

ТЕРАПИЈА ОБОЉЕЊА ИЗАЗВАНИХ ПАТОГЕНИМ ГЉИВИЦАМА

АМФОТЕРИЦИН Б

Амфотерицин Б је полиенски антибиотик (има велики прстен у молекулу са много двогубих веза) који се везује за стеролни остатак у мембранама ћелија гљивица повећавајући њихову пропустљивост за јоне и мале молекуле. У ћелију гљивице продире вода неконтролисано, она бубри и на крају прска. Амфотерицин Б је природна супстанца, коју синтетише актиномицета *Streptomyces nodosus*.

Спектар дејства амфотерицина Б обухвата следеће врсте гљивица: *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Torulopsis glabrata*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporotrix schenckii*, *Aspergillus* и изазиваче мукормикозе. На амфотерицин Б се може развити резистенција, али то није честа појава.

Слабо се апсорбује из дигестивног тракта, па се примењује само интравенски. Око 90% лека у крви је везано за протеине плазме. Добро продире у већину ткива и телесних течности, али слабо пролази кроз хематоенцефалну баријеру. Амфотерицин Б се метаболише у јетри и излучује највећим делом преко жучи. Свега 5% унете дозе лека се излучи као неизмењен лек у урину. Елиминација лека је спора, двофазна: време полумелиминације у првој фази је један дан, а у другој фази 15 дана.

Амфотерицин Б се примењује интравенски за лечење кандидијазе, мукормикозе, инвазивне аспергилозе, екстракутане споротрихозе, крип-тококозе, параконцидиомикозе, кокцидиомикозе и хистоплазмозе. Доза амфотерицина Б је 0,25- 0,6 мг/кг и. в.

Нежељена дејства амфотерицина Б су: пирексија, азотемија услед токсичног ефекта на тубуле бубрега и анемија због инхибиције синтезе еритропоетина у бубрегу. Оштећење тубула је реверзibilно уколико се примена лека прекине на време. На месту инфузије овог лека обично настаје тромбофлебитис.

НИСТАТИН

Нистатин је такође полиенски антибиотик, који на гљивице делује истим механизмом као амфотерицин Б. Његов спектар дејства је сличан спектру амфотерицина Б, али се он клинички користи само за лечење локалних инфекција кандидом. Исувише је токсичан за системску употребу (нефротоксичност); користи се само локално, за кандидијазу усне дупље, интестиналног тракта, вагине или коже. После локалне примене се не апсорбује у крв, тако да практично нема нежељених дејстава.

За лечење кандидијазе гастроинтестиналног тракта нистатин се примењује у оралној дози од 1.000.000 ИЈ/8 часова.

ФЛУЦИТОЗИН

Флуцитозин се у ћелијама гљивица претвара у 5-флуороурацил који омета синтезу РНК и ДНК (инхибира ензим тимидилат синтазу, тако да нема довољно тимидина, неопходног за синтезу ДНК). Активан је против *Cryptococcus neoformans* -а, *Candida*-е, *Torulopsis glabrata* -е и узрочника хромомикозе.

Cryptococcus и Candida могу развити резистенцију на флуцитозин у току терапије, што је узрок рецидива болести после почетног побољшања. Због велике учесталости резистенције, флуцитозин се сам користи само у лечењу хромобластомикозе. За остале гљивичне инфекције употребљава се само у комбинацији са амфотерицином Б. Доза флуцитозина је 150-200 мг/кг дневно, подељено у 4 оралне дозе.

Флуцитозин се брзо и потпуно апсорбује из дигестивног тракта. Добро продире у сва ткива и телесне течности, укључујући централни нервни систем. Око 80% дозе лека се излучи непромењено урином. Време полу-елиминације износи 3-5 часова.

Флуцитозин може довести до депресије коштане сржи и оштећења јетре, посебно код болесника са АИДС-ом.

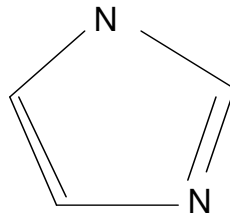
КАСПОФУНГИН

Каспофунгин је представник нове класе антигљивичних лекова која инхибира синтезу глуканске компоненте ћелијског зида гљивица. Мада делује и на кандиду, каспофунгин се користи пре свега за лечење аспергилозе. Примењује се интравенски, и готово се у потпуности метаболише у јетри (али веома споро). Пре свега је резервисан за случајеве аспергилозе који нису реаговали на друге лекове.

Нежељена дејства каспофунгина су: мучнина, повраћање, повишена температура, црвенило лица, анемија и оштећење јетре.

ИМИДАЗОЛИ

Сва једињења из ове групе садрже у свом молекулу имидазолски прстен. Имидазоли ометају синтезу ергостерола неопходног за интегритет мембране гљивица. Врло су активни против скоро свих познатих патогених гљивица; уз то, појава резистенције је врло ретка.



Слика 4. Имидазолски прстен

Неки од имидазола се због високе токсичности примењују само локално (клотримазол, еконазол) док се други примењују и системски и локално (кетоконазол, миконазол).

Кетоконазол се примењује орално, али је његова апсорпција релативно слаба; у серуму не постиже фунгицидне концентрације. За његову апсорпцију неопходан предуслов је нормална киселост желудачног сока, тако да блокатори H_2 рецептора и антациди могу знатно да смање биоискористљивост оралне дозе кетоконазола. Метаболише се скоро потпуно у јетри, а његови метаболити се излучују преко жучи. Кетоконазол се користи за лечење неменингеалне бластомикозе, хистоплазмозе, кокцидиоидомикозе, параккокцидиоидомикозе, хроничне мукокутане кандидијазе, и распрострањених облика инфекција дерматофитијама (трихофитија, епидермофитија, микроспорија), али само под условом да су у питању лакши облици инфекција и да није захваћен централни нервни систем.

На исте узрочнике делује и миконазол, али се он може примењивати само интравенски, јер се из гастроинтестиналног тракта апсорбује само 10% унетог лека. Миконазол такође слабо продире у централни нервни систем. Доза кетоконазола је 200-400 мг дневно, у једној оралној дози. Доза миконазола је 800 мг/8 часова, у виду споре интравенске инфузије.

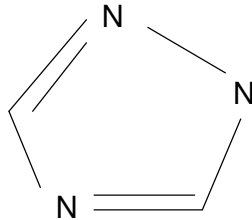
Поред мучнине, анорексије и повраћања који се јављају у око 20% болесника, кетоконазол услед инхибиције синтезе стероидних хормона доводи до низа ендокриних поремећаја код око 10% болесника: аменореја, гинекомастија, олигоспермија, Адисонова болест. Код малог броја болесника (1: 12.000) може се развити хепатитис. С друге стране, миконазол може изазвати повраћање или чак застој срца ако се примењује брзо интравенски; зато га треба давати у инфузији која траје најмање 1 час. Такође, миконазол има озбиљне централне неуротоксичне ефекте: тремор, конфузију, халуцинације.

Клотримазол и еконазол се користе само локално, за лечење инфекција коже изазваних дерматофитима (епидермофитија, трихофитија, микроспорија), кандидом или са Pityriasis versicolor.

Кетоконазол ступа у значајне интеракције са доста лекова који се метаболишу истим типом цитохрома П450 у јетри. Тако рифампицин и изониазид снижавају концентрацију кетоконазола у крви, а кетоконазол повећава концентрацију варфарина и деривата сулфонилуреа.

ТРИАЗОЛИ

Триазоли (флуконазол, итраконазол) су врло сродни имидазолима. Делују истим механизмом као имидазоли, и имају сличан спектар дејства. Делују добро на: *Candida*-у, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* и *Histoplasma capsulatum*. Осим тога, флуконазол инхибише раст *Blastomyces dermatitidis*, а итраконазол раст *Aspergillus*-а и *Sporotrix schenckii*. Уместо имидазолског, у свом молекулу имају триазолски прстен.



Слика 5. Триазолски прстен

Флуконазол одлично продире у централни нервни систем, па се користи за лечење криптококног менингитиса и системске кандидијазе. С друге стране, итраконазол слабо пролази крвно-мождану баријеру и користи се пре свега за споротрихозу, кокцидиоидомикозу, хромомикозу, генера-лизоване облике дерматофитија, питиријазе и за оро-фарингеалну и вулвова-гинална кандидијазу. Доза флуконазола је 100 мг дневно, орално или интра-венски. Доза итраконазола је 100-200 мг дневно, орално.

Флуконазол изазива главобољу, повраћање и дијареју код око 1-4% болесника. Понекад се може јавити благо, супклиничко оштећење јетре са повишењем трансаминаза. Сличне ефекте изазива итраконазол, с тим што је његова примена контраиндикована у трудноћи (јер је показао тератогене ефекте код пацова).

Флуконазол се излучује неизмењен у урину, а итраконазол се метаболише у јетри до неактивних метаболита који се излучују у урину или жучи

Вориконазол је новији триазол са веома добрим дејством на инвазивну аспергилозу и озбиљне гљивичне инфекције изазване *Scedosporium apiospermium*-ом и врстама *Fusarium*. Лек се може примењивати интравенски и орално.

Као и остали азоли, вориконазол се метаболише преко ЦИПЗА4 изоформе цитохрома П450 инхибирајући метаболизам других лекова који користе исти ензим (терфенадин, астемизол, цисаприд, пимозид, хинидин). Због тога се могу појавити знаци предозирања потоњим лековима (продужење QT интервала у ЕКГ-у). Осим тога, вориконазол замагљује вид и изазива фотофобију; зато пацијенти који га узимају не смеју управљати возилима или машинама. Ретко се при примени вориконазола јављају повишена температура и оштећење јетре.

