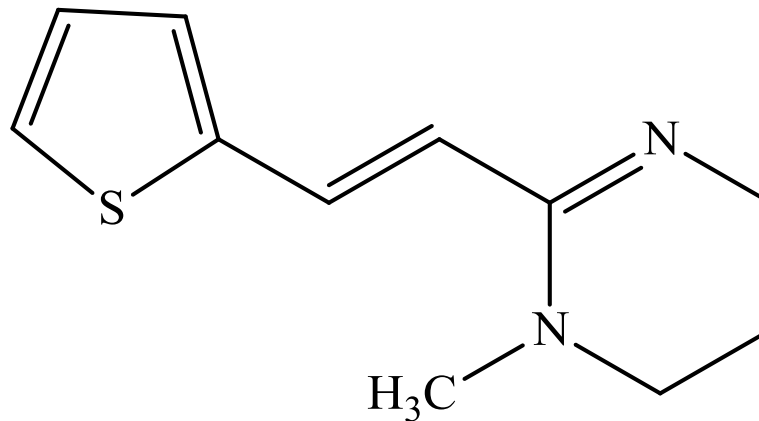
Тиабендазол

↓
Коњугати
Глукуронид/сулфат

Антхелминтици

Деривати тетрагидропиримидина

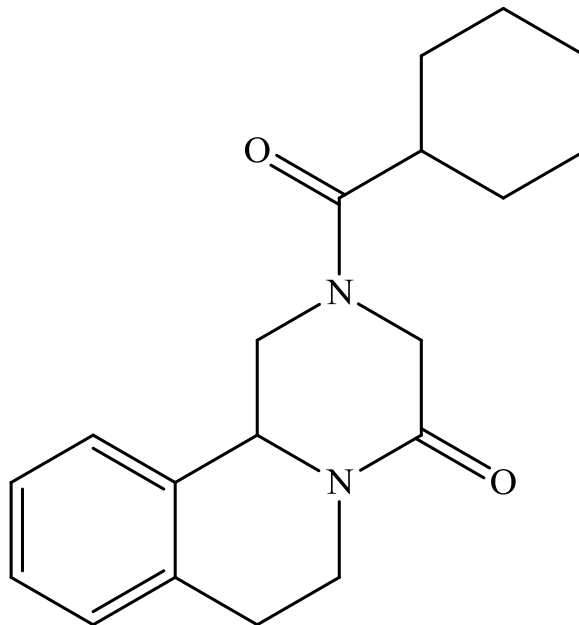
- Пирантел
- У терапији се користи као ембонатна со – пирантел памоат
- Агониста никотинских рецептора – парализа паразита
- Лечење нематода
- Вртоглавица, поспаност



Пирантел

Терапија пантљичара

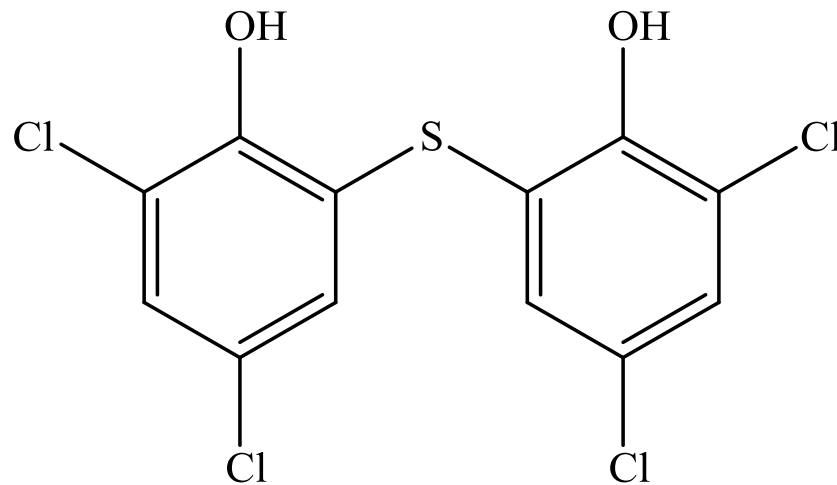
- Новији антипаразитик
- Лекар избора за лечење инфекција изазваних тракастим црвима (пантљичарама), некада се користио никлозамид
- Повећава пермеабилитет омотача црва за калцијум



