

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra biofyziky a fyzikální chemie



Anthelmintika v humánní medicíně

bakalářská práce

Barbora Havránková

Vedoucí bakalářské práce: Doc. Ing. Alice Lázníčková, CSc.

Hradec Králové 2016

Prohlašuji, že tato bakalářská práce je mým původním autorským dílem a veškeré myšlenky, data a jejich zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, řádně cituji. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

.....

Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala své školitelce Doc. Ing. Alici Lázníčkové, CSc. za cenné rady, připomínky a pomoc při vypracování této bakalářské práce. Velké díky patří také моým rodičům a babičce, za podporu nejen při psaní této bakalářské práce, ale během celého studia.

Obsah

ÚVOD.....	5
CHARAKTERISTIKA SKUPIN HELMINTŮ	6
TREMATODA	6
CESTODA	9
NEMATODA	11
ANTHELMINTIKA	14
BENZIMIDAZOLY.....	15
Albendazol.....	16
Mebendazol	17
Flubendazol	19
Triklabendazol.....	19
Tiabendazol	19
SLOUČENINY CHINOLINOVÉ.....	20
Prazikvantel.....	20
Oxamnichin	22
FENOLOVÉ DERIVÁTY	22
Niklosamid.....	22
Befenium	23
DERIVÁTY PIPERAZINU	23
Piperazin.....	23
Diethylkarbamazin	24
OSTATNÍ ANTHELMINTIKA	25
Ivermektin	25
Levimezol.....	26
Pyrantel pamoát.....	27
Pyrvinium	27
Amino-acetonitrilové deriváty (AADs)	28
Rostlinná anthelmintika	28
Halogenované uhlovodíky.....	29
Organofosfáty	29
PROBLEMATIKA REZISTENCE.....	30
ZÁVĚR	31
POUŽITÁ LITERATURA	32

ÚVOD

Přípravky proti nemocem způsobeným parazitujícími červy, neboli helmintózám, se nazývají anthelmintika. Název pochází z řeckých slov *helmins*, *helmentos* neboli červ. Anthelmintika dělíme dle skupin, na které působí na anticestodika, antinematodika a antitreematodika. (1)

Helminté patří mezi významné patogeny člověka i zvířat. Helmintózy se vyskytují hlavně u zvířat, ale u lidí se mohou také objevit. Nakažení člověka helminty hrozí zejména v tropických a subtropických oblastech Asie a Afriky (např. filarióza), avšak s některými typy se můžeme setkat i u nás. (2) Lidí nakažených filáriemi je asi 120 milionů a miliarda je nakažena škrkavkami. (4) K nákaze může dojít kdekoli a kdykoli, například z neomyté zeleniny, nedostatečné hygieny či pozření nedostatečně tepelně upraveného masa.

Léčba může být někdy obtížná, jelikož se odvíjí od životního cyklu parazita. U zvířat jsou léky proti parazitům podávány pravidelně preventivně a poté z léčebného hlediska, u lidí pouze z důvodu léčby. Léčivé přípravky jsou založeny na kombinaci anthelmintik různého mechanismu účinku i různého spektra účinku. K nejvýznamnějším anthelmintikům patří benzimidazoly, chinolinové sloučeniny, atd. (3)

Cílem této bakalářské práce je seznámit čtenáře s anthelmintiky a jejich využitím při léčbě lidí, jelikož toto téma není všeobecně známé, i přestože se jedná o zcela běžně vyskytující se onemocnění.

CHARAKTERISTIKA SKUPIN HELMINTŮ

Studium helmintů v České republice má dlouhou tradici. V současné době je helmintologie součástí výuky parazitologie na řadě vysokých škol. Objektem studia helmintologie jsou helminti. Tento název nezahrnuje přirozenou skupinu živočichů, ale je souhrnným označením pro nepříbuzné, ale pro praktické účely sdružované skupiny organismů. (5)

V parazitologii se pod pojmem helmint rozumí parazitující organismus v určité fázi ontogenického vývoje. (4) Parazitismus je soužití dvou organismů, z nichž jeden (parazit) získává výhody na úkor druhého (hostitel). Parazit však hostitele neusmrcuje ani rozsáhle nepoškozuje, jelikož ho pro svůj život a reprodukci potřebuje. Během evoluce se mezi řadou parazitů a hostitelů vyvinula rovnováha zabraňující smrtelnému poškození hostitele. (5) Definitivní hostitel je organismus, ve kterém dojde k pohlavnímu dospívání a reprodukci helmintů. Mezihostitel je organismus, ve kterém dojde k vývoji larev helmintů. Podmínkou pro přežití parazitů a jejich přenos mezi hostiteli je adaptace (biologické, biochemické, morfologické,...). Nejnápadnější adaptací je adaptace morfologická ve formě přichycovacích orgánů. (4)

Z pohledu ontogenického vývoje jsou helminti velmi variabilní skupinou. Kromě dospělců a vajíček mohou mít velký počet larválních stádií, které využívají i několik typů hostitelů. Pokud je využit pouze jeden druh hostitele, tak se parazit nazývá homoxenním. Heteroxenní parazité jsou naopak ti, kteří střídají více hostitelů. (6)

V této části mé práce se budu zabývat charakteristikou základních tří skupin helmintů a to skupinami Trematoda, Cestoda a Nematoda. K výběru správného anthelmintika je důležité znát životní cyklus helminta.

TREMATODA

Trematoda, neboli motolice je velmi početná skupina, která zahrnuje okolo 8000 druhů. Patří sem hlavně endoparazité obratlovců, pouze malé množství druhů jsou ektoparazité. (5) Lokalizace v hostiteli může být rozmanitá, vyskytují

se ve všech orgánových soustavách, nejčastěji však v trávicím traktu, dýchacích cestách, krevním řečišti či nervové soustavě. Motolice jsou většinou hermafroditi se složitým vývojovým cyklem.