ГРИЗЕОФУЛВИН

Гризеофулвин је антибиотик који се користи за лечење дерматофитија (епидермофитија, трихофитија, микроспорија). Има несвакидашње својство да се везује за кератин коже и њених аднекса. Гљивице се хране кератином и на тај начин уносе гризеофулвин у великим количинама. Гризеофулвин се везује за микротубуле ћелија гљивица, омета њихове бројне функције (транспорт кроз цитоплазму, деобно вретено) што на крају доводи до смрти паразита. Доза гризеофулвина је 125 мг/6 часова, орално.

Гризеофулвин често изазива пролазну главобољу, а понекад може довести до леукопеније и оштећења јетре. Пошто се он за лечење гљивичних инфекција косматих делова и ноктију мора користити више месеци, потребно је код болесника периодично контролисати крвну слику и параметре оштећења јетрених ћелија (трансаминазе). Лек је тератоген, тако да је контраиндикована његова примена у трудноћи. Болесника треба упозорити да за време терапије гризеофулвином не узима алкохол, јер гризеофулвин има дејство слично дисулфираму.

ЛЕКОВИ ЗА ЛОКАЛНУ ТЕРАПИЈУ ДЕРМАТОФИТИЈА

Често гљивична инфекција захвата само ограничени део коже. Тада је довољно применити неки антигљивични препарат локално, у виду крема, лосиона или масти. Локално се могу примењивати имидазоли (еконазол, клотримазол, миконазол), циклопирокс оламин, халопрогин, толнафтат. Ефикасност ових препарата је врло слична, а нежељена дејства минимална. Сви они делују добро и на петиријазу, мада је за њено лечење довољно применити само кератолитик (10% маст салицилне киселине).

ЛЕКОВИ ПРОТИВ ВИРУСА

Вируси су интрацелуларни паразити, који за своју репликацију користе градивне материје ћелије домаћина. Један део ензима потребних за репликацију се синтетише на основу информације из виралне ДНК или РНК (зависно да ли се ради о ДНК или РНК вирусима), што значи да су вирус-специфични. Управо ови ензими представљају место дејства највећег броја антивирусних лекова.

Вируси се састоје од једне или две нити нуклеинске киселине, окружених протеинским омотачем, који се назива капсид. Према томе да ли садрже ДНК или РНК, вируси се деле на ДНК, односно РНК вирусе. Патогени **РНК** вируси су: *арборвируси*

(изазивачи жуте грознице и енцефалитиса које преносе крпељи), **аренавируси** (проузроковачи менингитиса и Ласа грознице), **хепацивирус** (проузроковач хепатитиса Ц), **ортомиксовируси** (проузроковачи грипа), **парамиксовируси** (проузроковачи заушака и малих богиња), **пикорнавируси** (проузроковачи респираторних инфекција, менингитиса, полиомијелитиса), **рабдовируси** (проузроковач беснила), **вирус рубеле** (проузроковач рубеоле) и **ретровируси** (проузроковач СИДА-е). Патогени ДНК вируси су: **аденовируси** (проузроковачи упале вежњаче и респираторних инфекција), **хепаднавируси** (проузроковачи хепатитиса Б), **херпесвируси** (проузроковачи херпеса усана и гениталних органа, херпес-зостера, овчијих богиња и цитомегаловирусних инфекција), **папиломавируси** (проузроковачи кондилома) и **поксвируси** (проузроковач великих богиња).

Размножавање вируса у ћелији домаћина тече кроз следеће фазе: (1) везивање за ћелију и продирање у њу; (2) скидање протеинског омотача ("свлачење" нуклеинске киселине); (3) синтеза саставних делова вируса; (4) склапање вирусне честице ("облачење" нуклеинске киселине), и (5) ослобађање из ћелије домаћина. Синтезу својих саставних делова ДНК вируси обављају тако што њихова ДНК служи као матрица за транспортну РНК, која на рибозомима ћелије домаћина кодира синтезу вирусних протеина. РНК вируси то чине на више начина: њихова РНК може бити директно матрица за транспортну РНК, или се РНК вируса понаша као транспортна РНК, или пак се на основу вирусне РНК ствара ДНК (помоћу ензима реверзне транскриптазе), која затим служи као матрица за синтезу транспортне РНК.

ЛЕКОВИ ЗА ИНФЕКЦИЈЕ ХЕРПЕС ВИРУСИМА

Инфекције Herpes simplex вирусом (тип 1 - узрочник herpes labialis-a, тип 2 - узрочник herpes genitalis-a), који је ДНК вирус, се могу лечити системском применом ацикловира или видарабина. Оба лека су аналози пуринских нуклеозида гуанозина односно аденозина, који се у ћелији домаћина фосфорилишу до трифосфата, а затим инхибирају вирусну ДНК-полимеразу. Вирусни ензим тимидин киназа (који је неопходан за фосфорилацију ацикловира) има много већи афинитет за ацикловир трифосфат од тимидин киназе ћелије човека; зато се ацикловир накупља у ћелијама захваћеним вирусом.

Видарабин је био први лек који се користио за лечење херпетичног енцефалитиса (10 мг/кг/дан, у виду интравенске инфузије која траје 12 часова) и неонаталног дисеминираног херпеса. Мање је ефикасан од ацикловира у поменутих индикацијама, а поседује знатну токсичност: оштећење јетре, конфузија, тромбоцитопенија и/или анемија. Зато се данас видарабин углавном користи локално, у виду масти за очи, за лечење кератоко-њунктивитиса изазваног херпес вирусом тип 1. Код неких пацијената овај лек иритира око, изазивајући пецкање, сузење, бол и фотофобију.

Ацикловир се користи пре свега за генерализоване инфекције херпес вирусом, за тешке, рецидивантне инфекције гениталним херпесом, али и за инфекције вирусом херпес зостер (само код тешких случајева овчијих богиња или херпес зостера). После оралне примене, ацикловир се некомплетно апсорбује. Око 20% лека у серуму је везано за протеине плазме; ацикловир добро продире у сва ткива и телесне течности, укључујући плаценту, амнио-нску течност и млеко. Ацикловир се излучује преко бубрега (гломеруларном филтрацијом и тубуларном секрецијом), већим делом неизмењен. Релативно кратко се задржава у организму: време полу-елиминације износи свега 3-4 часа.

Ацикловир се углавном добро подноси, и код већине болесника изазива само главобољу, мучнину и пролив. Мали број болесника имаће и осећај умора, пораст температуре, депресију, конфузију, конвулзије и алопецију. Код интравенске примене, ацикловир може испољити нефротоксично дејство, посебно ако је пацијент и раније имао обољење бубрега. Да би се то избегло, болесника треба добро хидрирати. Код имунокомпромитованих болесника, ацикловир може изазвати појаву тромбоцитних микротромба, што се испољава као потенцијално смртосна тромботичка тромбоцитопенијска пурпура или хемолитичко уремијски синдром. Ацикловир није тератоген, нити ембриотоксичан.

Доза ацикловира је 200мг / 12 часова орално, или 15 мг/кг/дан интравенски.

Пошто се ацикловир слабо и неправилно апсорбује после оралне примене, синтетисан је **валацикловир**, про-лек који се одлично апсорбује, а затим у јетри и цревном зиду претвара у ацикловир. На тај начин, постижу се серумске концентрације ацикловира 3 до 5 пута више од концентрација које се добијају применом самог ацикловира. Валацикловир има иста нежељена дејства као ацикловир; његова главна предност је у ређем дозирању (даје се 500 мг на 12 часова, орално). Валацикловир се користи за лечење реци-дивантног гениталног херпеса и умерено-тешких облика херпес зостера.

Инфекција ока херпес симплексом се може лечити и локалном применом **идоксиуридина**, који је сувише токсичан за системску примену. Идоксуридин такође инхибира ДНК полимеразу. **Трифлуридин** је други лек који се такође користи локално, за лечење кератокоњунктивитиса изазваног херпес вирусима тип 1 и 2. То је флуорирани пиримидински нуклеозид, који после фосфорилације инхибира претварање деоксиуридин монофосфата у деокситимидин монофосфат, а затим конкурише са деокситимидин трифосфатом за уградњу у ДНК вируса и ћелије домаћина. Оба лека после дуже употребе могу изазвати замућење рожњаче.

У последњих десетак година одобрен је за употребу већи број лекова који инхибирају ДНК полимеразу вируса. Неки од њих (фамцикловир, пенцикловир), да би постали активни у инфицираној ћелији, захтевају присуство *вирусне* тимидин-киназе, а неки не (фоскарнет, цидофовир).

Пенцикловир је ациклични аналог гуанозина, који делује истим механизмом као ацикловир на синтезу ДНК херпес вируса. **Фамцикловир** је про лек (диацетил естар пенцикловира), који се после апсорпције претвара у јетри у пенцикловир. Пенцикловир се користи само локално, за лечење херпеса на уснама. Системски се користи фамцикловир, који се после оралне примене одлично апсорбује, и обезбеђује биоискористљивост пенцикловира од 77%. Као и ацикловир, пенцикловир се мало везује за протеине плазме (20%) и добро продире у сва ткива. Елиминише се преко бубрега, као неизмењен лек, гломеруларном филтрацијом и тубуларном секрецијом. Фамцикловир се користи за исте индикације као валацикловир; показало се да доводи до бржег престанка бола код херпес зостера него ацикловир (доза фамцикловира: 500мг / 8 часова, орално). Фамцикловир може изазвати конфузију и халуцинације, а ретко супресију костне сржи. У експериментима на животињама показано је канцерогено дејство фамцикловира, као и инхибиторни ефекат на сперматогенезу.

Пошто је за ацикловир, валацикловир и фамцикловир потребна вирусна тимидин-киназа, ако се појави резистенција на један од њих због мутације гена који кодира тај ензим, онда вирус постаје резистентан и на остала два лека (**укрштена резистенција**). Укрштене резистенције нема са фоскарнетом и цидофовиром.