Празиквантел

Терапија трематода

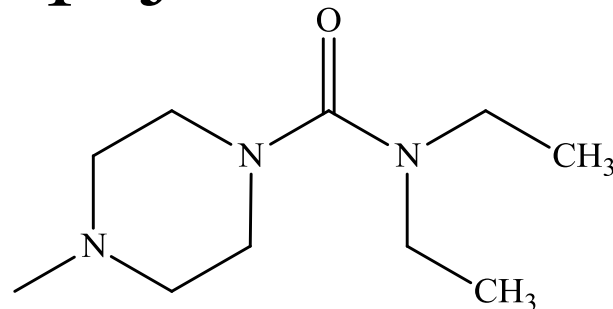
- Битинол је лек избора за лечење јетреног метиља (*Fasciola hepatica*)
- Инхибиција ензима фумрат редуктазе
- Орална примена



Битинол

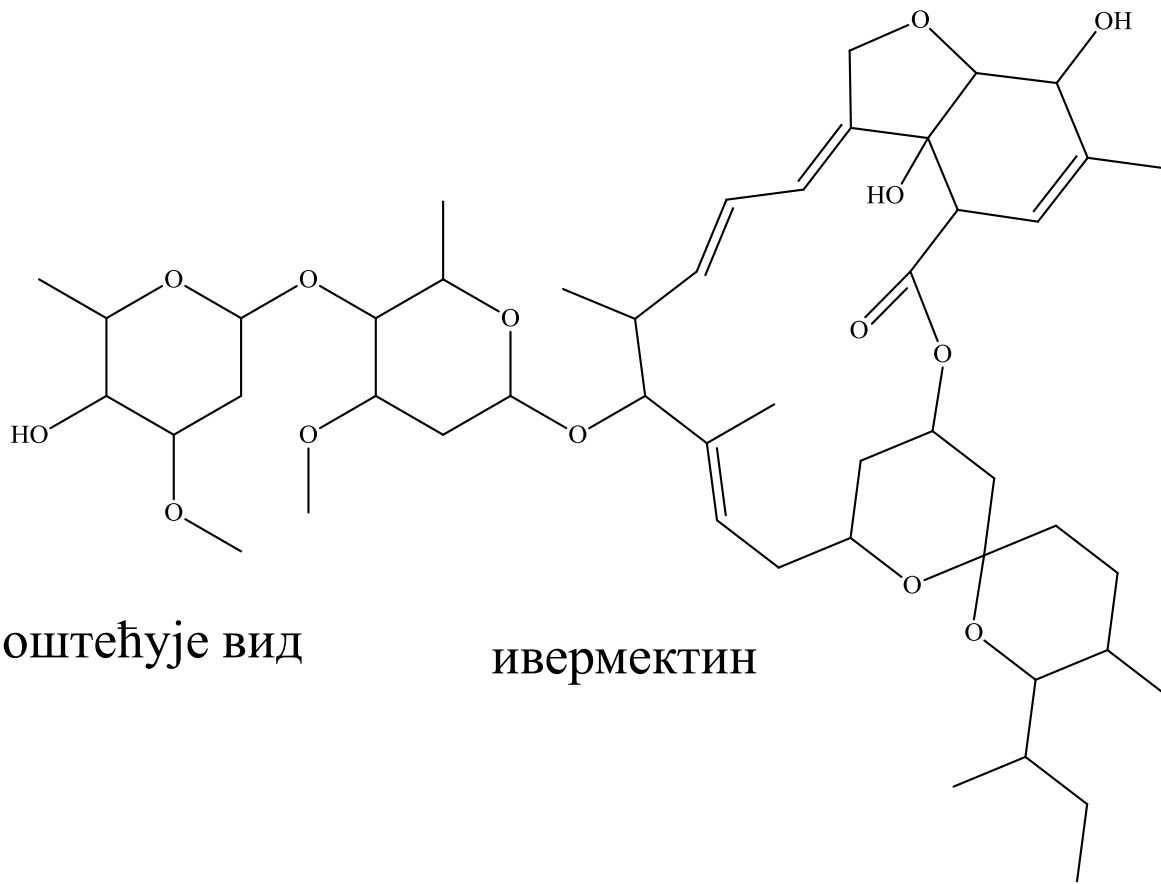
Терапија филаријазе

- Диетилкарбамазин
- Вишеструки механизам дејства:
 - ✓ Мењање површине микрофиларија
 - ✓ Ометање стварање простагландина
- Мазотијева реакција