Цидофовир је ациклични аналог цитозина, који после интраћелијске конверзије до цидофовир дифосфата инхибира активност вирусне ДНК полимеразе. Пошто његова конверзија настаје под дејством ензима ћелије-домаћина, а не вирусних ензима, активни облик лека се налази у истим концентрацијама и у инфицираним, и у не-инфицираним ћелијама.

Цидофовир се слабо апсорбује, па се може примењивати само интравенски. Брзо се излучује неизмењен у урину (време полу-елиминације 2.5 часова), али се знатно дуже (неколико дана) задржава унутар ћелија, везан за фосфохолин. Користи се за лечење херпес симплекс инфекција које су резистентне на ацикловир, за превенцију и лечење цитомегаловирусног ретинитиса код особа са СИДА-ом (5мг/кг интравенски, једном недељно), за лечење кондиллома (*Condylomata acuminata*) и *Molluscum contagiosum*-а, и за лечење мултифокалне леукоенцефалопатије удружене са полиомавирусом.

Цидофовир је **нефротоксичан** лек, јер током тубуларне секреције оштећује ћелије тубула, доводећи до протеинурије, гликозурије, пораста креатинина, и понекад Фанконијевог синдрома. Цидофовир такође релативно често изазива **предњи увеитис** и неутропенију; ретко се могу јавити снижење очног притиска и метаболичка ацидоза. Цидофовир је у експериментима на животињама показао канцерогено, ембриотоксично и тератогено дејство.

Фанконијев синдром означава генерализовани поремећај функционисања проксималног тубула нефрона, који се манифестује хипофосфатемијом, сниженим нивоом мокраћне киселине у серуму, проксималном тубуларном ацидозом и појавом протеина и глукозе у мокраћи.

Напомена: ацикловир, пенцикловир и цидофовир се у тубулима бубрега секретују истим транспортним системом као пробенецид; тај лек може инхибирати њихову секрецију, и повисити концентрацију ових антивирусних лекова у крви.

Фоскарнет је неорганско једињење, аналог пиродифосфата, који некомпетитивно инхибира вирусну ДНК полимеразу. После оралне примене се слабо апсорбује, па се примењује само интравенски. У малом проценту се везује за протеине плазме, и одлично продире у многа ткива и телесне течности (нпр. у стакласто тело ока). Посебно се накупља у костима, услед чега се из организма споро елиминише (задржава се више дана), као неизмењен лек у урину.

Фоскарнет се користи за лечење цитомегаловирусног ретинитиса код пацијената са СИДА-ом, и за лечење инфекција херпес вирусом или варичела-зостер вирусом резистентним на ацикловир, код особа које су имуно-компромитоване.

Фоскарнет је **нефротоксичан** лек, који због тога доводи до поремећаја у хомеостази минерала у серуму: хипокалцемије, хипокалемије, хипомагнезијемije и хипофосфатемије. Снижене концентрације калијума, калцијума и магнезијума могу изазвати тетанију, парестезије, аритмије или конвулзије. Нефротоксични ефекат се може највећма спречити добром хидрацијом болесника. Услед високе концентрације коју постиже у мокраћи, фоскарнет може изазвати **улцерације** на спољашњим полним органима.

Докосанол је још један од лекова који се користе за лечење инфекције херпес симплекс вирусом. То је дуголанчани, zasiћени алкохол, који спречава улазак вируса у ћелије тако што инхибира фузију омотача вируса са мембраном ћелије-домаћина. Користи се искључиво локално, за херпес усана. Нема нежељених дејстава, па се издаје без рецепта.

Инфекције **цитомегаловирусом** су посебно тешке код новорођенчади која их добијају од мајке за време интраутериног живота. Долази до оштећења већине органа, посебно централног нервног система. Цито-мегаловирусне инфекције одлично реагују на **ганцикловир**, још један ациклични аналог гуанозина који после фосфорилације инхибира ДНК полимеразу вируса. Ганцикловир по уласку у ћелију захтева фосфорилацију од стране вирусне протеин киназе пУЛ97, да би постао активан. Зато се ганцикловир трифосфат концентрише у ћелијама које су инфициране цитомегаловирусом.

Ганцикловир се после оралне примене јако слабо апсорбује (6-9%), па се најчешће примењује интравенски. Орално се чешће користи **валган-цикловир**, пролек који се одлично апсорбује, а затим у јетри брзо претвара у ганцикловир, омогућавајући биоискористљивост ганцикловира од око 60%. Ганцикловир добро продире у сва ткива, а посебно у око. Не метаболише се; излучује се неизмењен у урину, гломеруларном филтрацијом и тубуларном секрецијом.

Ганцикловир се користи за лечење цитомегаловирусног ретинитиса код имунокомпромитованих особа, и за превенцију цитомегаловирусне инфекције код болесника којима је пресађен неки орган. Најизразитије нежељено дејство овог лека је **супресија костне сржи**; неутропенија и анемија се јављају код 30% болесника, а тромбоцитопенија код 10%. Такође је показано тератогено и канцерогено дејство ганцикловира у експериментима на животињама. Зидовудин, лек за СИДА-у, потенцира мијелосупресивно дејство ганцикловира. Доза ганцикловира је 5 мг/кг/дан интравенски 14 дана, а затим се даје терапија одржавања од 5 мг/кг/дан сваког другог дана.

За лечење цитомегаловирусног ретинитиса локално се користи **фомивирсен**, тзв. "антисенс" олигонуклеотид. Фомивирсен је комплементаран са ИЕ2 регионом цитомегаловирусне транспортне РНК (тРНК). Када се веже за тРНК, фомивирсен спречава синтезу протеина вируса, а тиме и њихово размножавање. Лек се ињичира директно у стакласто тело ока, и користи се за лечење цитомегаловирусног ретинитиса код пацијената са СИДА-ом, који нису реаговали на другу терапију. Код око 25% пацијената фомивирсен може изазвати иритис.

ОСТАЛИ АНТИВИРУСНИ ЛЕКОВИ

Инфекције већином РНК вируса, инфекција респираторним синцицијалним вирусом, инфекција вирусом хепатитиса Ц (али само у комбинацији са интерфероном алфа), вирусне хеморагичке грознице и Ласа грозница, се могу лечити **рибавирином**. Рибавирин је аналог гуанозина, који омета синтезу вирусне РНК. Он такође изазива мутације РНК вируса, тако да настају вириони који нису у стању да се репродукују даље.

Рибавирин се користи у виду аеросола, и орално. Добро се апсорбује, тако да је биоискористљивост 64%, и може се повећати ако се лек узима заједно са масним оброком. Рибавирин се у јетри метаболише до триазолног карбоксилног метаболита, који се заједно са неизмењеним леком елиминише путем урина. Лек се такође *акумулира у еритроцитима*.

У лечењу инфекције респираторним синцицијалним вирусом рибавирин се примењује у виду аеросола, док се за остале инфекције користи орално. После примене путем аеросола може доћи до **погоршања функције плућа** и срца, док се после оралне примене често јавља **хемолитичка анемија**. Када се примењује заједно са интерфероном алфа, рибавирин потенцира његова нежељена дејства: умор, несаницу, депресију, панкреатитис. Рибавирин је **мутаген, тератоген и ембриотоксичан**. Контраин-дикован је код особа са анемијом српастих ћелија и са хемоглобинопатијама.

Велике богиње (*Variola vera*) се могу ублажити применом **метисазона** на почетку болести. Метисазон спречава склапање вируса *после* синтезе вирусне ДНК, а тиме и њихово размножавање. Доза је 3 г/дан, орално.

У терапији вирусних инфекција могу се користити и антитела: **гамаглобулин** и **хиперимуни гамаглобулин**. Гамаглобулин је препарат глобулина добијен из серума давалаца крви, а хиперимуни гамаглобулин је добијен из серума само људи који су *прележали* одређене инфективне болести или су били *вакцинисани* против њих (нпр. цитомегаловирус, хепатитис Б, беснило, варичела-зостер, респираторни синцицијални вирус). Титар специфичних антитела против одређених вируса је много виши код хиперимунних гамаглобулина. Од антитела, гамаглобулини и хиперимуни гамаглобулини

садрже највише ИгГ тип, док се ИгА и ИгМ типови налазе само у примесима. Антитела из ових препарата се везују за вирусе, спречавајући њихов улазак у ћелију домаћина. Она такође активирају комплемент и стимулишу ћелијски имунитет. Ови лековити препарати су најефикаснији ако се примене на почетку болести.

Глобулини се примењују интрамускуларно или интравенски. После примене, њихов заштитни ефекат траје 2-3 недеље. Користе се за превенцију и лечење оних вирусних болести, против којих садрже довољан титар антитела.

Постоји неколико опасности везаних за примену гамаглобулина. Пре свега, постоји могућност алергијске реакције, која је чешћа код особа које су претходно имале хипо- или агамаглобулинемију, код поновљене примене и код интравенске примене. Интравенска примена гамаглобулина треба да буде спора, јер у се у противном могу јавити црвенило лица, вртоглавица, пад притиска, лупање срца, отежано дисање и грчеви у трбуху. Пошто се израђују од хумане крви, препарати глобулина увек носе изванредан ризик од преношења патогених микроорганизама и инфекције (нпр. вируса хепатитиса Б, Ц или вируса СИДА-е). Високе дозе гамаглобулина могу код појединих пацијената изазвати асептични менингитис. На крају, гамаглобулини ометају настанак активног имунитета после вакцинације, па после њихове примене вакцинацију треба одложити.

Интерферони су регулаторни протеини (цитокини) који се у организму стварају као последица вирусне инфекције. Постоје три врсте интерферона: **интерферон алфа** (тип 1, највећма се ствара у леукоцитима), **интерферон бета** (тип 1, највећма се ствара у фибробластима) и **интерферон гама** (тип 2, стварају га ћелије-убице и Т лимфоцити). Интерферони не делују директно на вирусе, већ покрећу низ механизма који ометају размножавање вируса. Они се везују за мембранске рецепторе и покрећу најмање два сигнална механизма: активацију ћелијских рибонуклеаза које разграђују једноланчану РНК вируса и индукцију протеин-киназа које инактивирају синтезу вирусних протеина.

Интерферони се примењују као такви, или коњуговани са монометокси полиетилен гликолом (ПЕГ – пегилирани интерферони). И једна и друга врста препарата се примењују парентерално. Када се примењују поткожно или интрамускуларно, некоњуговани интерферони се у крви задржавају до 36 часова; када се на исти начин примене пегилирани интерферони, они се задржавају дуже, и до 72 часа. Интерферони се из крви отклањају разградњом у јетри и бубрезима.

Интерферони алфа се користе за лечење хроничних хепатитиса Б и Ц, леукемије власастих ћелија, Капошијевог саркома који настаје у склопу СИДА-е, хроничне мијелоидне леукемије, малигног меланома, Хочкиновог лимфома и кондиллома. У лечењу хепатитиса Ц, интерферон алфа се комбинује са рибавирином. Интерферон бета се користи у лечењу мултипле склерозе, док се интерферон гама користи за ублажавање инфекција које се јављају код хроничне грануломске болести, и за успоравање прогресије малигне остеопетрозе.

Интерферони имају велики број нежељених дејстава. Код више од 50% пацијената изазивају синдром сличан грипу (грозница, умор, миалгија, артралгија), али се на њега често развија толеранције после поновљених доза. Постоје значајна нежељена дејства на централном нервном систему: депресивност са *склоношћу самоубиству*, слабљење памћења и концентрације, несаница и анксиозност. Често се јављају и супресија костне сржи, гастроинтестиналне тегобе (повраћање, пролив, анорексија), опадање косе, смањење плодности. Ретко може доћи до оштећења бубрега са нефротским синдромом, оштећења плућа (инфилтрати, пнеумонитис), пораст ензима јетре у серуму и кардиоваскуларних ефеката (аритмије, кардиомиопатија, инфаркт миокарда).

Ламивудин је аналог цитидина који после фосфорилације у ћелији инхибира ДНК полимеразу вируса хепатитиса Б и реверзну транскриптазу вируса СИДА-е. Зато се

користи за лечење хепатитиса Б и СИДА-е. Пошто вирус СИДА-е брзо стиче резистенцију на ламивудин, он се код те болести користи увек у комбинацији са другим лековима.

Ламивудин се добро и брзо апсорбује после оралне примене (биоискористљивост 90%), и излучује се неизмењен путем урина. Има мало нежељених дејстава, од којих је најзначајнији пораст нивоа аланин- аминотрансферазе (АЛТ), креатин киназе и липазе у серуму. Код деце може изазвати панкреатитис.

Паливизумаб је хуманизовано моноклонско антитело против Ф-протеина на површини респираторног синцицијалног вируса (РСВ). Садржи 95% хуманих и 5% муриних секвенци аминокиселина. Оно неутралише вирус и онемогућава његово везивање за ћелије домаћина. Користи се само за профилаксу инфекције са РСВ, током зимске сезоне, у виду интрамускуларних инјекција једном месечно. Примењује се само код деце са високим ризиком: деца млађа од 2 године са хроничним обољењем плућа и превремено рођена деца до старости од 12 месеци. Добро се подноси; до сада су једино описани благо црвенило и бол на месту инјекције.

Хуманизована моноклонска антитела се добијају на следећи начин: (1) миш се имунизује са антигеном против кога желимо да добијемо моноклонско антитело; (2) издвоје се Б лимфоцити миша из његове слезине и лимфних чворова; (3) ови лимфоцити се фузионишу са ћелијама плазмоцитома човека, тако да хибридна ћелија сада ствара велике количине антитела; (4) издвоје се само оне хибридне ћелије, које стварају антитела против жељеног антигена; (5) издвојене хибридне ћелије се умножавају (клонирају), и издвајају се антитела која оне стварају.

ЛЕЧЕЊЕ СИНДРОМА СТЕЧЕНЕ ИМУНОДЕФИЦИЈЕНЦИЈЕ (СИДА, АИДС)

Синдром стечене имунодефицијенције изазива **вирус хумане имунодефицијенције** (ХИВ), који постоји у две главне форме: ХИВ-1 и ХИВ-2. Вирус оштећује имуни систем домаћина, тако да он постаје подложнији развоју инфекција и малигних обољења. ХИВ вирус је РНК вирус, са само једним ланцем РНК. Он улази у *ЦД4+ Т лимфоците и макрофаге*, где се размножава, смањујући број тих ћелија и стварајући имунодефицијенцију. Обично прође 3 – 10 година од момента инфекције, док се синдром имунодефицијенције потпуно не испољи. Вирус се размножава тако, што се на основу његове РНК, а уз помоћ ензима **реверзне транскриптазе**, ствара ДНК, која одлази у једру ћелије домаћина, уграђује се у њен геном, и синтетише многе копије вирусне РНК. Ове копије затим постају комплетни вируси, и напуштају ћелију домаћина доводећи до њене смрти.

Мада се СИДА не може излечити, примена одговарајућих лекова значајно продужава живот. Циљ терапије је смањење броја вируса у организму пре него што настане неповратно оштећење имунолошког система. Примена лекова се започиње када је број ЦД4 лимфоцита мањи од 350/ μ l, а број вирусних честица већи од 50.000/ml. Увек се примењује комбинација лекова који делују на различите начине на ХИВ вирус. За сада постоји 6 група анти-ХИВ лекова:

1. нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе,
2. нуклеотидни инхибитори реверзне транскриптазе,
3. не-нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе,
4. инхибитори протеазе,

5. инхибитори уласка вируса у лимфоците, и
6. инхибитори вирусне интегразе.

Најчешће се користи комбинација 2 нуклеозидна инхибитора са једним не-нуклеозидним инхибитором или једним инхибитором протеазе; таква комбинација се назива "високоактивна антиретровирусна терапија".

Нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе се у ћелијама фосфорилишу до трифосфатне форме, а онда под дејством реверзне транскриптазе бивају уграђени у ДНК вируса. Међутим, пошто им недостаје 3` - хидроксилна група, они доводе до прекида раста ланца вирусне ДНК, спречавајући даље размножавање вируса. Пошто инхибирају и ДНК полимеразу у митохондријама, могу изазвати лактат ацидозу, стеатозу јетре и њено увећање. Зато се код примене свих лекова из ове групе морају пратити лабораторијски знаци хепатотоксичности. Први лек из ове групе је био **зидовудин** (азидотимидин), аналог тимидина. Зидовудин се добро апсорбује после оралне примене, везује се до 40% за протеине плазме и метаболише у јетри. Свега 15% лека се излучује неизмењено путем урина. Осим за терапију СИДА-е, зидовудин се користи и за профилаксу инфекције после излагања инфективном материјалу, као и за спречавање пренаталне и перинаталне трансмисије вируса са мајке на новорођенче. Код око 30% болесника који узимају зидовудин јавља се *оштећење костне сржи*; знатно ређе јављају се конфузија, замор, миопатија или миозитис.

Ставудин је нуклеозидни аналог тимидина, који се осим за терапију СИДА-е, користи и за профилаксу инфекције после излагања инфективном материјалу. Добро се апсорбује, не метаболише се, и излучује највећим делом путем урина. Поред несанице и миалгије, ставудин може изазвати *периферну неуропатију* сензорног типа. Ставудин никада не треба комбиновати са диданозином (јер се повећава ризик од појаве панкреатитиса), нити са зидовудином (јер он инхибира фосфорилацију ставудина, а тиме и његову активност).

Диданозин је аналог аденозина, који се осим за терапију СИДА-е, користи и за профилаксу инфекције после излагања инфективном материјалу. Биоскористљивост после оралне примене овог лека је око 40%; лек се метаболише у јетри, као и друге пуринске базе. Од нежељених ефеката може изазвати *периферну неуропатију*, *панкреатитис*, *оштећење костне сржи* и оштећење ока (депигментација ретине и оптички неуритис). Треба избегавати комбинацију залцитабина са диданозином, јер се повећава ризик од периферне неуропатије.

Ламивудин такође спада у ову групу лекова, и описан је у претходном поглављу. **Абакавир** је аналог гуанозина, који се осим за терапију СИДА-е, користи и за профилаксу инфекције после излагања инфективном материјалу. Често је припремљен у фиксним комбинацијама са зидовудином или ламивудином. Абакавир се интензивно метаболише у јетри, под дејством алкохолне дехидрогеназе. Код око 5% болесника који примају овај лек, јавља се потенцијално *фатална алергијска реакција*, која се манифестује грозницом, оспом и респираторним симптомима.

Залцитабин је најмање ефикасан од свих нуклеозидних инхибитора реверзне транскриптазе. То је аналог цитидина, који се користи за лечење СИДА-е. Добро се апсорбује после оралне примене, не метаболише се, и неизмењен се излучује преко бубрега. Код више од 50% пацијената изазива периферну неуропатију. Могу се јавити стоматитис, езофагеални улкуси и панкреатитис.

Нуклеотидни инхибитори реверзне транскриптазе имају само једног представника: тенофовир дизопроксил fumarат. То је про-лек, који се у организму претвара у **тенофовир**, нуклеозидни аналог аденозина. Тенофовир је ефикасан у терапији СИДА-е и када се развије резистенција на нуклеозидне инхибиторе реверзне транскриптазе. Има малу биоскористљивост после оралне примене (25%), не метаболише

се, и неизмењен се излучује преко бубрега. Тенофовир се *одлично подноси*, јер не делује токсично на митохондрије као нуклеозидни инхибитори.