диетилкарбамазин

- Онхоцеркијаза се лечи ивермектином
- Отвара канале за хлор
- Постепено делује па не оштећује вид



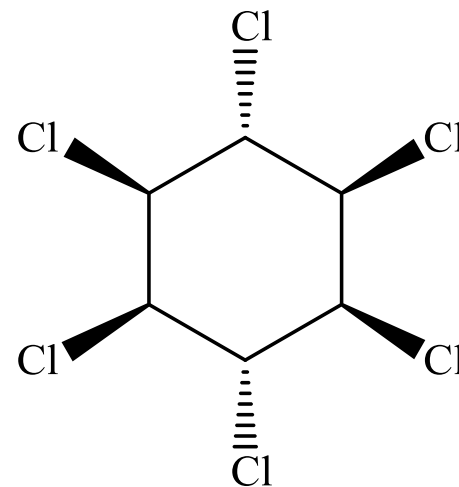
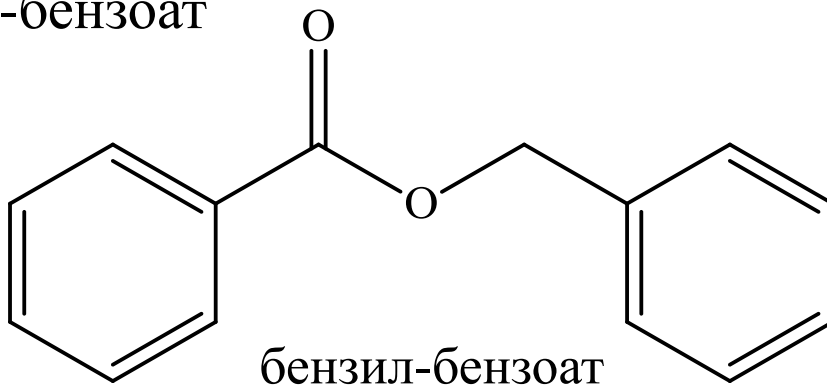
ивермектин

Педикулоциди, скабициди и инсектициди

- Ектопаразити егзистирају на површини тела човека и животиња (ваши, *scabies*-шуга, буве и остали инсекти)

Лечење шуге

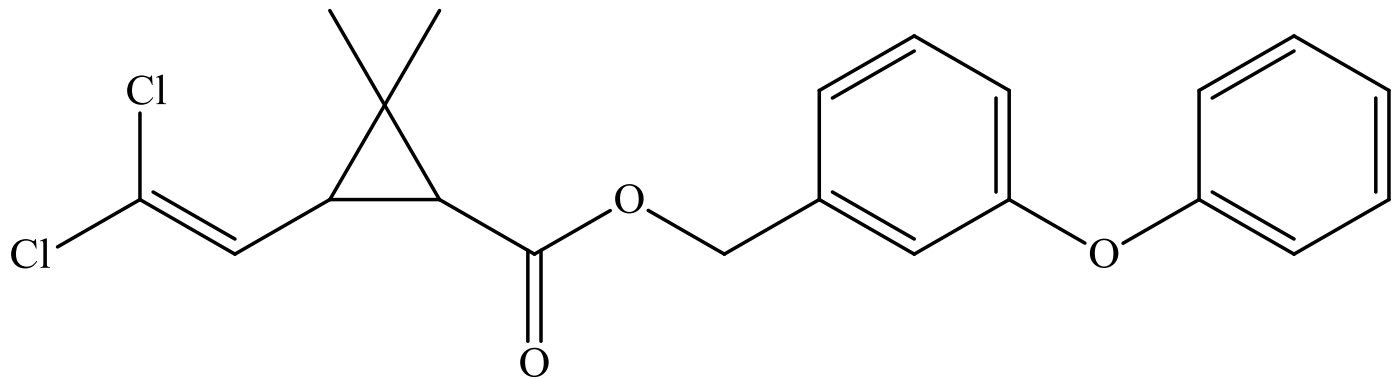
- 0,3 % гел линдан - скабицид и педикулоцид
- Липофилност- проблем тоскичност!
- 25% бензил-бензоат



линдан

Лечење вашљивости

- *Pediculus capitis*
- *Phthirus pubis*
- 1% линдан
- Биљни инсектициди: пиретрини и перметрин



перметрин