Не-нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе не захтевају фосфорилацију за своје деловање. Они *директно* инхибирају активност вирусне реверзне транскриптазе, тако да делују *адитивно* са нуклеозидним инхибиторима. На њих се брзо развија резистенција, тако да се *никада не користе сами*, већ само заједно са нуклеозидним инхибиторима реверзне транскриптазе. Пошто се метаболишу у јетри, и при томе индукују ензиме цитохрома П450, ови лекови ступају у бројне интеракције са другим лековима који користе исти метаболички пут.

Ефавиренц се осим за терапију СИДА-е, користи и за профилаксу инфекције после излагања инфективном материјалу. Лек може изазвати оспу и пораст нивоа ензима јетре и холестерола у серуму. Делује снажно на централни нервни систем, изазивајући: несаницу, еуфорију, агитацију, поремећај мишљења, ноћне море и *халуцинације*. Делује *тератогено*, па пацијенти треба да користе контрацепцију. Ефавиренц индукује ЦИП3А4, а инхибира ЦИП2Ц9 и ЦИП2Ц19, тако да ступа у бројне интеракције са другим лековима који се метаболишу преко истих ензима.

Невирапин се користи само за лечење СИДА-е. У првих 12 недеља његове примене потребна је посебна опрезност, јер се могу јавити тежак хепатитис и/или Стивен-Џонсонов синдром. Невирапин индукује ЦИП3А4. Делавирдин се такође користи само за терапију СИДА-е. Најчешће нежељено дејство је оспа са сврабом, која временом пролази. **Делавирдин** може повећати концентрацију ензима јетре у серуму. Он инхибира ЦИП3А4, ЦИП2Ц9, ЦИП2Ц6 и ЦИП2Ц19.

Инхибитори вирусне протеазе се користе у терапији СИДА-е, али увек у комбинацији са лековима из других група. Сви изазивају гастр-оинтестиналне тегобе и парестезије, доводе до *хипергликемије* и инсулинске резистенције, и изазивају *хиперхолестеролемију* и *хипертриглицеридемију*. Такође доводе до централног накупљања масног ткива, налик на оно код примене кортикостероида (грба као код бизона, увећање груди). Могућа је и хепатотоксичност. Пошто се метаболишу у јетри под дејством ЦИП3А4, и инхибирају тај ензим, ступају у интеракције са бројним лековима који користе исти метаболички пут.

У инхибиторе протеазе спадају саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир и лопинавир. **Ритонавир** је од свих њих најтоксичнији, и највише ступа у интеракције са другим лековима, јер осим што инхибира ЦИП3А4 и ЦИП2Д6, он индукује ЦИП1А2. **Индинавир** поред нежељених дејстава карактеристичних за целу групу изазива нефролитијазу, посебно код деце (и до 30%); да би се ово нежељено дејство спречило, неопходно је да деца уносе бар 1,5 литара воде дневно. **Нелфинавир** је најмање токсичан од свих инхибитора протеазе. **Ампренавир** се прави у виду раствора за оралну примену, који садржи много *пропилен гликола*; због тога се не сме давати деци млађој од 4 године и трудницама (пропилен гликол изазива хиперосмоларност, лактат ацидозу, конвулзије и респираторну депресију).

Инхибитори уласка вируса у лимфоците

Енфувиртид спречава улазак ХИВ вируса у лимфоците блокадом вирусног трансмембранског протеина **gp41** који омогућава фузију мембране вируса са мембраном лимфоцита, док **маравирок** то чини блокадом хемокинских **ЦЦР5** рецептора на лимфоцитима за гликопротеине вируса. Док се енфувиртид као лек протеинске природе примењује паренетерално, маравирок се примењује орално. Оба лека се примењују само као додатна терапија уз инхибиторе реверзне транскриптазе, код пацијената који нису добро реаговали на примарну терапију.

Инхибитор вирусне интегразе.

Ралтегравир је инхибитор вирусне интегразе, ензима који уграђује вирусну ДНК у хромозоме домаћина, и тиме омогућава репликацију вируса. Примењује се оралним путем, два пута дневно. Користи се у комбинацији са другим антиретровирусним лековима, за лечење болесника у свим стадијумима болести.

Лекови против СИДА-е и трудноћа

Да би се спречило преношење ХИВ вируса са мајке на дете, трудница треба да од 14. до 34. недеље гестације узима зидовудин у комбинацији са другим нуклеозидним инхибитором реверзне транскриптазе и инхибитором протеазе. Новорођенчету се даје та иста терапија првих 6 недеља живота.

Пошто су сви лекови против СИДА-е тератогени, не треба их давати у првих 12 недеља гестације. Мајке са СИДА-ом које имају ХИВ-негативно новорођенче не треба да доје, јер је ризик од преноса вируса дојењем 10 – 20%.

ЛЕКОВИ ПРОТИВ ВИРУСА ГРИПА

Лекови који делују на вирусе грипа се примењују само код оболелих који су под посебним ризиком (хронична респираторна болест, значајно кардиоваскуларно обољење, хронична обољења бубрега, имуносупресија, дијабетес и старост изнад 65 година).

Некада доста коришћен, амантадин се све више избегава. Данас се користе код одраслих занамивир или оселтамивир, а код деце само оселтамивир. Услов је да се терапија почне у 48 часа од појаве симптома.

Постоје три типа вируса инфлуенце: А, Б и Ц. Само типови А и Б изазивају значајно обољење код људи. За превенцију инфлуенце најбоље је користити вакцину, која се даје особама са посебним ризиком (видети горе).

Амантадин је синтетски трициклични амин, а ***римантадин*** је његов алфа-метил дериват. Оба лека инхибирају M_2 јонски канал у мембрани вируса инфлуенце тип А; на тип Б слабо делују. M_2 је канал за водоничне јоне, који кад је блокиран онемогућава "свлачење" вирусне РНК. Ако се ови лекови примене у року од 48 часова од почетка симптома, трајање повишене температуре и тегоба се скраћује за 1 – 2 дана, и скраћује се излучивање вируса. Нема доказа да ови лекови спречавају настанак компликација. Амантадин и римантадин могу и да спрече настанак инфекције инфлуенцом А код 70 – 90% пацијената.

Амантадин се брзо и комплетно апсорбује, и добро продире у сва ткива. Излучује се неизмењен гломеруларном филтрацијом и тубуларном секрецијом. Римантадин се такође добро апсорбује, али се у јетри хидроксилира или коњугује, тако да се само 25% лека излучује неизмењено преко урина.

Амантадин је токсичнији лек од римантадина. Амантадин изазива депресију, конфузију, анксиозност и психомоторну инкоординацију. Високе дозе изазивају делирантно стање, халуцинације и склоност самоубиству. Кардиоваскуларна токсичност се такође испољава: аритмије, инсуфицијенција срца. Испољава и антимукаринска дејства:

ретенцију урина и сува уста. И амантадин и римантадин могу изазвати конвулзије. Амантадин је тератоген, а римантадин ембриотоксичан.

Занамивир је инхибитор вирусне неураминидазе. На површини вируса инфлуенце налазе се неураминидаза и хемаглутинин. Хемаглутинин се везује за рецепторе на ћелији домаћина који садрже неураминску киселину, што омогућава улазак вируса у ћелију. Неураминидаза разграђује рецепторе за хемаглутинин, и омогућава ослобађање вируса-потомака од ћелије домаћина. Инхибитори неураминидазе *спречавају ослобађање вируса-потомака*, а тиме спречавају ширење вируса.

Занамивир се примењује путем инхалације. Од унете дозе, око 15% се апсорбује у крв, а затим излучује неизмењено преко бубрега. Занамивир се користи за лечење (скраћује трајање болести за 1 дан) и профилаксу инфекције инфлуенцом А и Б, али само код пацијената старијих од 7 година. Може изазвати *бронхоспазам* и алергијске реакције, па је контраиндикуван код болесника са астмом или тешким хроничним опструктивним обољењем плућа.

Оселтамивир је такође инхибитор неураминидазе вируса инфлуенце. Примењује се орално, добро се апсорбује, па се потом у јетри претвара у активан облик оселтамивир карбоксилат. Неизмењен лек и активни метаболит се излучују преко бубрега. Делује добро на инфлуенцу А и Б; у лечењу се користи код деце старије од годину дана и одраслих, а у превенцији се користи само код особа старијих од 13 година. Смањује трајање симптома за пола дана, и скраћује одсуствовање са посла за цела два дана; такође смањује учесталост компликација. Може да спречи настанак инфекције вирусом инфлуенце код 90% изложених особа.

Оселтамивир се добро подноси: мучнина и повраћање се јављају код 3-7% болесника, а ретко се јављају бронхитис, несаница и оштећење ћелија јетре.

ЛЕКОВИ ПРОТИВ ВИРУСНИХ ХЕПАТИТИСА

Постоји пет вируса који изазивају хепатитис: А, Б, Ц, Д и Е. Хепатитиси А и Е су фекално-оралне инфекције, које немају тенденцију преласка у хроничитет. После прележане акутне фазе пацијент бива дефинитивно излечен. Хепатитиси Б и Ц представљају највећи проблем, јер после акутне инфекције прелазе у хроничну фазу; вирус хепатитиса Д је само пратилац вируса Б, и не може изазвати инфекцију самостално.

Хепатитис Б је ДНК вирус који се размножава у хепатоцитима. Пацијенти који имају мањи или умерени број вируса и абнормалне резултате функције јетре током 6 месеци су кандидати за примену интерферона алфа. Треба га применити у дози од $4.5\text{-}5 \times 10^6$ ИЈ поткожно, три пута недељно током 6 месеци. Ако после 3 месеца нема одговора, дозу повећати на 5×10^6 ИЈ/дан. Око 40% пацијената добро реагује на ову терапију (смањењем репликације вируса и побољшањем резултата тестова функције јетре).

Осим интерферона алфа може се применити и ламивудин, у дози од 100 мг/дан.

Последњи је у терапију хепатитиса Б уведен адефовир, ациклични аналог аденозин монофосфата, који инхибира вирусну ДНК полимеразу. Индикације за његову примену су исте као за интерферон алфа. Доза је 10 мг дневно, орално. Још увек није утврђено које је оптимално трајање терапије. Нежељена дејства адефовира су: оштећење функције бубрега, астенија и погоршање хепатитиса после престанка примене лека.

Хепатитис Ц захтева лечење уколико су пацијенти позитивни на хепатитис Ц вирусну РНК, и ако су им вредности АЛТ-а повишене током 6 месеци.

Терапија избора је комбинација интерферона и рибавирина. Обратити пажњу на чињеницу да интерферон може изазвати тешку депресију, која се може завршити

самоубиством. Рибавирин је тератоген; може изазвати хемолитичку анемију код 10% болесника. Оба лека изазивају неутропенију код 26% болесника.

Уместо обичног препарата интерферона α_2 , са рибавирином се често користи пегинтерферон α_2 , тј. коњугат интерферона α_2 и монометокси полиетилен гликола. Тај "пегилирани" интерферон α_2 је заправо депо-препарат, који се може примењивати једном недељно, поткожно (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Рибавирин се даје у дози од 800 мг дневно. Ефекат овакве терапије је изазивање ремисије болести код 52% болесника. Интерферон осим депресивности изазива повишену температуру праћену умором, дрхтањем и боловима у зглобовима, дакле стање слично грипу, које траје неколико сати. Чак 60% болесника има овакву реакцију.

АНТИМАЛАРИЦИ

Маларију изазивају интрацелуларне протозое из групе Plasmodium. Комарац се храни крвљу оболелог од маларије и том приликом унесе у себе гаметоците Plasmodium-а (мушке и женске). Гаметоцити се у желуцу комарца споје и настане зигот. Зигот пенетрира зид желуца и у њему се трансформише у ооцисту, која по сазревању ослобађа велики број спорозои. Спорозои улазе у крвоток комарца и у његове плувачне жлезде. Када комарац уједе здраву особу, спорозои бивају убризгани у крв. Крвљу доспевају до ћелија јетре у које улазе и у којима се многоструко умножавају (то је тзв. егзоеритроцитарна фаза развоја). Прскањем инфицираних ћелија јетре завршава егзоеритроцитарна фаза и ослобођени мерозоити сада улазе у еритроците. Врсте Plasmodium falciparum и Plasmodium malariae потпуно напуштају јетру, док Plasmodium ovale и Plasmodium vivax заостану једним делом у ћелијама јетре у виду хипнозоита који се касније могу реактивирати и довести до рецидива болести. Мерозоити расту у еритроцитима (хранећи се хемоглобином) и умножавају се стварајући конгломерате које зовемо шизонти. Када довољно порасту, доводе до прскања еритроцита и ослобађања у крв великог броја нових мерозои који улазе у нове еритроците. Поред мерозои, од шизоната једним делом настају и гаметоцити који могу инфицирати "здраве" комарце, чиме се циклус затвара.

Пошто до прскања еритроцита и ослобађања мерозои долази синхронно (одједном), клиничка слика маларије се одвија у нападима. Код Plasmodium falciparum напади се јављају сваких 48 часова, код Plasmodium vivax и Plasmodium ovale свака 72 часа, а код Plasmodium malariae сваких 96 часова.

Лекови за прекидање маларичног напада делују на шизонте у еритроцитима тако што ометају искоришћавање хемоглобина. Лек избора је још увек хлорокин, осим у регионима где доминира хлорокин-резистентна фалципарум маларија. Код резистентних форми користе се други хинолини: хинин (природни алкалоид из коре дрвета кининовца) и мефлокин. Сви аминоксинолини делују само на еритроцитарне облике маларије - шизонте. Нежељена дејства су им слична: делују на ексцитабилна ткива, ЦНС (зујање у ушима, поремећаји вида, конфузија, "хининско пијанство", главобоља) и срце (продужење QRS комплекса, аритмије). Осим тога, код особа са дефицитом ензима глукоза-6-фосфат дехидрогеназе могу појачати хемолизу. Примењују се орално, а хинин и парентерално. Хинин и мефлокин се не користе у трудноћи јер делују тератогено.

Сви аминоксинолини се могу користити и за профилаксу маларије за време боравка у маларичном региону. Они тада заправо не спречавају инфестацију маларијом, већ спречавају нападе маларије пошто настане инфестација.

<p>Хлорокин је 4-аминоксинолин, који делује само на еритроцитне форме маларичног паразита. Он се акумулира у паразитима, интеркалира се у ДНК ("убацује" се између две нуклеинске базе у истом ланцу ДНК), и омета</p>

функционисање калмодулина. Делује на све типове маларичних паразита, али се временом развила резистенција на тај лек. Тако данас постоје читаве области у тропском појасу које су захваћене хлорокин-резистентном маларијом.

Хлорокин се добро апсорбује и продире у сва ткива, везујући се за ћелије и концентришући се у њима. Метаболише се у јетри до активних метаболита. И лек и метаболити се веома споро елиминишу преко бубрега (време полу-елиминације износи недељу дана). Нежељена дејства хлорокина обухватају: главобољу, свраб, повраћање и замућење вида због оштећења ретине.

Амодиакин је такође дериват 4-аминохинолина, који је у свему сличан хлорокину, осим што је резистенција маларичних паразита на њега нешто мање изражена. Такође је токсичнији од хлорокина, јер изазива пигментацију коже, непца и постелице нокта, а понекад агранулоцитозу и оштећење функције јетре.

Хинин је природна супстанца која се добија из коре кина-дрвета. Механизам дејства хинина на маларичне паразите није јасан. Делује само на еритроцитне облике паразита маларије. Лек се после оралне примене брзо апсорбује; везује се за протеине плазме у високом проценту. Хинин се метаболише у јетри, а метаболити и око 20% неизмењеног лека се елиминишу урином.

Данас се хинин пре свега користи интравенски, за лечење компликованих и тешких стања пацијената инфестираних са хлорокин-резистентним паразитима.

Хинин је неуротоксичан и кардиотоксичан лек, који при вишим концентрацијама у крви изазива зујање у ушима, замућење вида, хипотензију и аритмије. Он такође стимулише секрецију инсулина; веома ретко изазива леукопенију или агранулоцитозу.

Мефлокин је дериват 4-хинолинметанол-а, који делује само на еритроцитне облике маларичних паразита. Добро се апсорбује после оралне примене. Веома споро се елиминише, тако да време полу-елиминације износи неколико недеља. Слично хинину, делује неуротоксично и кардиотоксично: може изазвати конфузно стање, халуцинације, депресију, психотичне реакције и аритмије.

За резистентне облике маларије могу се употребити и лекови који ометају синтезу фолне киселине у паразиту. То су пириметамин и прогванил. Пириметамин се често комбинује са сулфонамидима или сулфонима (који ометају синтезу дихидрофолне киселине), чиме се постиже такозвани "**секвенцијални блок**": сулфонамиди блокирају прву степену у синтези тетраhydrofolне киселине, а пириметамин другу (блокира прелазак дихидрофолне киселине у тетраhydrofolну). Осим што делује на шизонте, прогванил делује у извесној мери и на хепатичке форме паразита. Ови лекови се добро подносе и могу се користити у трудноћи.

Пириметамин је дериват 2,4-диаминопиримидина. Добро се апсорбује после оралне примене. Везује се за ткива, па се споро излучује из организма (време полу-елиминације је око 4 дана). Пириметамин се користи заједно са сулфонамидима и у превенцији, и у терапији маларије. У знатно већим дозама може се користити у лечењу токсоплазмозе. Нежељена дејства пириметамина обухватају: анемију, леукопенију, тромбоцитопенију, атрофични глоситис, конвулзије. Када се користи заједно са сулфадоксином, могућа је појава Стивен-Џонсоновог синдрома.

Прогванил је веома сличан пириметамину, али се не везује за ткива. Излучује

се урином, са временом полу-елиминације од око 15 часова.

Примакин (8-аминохинолин) делује само на хепатичке облике маларичног паразита и на гаметоците у крви. Зато се користи уз лекове који прекидају напад маларије за ерадикацију маларије код болесника инфе-стираних са *Plasmodium ovale* и *Plasmodium vivax*. Примакин се трансформише у јетри до активног метаболита. Нежељена дејства су му слична нежељеним дејствима 4-аминохинолина: главобоља, свраб, гастроинтестинални поремећаји и хемолитичка анемија код особа са дефицитом глукоза-6-фосфат дехидрогеназе.

Последњих година, због све чешће појаве мултирезистентних сојева маларичног паразита, уводи се у праксу стари кинески лек справљен од биљке **QING-HAO** и познат под именом qinghaosu. Он садржи лактон **артемисинин** са ендопероксидом, који ефикасно делује на еритроцитарне облике маларије. Хем и двовалентно гвожђе које је паразит прогутано катализују отварање пероксидног моста у молекули артемисинина; последица те реакције је стварање слободних радикала, који доводе до смрти паразита. Засада још није примећена резистенција маларичних паразита на поменути лек.

Артемисинин се може примењивати само оралним путем, јер је нерастворљив. Апсорпција артемисинина је непотпуна (биоискористљивост 43%). Синтетисани су деривати артемисинина који се могу примењивати интрамускуларно: артеметер, артесунат и артеетер. И артемисинин и његови деривати се метаболишу у јетри, преко цитохрома ЦИП3А4. Већина ових препарата има кратко време полу-елиминације (неколико часова), осим артеетера (време полу-елиминације је око 24 часа).

Нежељена дејства артемисинина и његових деривата су ретка, па се може рећи да се веома добро подносе. Међутим, после дуже примене долази до накупљања лека и појаве неуротоксичности. Зато се артемисинин и његови деривати не користе у профилакси, већ само у лечењу маларије.

Табела 7. Дозе антималярика

ЛЕК	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ	ИНДИКАЦИЈА
Хлорокин	орално	600 мг	После 8 часова још 300 мг, а затим 300 мг/24 часа током 2 дана	Прекид напада
	орално	300 мг	7 дана	Профилактика
Примакин	орално	15 мг	24 часа (током 15 дана)	За ерадикацију вивакс и овале маларије
Хинин	орално	600 мг	8 часова (током 7 дана)	Лечење фалципарум маларије

Још један лек се користи алтернативно у лечењу маларије: **халофантрин**. Делује само на еритроцитарну форму паразита. Резистенција се ретко јавља. Користи се орално, само ако други антималярици не делују. У јетри се трансформише до активног метаболита. Време полу-елиминације халофантрина је два дана, а време полу-елиминације његовог метаболита је 3-5 дана.

Халофантрин изазива свраб и оспу по кожи. У срцу продужава QT-интервал, па може довести до коморских аритмија. Синтетисан је лек веома сличан халофантрину, који не продужава QT-интервал. Његово име је лумефантрин; не користи се самостално, већ у комбинацији са артеметером.

АМЕБИЦИДИ

Амебе су протозое (*Entamoeba histolytica*) које паразитирају у танком и дебелом цреву човека. Постоје у цистичном, неинвазивном облику који се налази у лумену црева и у вегетативном облику (трофозоити) који продире у зид црева и даље, крвљу до јетре.

На вегетативне облике амеба најбоље делује **метронидазол** (нитро-имидазол) који у анаеробним условима органела амебе делује цитотоксично. Анаеробни микроорганизми поседују ензим пируват-фередоксин оксидоре-дуктазу, који редукује метронидазол; редуковани лек омета процес транс-крипције у паразиту. Осим на амебе, метронидазол добро делује на ђардијазу, трихомонијазу, инфестацију са бластоцистом, на *Balantidium coli*, на анаеробне бактерије и на паразита из групе црва, *Dracunculus medinensis*-a.

Метронидазол се може примењивати и орално и парентерално, бар 15 дана. Одлично продире у сва ткива (и ЦНС). Мање од 20% лека се везује за протеине плазме. Метаболише се у јетри, а неизмењен лек и метаболити се излучују урином. Метронидазол добро делује и на амебе у зиду црева и на амебе у апсцесу јетре, али уопште не делује на цистичне облике у лумену црева! Зато се мора примењивати заједно са луминалним амебицидом.

Метронидазол изазива метални укус у устима, главобољу, боји урин мрко и може изазвати периферну неуропатију после дуже примене. Такође, омета метаболизам алкохола (блокира алдехид-дехидрогеназу) па је узимање алкохола за време терапије метронидазолом праћено накупљањем ацеталдехида (црвенило лица, мучнина, повраћање).

На цистичне облике амеба у лумену црева добро делује **дилосксанид-фууроат**. У лумену црева овај лек се хемијски цепа на фууроат и дилосксанид који уништава цисте амеба. Одлично се подноси - једино нежељено дејство је метеоризам. Апсорбује се у крвоток, метаболише у јетри, и као глукуронид излучује урином.

Раније су се за лечење амебијазе користили **јодокинол** и **клиокинол**, али се показало да имају изразиту токсичност: јодокинол увећање штитасте жлезде, а клиокинол субакутну мијелооптичку неуропатију праћену губитком вида.

Некада амебни апсцеси јетре не реагују на примену метронидазола. Тада се дају лекови који се концентришу у апсцесу и делују амебицидно. То су антималярарик **хлорокин** и алкалоид ипекакуане **еметин**. Примену еметина треба због изразите кардиотоксичности обављати само у хоспиталним условима.

Неки антибиотици поседују и амебицидно дејство. **Тетрациклини** доводе до смањења броја бактерија у лумену црева којима се амебе иначе хране. Аминогликозид **паромомицин** поседује директно амебицидно дејство под условом да се примени орално. Антибиотици се користе у лечењу амебијазе само уколико се остали амебициди не могу применити (на пример због алергије).

Табела 8. Дозе најчешће коришћених амебицида

ЛЕК	ИНДИКАЦИЈА	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ
Метронидазол	Амебни апсцеси и инфестација зида црева амебама	орално	750 мг	8 часова
Дилосксанид-фууроат	Цистичне форме амеба у лумену црева	орално	500 мг	8 часова

Хлорокин	Амебни апсцес	орално	500 мг	24 часа
----------	---------------	--------	--------	---------

ТРИХОМОНИЈАЗА

Трихомонијаза је врло честа генитална инфекција изазвана протозоом *Trichomonas vaginalis*. Одлично реагује на седмодневну примену метронидазола (250 мг/8 часова, орално). Увек треба лечити оба сексуална партнера истовремено, без обзира што један од њих можда нема симптоме!

ЛАМБЛИЈАЗА

Giardia lamblia је протозоа која насељава дуоденум и ствара диспептичне тегобе. Осетљива је на метронидазол који треба примењивати 7 дана (250 мг/8 часова, орално). Терапија се обично понавља после 4-6 недеља.

Нитазоксанид је синтетски лек који повољно делује на дијареју коју узрокује *Cryptosporidium parvum* или *Giardia lamblia*. Користи се код деце, у виду оралног препарата, који се примењује 3 дана. *C. parvum* и *G. lamblia* се налазе у води бунара и базена за пливање, одакле доспевају у дигестивни тракт деце. Код деце изазивају хроничну дијареју која може успорити раст, изазвати малнутрицију, па чак довести и до смрти. Нитазоксанид је тренутно једини лек који делује на *C. parvum*, на срећу са великом ефикасношћу.

Нежељена дејства овог лека су блага и пролазна, углавном на дигестивном тракту: повраћање, бол у трбуху и дијареја.

ЛАЈШМАНИЈАЗА И ТРИПАНОЗОМИЈАЗА

Лајшманијаза је инфекција протозоама из рода *Leishmania*. Резервоар инфекције су пси и глодари, са којих лајшманију на човека преносе сићушни комарци из рода *Phlebotomus*. Постоје две форме болести: кожна и висцерална. Кожна форма се огледа у настанку улкуса, а висцерална (назива се "кала-азар") у увећању јетре и слезине са запаљењским синдромом.

Трипанозомијазу изазива протозоа *Trypanosoma*. У Африци ову болест преносе "це-це" муве, а у Јужној Америци стенице. Афричка форма болести има две фазе: у првој, *хемолимфатичкој* фази, болест личи на друге системске инфективне болести, а у другој фази долази до захватања мозга, са спаношћу и менталним пропадањем (тзв. "**болест спавања**"). Јужноамеричка форма болести се одликује лимфаденопатијом и дуготрајним фебрилним стањем (Шагашова болест).

За лечење лајшманијазе користе се органска једињења петовалентног антимонона: **натријум стибоглуколат** и **меглумин антимонолат**. Она се везују за сулфхидрилне групе макромолекула паразита, ометајући њихову функцију. Једињења антимонона се због иритабилног дејства на желудачну и цревну слузокожу примењују само парентерално. Не метаболишу се у организму, већ се неизмењена излучују урином (време полу-елиминације је око 24 часа).

Натријум стибоглуколат и меглумин антимонолат се користе за лечење и висцералне, и кожне лајшманијазе. За лечење висцералног облика болести користи се као лек првог избора антигљивични препарат амфотерицин Б (липозомални препарат), који је мање токсичан од једињења антимонона.

Нежељена дејства једињења антимоно су оспа са сврабом, панкреа-титис, оштећење јетре и анафилактоидна реакција.

За лечење трипанозомијазе користе се једињења арсена, сурамин, ефлорнитин и нифуртимокс.

Сурамин доводи до угинућа трипанозома, још увек недовољно познатим механизмом. Не може се апсорбовати из гастроинтестиналног тракта, па се примењује само интравенски. Везује се за протеине плазме веома чврсто, и због тога задржава у крви месецима, Не продире у централни нервни систем. Не метаболише се, већ се веома споро излучује урином. Накупља се у ретикулоендотелијалним ћелијама.

Сурамин је активан само против афричких трипанозома, док на јужноамеричке не делује. Код одмакле болести, користи се увек у комби-нацији са једињењима арсена.

Код осетљивих особа, интравенска примена сурамина је праћена мучнином, хипотензијом и губитком свести. После дуже примене може изазвати периферну неуропатију и албуминурију.

Ефлорнитин инхибира ензим орнитин декарбоксилазу, чиме је ометена синтеза полиамина у паразитима. Као и сурамин, ефлорнитин се примењује интравенски. Не везује се за протеине плазме, па се брзо излучује урином као неизмењен лек (време елиминације је свега 3 часа). Добро продире у централни нервни систем. Користи се за лечење афричке форме трипанозомијазе. Најчешћа нежељена дејства су анемија и леукопенија.

Једињења арсена која се користе за лечење трипанозомијазе су **меларсопрол** и **трипарсамид**. Арсен из ових молекула се везује за сулфхидрилне групе ензима паразита, и инактивира их. Једињења арсена се примењују интравенски. Пошто добро продиру у централни нервни систем, користе се за лечење церебралне форме афричке трипанозомијазе. Брзо се елиминишу.

Најзначајнија нежељена дејства једињења арсена су болови у трбуху, **енцефалопатија**, протеинурија, периферна неуропатија и оспа. Меларсопрол је мање токсичан од трипарсамида.

Нифуртимокс је супстанца која после своје редукције доводи до стварања слободних радикала. Пошто трипанозоме немају довољно ензима за одбрану од слободних радикала (нема каталазе), долази до пероксидације липида и смрти паразита. Лек се добро апсорбује после оралне примене. Брзо се метаболише; његови метаболити се излучују урином.

Нифуртимокс се користи првенствено за лечење јужноамеричке трипанозомијазе, али се може користити и за афричке форме ове болести. Лечење траје неколико месеци. Лек се добро подноси: код малог броја болесника изазива несаницу, конвулзије и миалгију.

ЛЕЧЕЊЕ ШУГЕ

Шугу изазива инсект *Sarcoptes scabiei* који паразитира у кожи изазивајући несносан свраб. Шуга се лечи наношењем на кожу 25% препарата бензил-бензоата 3 дана узастопно. Бензил-бензоат није токсичан. Њиме треба премазати целу кожу тела осим врата и главе (јер се тим деловима паразит не насељава). Осим бензил-бензоата може се користити 0.3% линдан, органохлорни инсектицид. После наношења, остави се на кожи 10 часова, па се испере. Његова примена је опаснија, јер уколико се наноси неумерено може се апсорбовати кроз кожу и изазвати конвулзије. У недостатку других лекова употребљава се традиционални лек: 5% маст елементарног сумпора. Овај лек се, међутим, мора примењивати знатно дуже од нових лекова: мора се наносити на кожу 8 дана узастопно. Пошто је сасвим нетоксичан, може се примењивати код трудница и одојчади.

Не заборавите: код појаве шуге увек лечити све чланове породице истовремено!

ЛЕЧЕЊЕ ВАШЉИВОСТИ

Вашљивост главе (*Pediculus capitis*) и вашљивост стидног предела (*Phthirus pubis*) се лече наношењем посебних шампона на инфестиране регије у току 10 минута, а затим испирањем. Ови шампони садрже или 1% линдан или инсектициде биљног порекла, пиретрине и перметрин. Линдан је токсичнији и мање ефикасан од биљних инсектицида који изазивају само благу иритацију коже. После примене шампона и испирања, косу треба пажљиво ишчешљавати густим чешљем умоченим у 10% раствор сирћетне киселине (како би се отклониле гњиде, тј. јаја и ларве вашију).

Вашљивост тела (*Pediculus corporis*) се лечи излагањем одеће врелој воденој пари у аутоклаву (или, у ратним условима, у "српском бурету") и запрашивањем одеће органохлорним инсектицидом ДДТ-јем.

ЛЕЧЕЊЕ ХЕЛМИНТИЈАЗЕ

Хелминти могу код човека паразитирати у лумену црева или у ткивима. У лумену црева паразитирају ваљкасти (нематоде) и тракасти црви (цестоде), а у ткивима кончасти црви (филарије) и метиљи (трематоде).

У нашој земљи најчешће нематоде су мала (*Enterobius vermicularis*) и велика (*Ascaris lumbricoides*) бела глиста. Знатно ређе се срећу *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis* и *Ankylostoma duodenale*. Ентеробијус и аскарис се могу успешно излечити **мебендазолом**, бензимидазолским препаратом који инхибише синтезу микротубула и тако омета преузимање глукозе у паразите (ентеробијус 100 мг у једној дози, аскарис 100 мг на 12 часова током три дана). Мебендазол се веома мало апсорбује (свега 10% унете дозе) тако да су нежељена дејства ретка (бол у трбуху, дијареја). Мебендазол такође може да се употреби за лечење инфестације анкилостомом и трихиуром.

У истој групи бензимидазола налазе се **тиабендазол** и **албендазол**. Механизам дејства им је исти као код мебендазола; тиабендазол додатно инхибира ензим фумарат-редуктазу, који је неопходан за стварање аденозин-трифосфата (АТФ-а). Тиабендазол се добро апсорбује из дигестивног тракта, а албендазол слабо и варијабилно (апсорпција албендазола се може значајно повећати ако се он узима заједно са масним obroком). Оба лека се метаболишу у јетри, а метаболити се излучују урином.

Тиабендазол (25 мг/кг сваких 12 часова у току 2 дана) осим на ентеробиус и аскарис делује одлично и на трихиуру, трихинелу, стронгилоидес и анкилостому, тако да се може користити за елиминацију поменутих нематода. Данас је тиабендазол лек избора само за стронгилоидес и трихинелозу, јер за друге инфестације постоје мање токсични лекови.

Албендазол има најшири спектар дејства. Осим на нематоде на које делује и тиабендазол, албендазол делује и на цисте ехинококуса и цисти-церкозу (компликација тенијазе). Данас је албендазол лек избора за ехинококозу (800 мг/дан 28 дана) и неуроцистицеркозу (15 мг/кг/дан 8 дана). Такође, неке врсте метиља (*Opisthorchis sinensis*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*) добро реагују на албендазол.

Трихинелоза (нематода, *Trichinella spiralis*, која кратко живи у лумену црева а њене ларве пробијају зид црева и насељавају се у попречно-пругастим мишићима) се првенствено лечи применом тиабендазола (25 мг/кг сваких 12 часова, током 3 дана).

Нежељена дејства тиабендазола обухватају неуротоксичне ефекте (главобоља, поспаност, конфузија, халуцинације, тинитус, парестезије, поремећаји вида), хепатитис,

хипергликемију, лимфаденопатију, болове у мишићима и алопецију. Албендазол има мање нежељених ефеката, а мебендазол се одлично подноси, због мале апсорпције.

Пиперазин доводи до отварања хлорних канала у мембранама ћелија нематода, њихове хиперполаризације и парализе. Црви тада бивају елиминисани цревном перисталтиком. Пиперазин се може користити за лечење аскариса и ентеробијуса. Примењује се оралним путем и добро апсорбује. Лек се излучује урином. Нежељена дејства пиперазина обухватају гастроинтестиналне тегобе, атаксију, поремећаје вида, хипотонију, па чак и епилептичке нападе.

Пирантел памоат је агониста никотинских рецептора, који доводи до деполаризације и спастичне парализе нематода. Паралисани црви бивају избачени перисталтичким покретима црева. После оралне примене, највећи део лека се не апсорбује. Пирантел памоат се може користити за лечење аскаријазе, ентеробијазе и анкилостомијазе. Лек се одлично подноси, и само код врло малог броја пацијената изазива вртоглавицу и поспаност.

Тракасте црве (пантљичаре, цестоде) је најбоље лечити **празиквантелом**. Осим на цестоде, празиквантел одлично делује на шистосомијазу. Повећава пермеабилитет омотача црва за калцијум тако да се његова мускулатура прво контрахује а затим паралише. После тога настаје дезинтеграција омотача и смрт црва. За пантљичаре се примењује једна доза празиквантела (10 мг/кг); ако је у питању *Tenia solium*, да би се спречила цистицеркоза, два сата после примене празиквантела болесник треба да узме лаксанс (15г MgSO₄) и избаци тенију из дигестивног тракта. За шистосомијазу доза је 20 мг/кг сваких 6 часова до укупно 3 дозе.

Празиквантел се добро апсорбује и продире у сва ткива (концентрација у ликвору је 20% серумске концентрације). Метаболише се у јетри, а неизмењени лек и његови метаболити се излучују урином (време полу-елиминације је свега око 1 час). Његова нежељена дејства су: главобоља, поспаност, нестабилност (неуролошки ефекти), благ хепатитис и коштаном-мишићни болови.

За лечење пантљичара некада се користио **никлозамид**. Међутим, како је чешће од празиквантела изазивао повраћање, чешће је доводио и до регургитације чланака свињске пантљичаре у желудац и настанка цистицеркозе. Зато га је празиквантел данас потпуно заменио. Никлозамид инхибира стварање АТП-а у процесима анаеробног метаболизма. Таквим деловањем никлозамид доводи до одвајања главе пантљичаре (сколекса) од зида црева, па цревна перисталтика избацује целу пантљичару напоље. Он не уништава јаја пантљичаре. Никлозамид се не апсорбује из гастроинтестиналног тракта, па су му нежељена дејства блага (мучнина, дијареја).

Јетрени метиљ (*Fasciola hepatica*) се лечи **битионолом** (50 мг/кг/дан орално током 5 дана). Механизам дејства је везан за инхибицију ензима фумарат редуктазе, а тиме за смањење стварања АТП-а у ћелијама паразита. Лек се примењује оралним путем, а елиминише се урином. Може изазвати дијареју, муку, повраћање, главобољу. Ретко доводи до тинитуса, несанице и повишене температуре.

Филаријаза (*Filaria Loa Loa*, *Wuchereria bancrofti*) се лечи **диетилкарбамазином**. Овај лек мења површину микрофиларија и чини их подложним дејству имуног система домаћина. Одрасле црве постепено убија. Такође омета стварање простагландина, што доводи до вазоконстрикције и отежаног ширења микрофиларија. Продире у сва ткива. И неизмењен лек, и његови метаболити се излучују урином. Услед наглог умирања микрофиларија настаје тзв. **Мазотијева** реакција: грозница, слабост, поспаност, главобоља, кашаљ, болови у грудима и мишићима. Сам лек изазива благу главобољу, слабост, мучнину и повраћање. Посебна врста филаријазе, чије микрофиларије одлазе у око, онхоцеркијаза (*Onchocerca volvulus*), се лечи другим леком, ивермектином. **Ивермектин** отвара хлорне канале у ћелијама микрофиларија, што доводи до хиперполаризације мембране и парализе. То омогућава имуној систему да уклони микро-

филарије. Захваљујући постепеном деловању на микрофиларије ивермектин не доводи до оштећења вида јер је инфламаторна реакција око микрофиларије у оку блага. Зато се он користи за лечење онхоцеркијазе, а не диетил-карбамазин. И ивермектин може изазвати реакцију налик на Мазотијеву услед наглог умирања великог броја микрофиларија.

Ивермектин се примењује оралним путем или поткожно. Већи део лека се после апсорпције елиминише путем жучи. Време полу-елиминације износи 12 часова.

Нежељена дејства ивермектина су блага: свраб, пораст температуре и осетљивост лимфних чворова.