Velikost motolic se pohybuje od několika milimetrů do několika centimetrů. Existují však výjimky, kdy mohou dosahovat délky až 100 mm. Tělo je zploštělé, oválného nebo kopinatého tvaru. Typickým znakem jsou dvě přísavky, z nichž jedna je spojena s ústním otvorem a druhá má přichycovací funkci. U některých zástupců mohou přísavky chybět, případně jsou nahrazeny jinými strukturami. Tělní povrch je tvořen syncytiálním tegumentem a obvykle krytý glykokalyxem. (4)

Trávicí soustava slouží k aktivnímu příjmu potravy a je dobře vyvinuta. Skládá se z úst, která jsou obklopena ústní přísavkou, předhltanu, svalového jícnu, jícnu a střeva. Střevo může mít podobu vaku nebo dvou větví, které se mohou opět spojovat. Dochází zde k trávení polotekuté potravy, jako je střevní obsah, hlen nebo krev. Potrava je přijímána sáním pomocí ústní přísavky, část živin je přijímána povrchem těla. (6)

Oběhová soustava není vytvořena. Ke vstřebávání kyslíku dochází pomocí tegumenta. Většina druhů jsou fakultativní anaerobi. (6)

Nervová soustava se skládá z páru ganglií, která jsou spojena komisurou. Z komisury vedou páry větví, a to břišní, boční a hřbetní. Nejsilnější větve jsou břišní a inervují motorické a senzorické zakončení v přísavkách. V blízkosti genitálních orgánů jsou speciální ganglia. (6)

Smyslové orgány jsou důležité u larev. Světelná a prostorová orientace je důležitá pro vyhledávání hostitele. Smyslová zakončení jsou ve formě uzavřených kalíšků. (6)

Pohlavní soustava hermafroditů zahrnuje samčí i samičí orgány v jednom jedinci. Varlata jsou dvě a mají oválný nebo keříčkovitý tvar. U některých druhů může být varlat více v řádu desítek i stovek. K odchodu zbytků ootypu z samičí reprodukční soustavy slouží Laurerův kanál. Ke kopulaci dochází v metratermu, které je na konci dělohy. Vajíčka jsou často oválná s víčkem, ale tvar může být různý. (4)

Biologické cykly jsou složité s několika vývojovými stadii a střídáním mezipřehostitelů a hostitelů. Vajíčka se dostávají do vnějšího prostředí s výkaly. Obrvená larva neboli miracidium, je obsažena ve vyvinutém vajíčku. Další vývoj probíhá v plžích, kteří miracidia pozřou s fekálním substrátem. Pokud nejsou pozřeny, tak plovou volně ve vodě a hledají svého hostitele. V případě že do 24hodin hostitele nenajdou, hynou vyčerpáním. V prvním mezipřehostiteli dochází k proměně miracidia ve sporocystu a z ní vznikají cercárie. Cercárie žijí volně ve vodě a jsou infekční pro hostitele. U čeledi *Schistosomatidae* přímo přechází v schistosomulum. U jiných skupin nepřímo v metacercárie. Larvální forma mezi cercárií a metacercárií je mezocercárie. Dospělá forma motolic je marita. (6)

Třída Trematoda zahrnuje skupiny *Aspidogastrea* a *Digenea*. Tyto dvě skupiny se liší biologii i parazitickým způsobem života. (5)

Mezi nejvýznamnější zástupce patří motolice jaterní, krevnička močová a krevnička střevní.



Obrázek č. 1: Motolice jaterní *Fasciola hepatica* – dospělá forma (6)

Antitrematodika se k trematodám dostávají krevním oběhem a musí reagovat s životními funkcemi parazita bez poškození organismu hostitele. Používají se látky, které narušují neuronovou signalizaci a metabolismus. Mezi antitrematodika patří např. oxamnichin, organofosfáty, prazikvantel, niridazol, aj. (6)

CESTODA

Cestoda neboli tasemnice jsou původci onemocnění cestodóz. Je asi 5000 známých druhů, parazitují u obratlovců, hlavně u paryb a ryb. Většina tasemnic se vyskytuje v zažívacím traktu hostitele. Charakteristická je absence střeva. Mezi tasemnicemi je mnoho veterinárně i medicínsky významných druhů a některé jsou důležitými modelovými organismy pro studium biologických jevů. (5) Třída Cestoda je tvořena třemi taxony – *Gyrocotylidea*, *Amphilinidea* a *Eucestoda*. (4)

Tělo tasemnic je polyzoické, složené z více článků. Dospělá forma tasemnic se skládá z hlavičky (scolex) a těla (strobilia). Hlavička je oproti tělu malá a jsou na ní přísavky či háčky, které mají přichycovací funkci. Tělo je tvořeno z článků, kterých může být až 4 tisíce. V přední části se nachází články nezralé, dále pokračují články zralé a gravidní. Každý článek představuje samostatnou reprodukční jednotku. (4)

Povrch těla je krytý tegumentem a typickým znakem jsou mikrotrichy, které jsou kryty glykokalyxem. Kvůli absenci střeva je tělní povrch hlavním místem příjmu živin.

Svalová soustava je tvořena povrchovou vrstvou, hlouběji uloženou podélnou svalovinou a dále soustavou dorzoventrálních, příčných a radiálních vláken. Svaly umožňují pohyb jak celého parazita, tak i jednotlivých článků a napomáhají vylučování vajíček. (6)

Centrem nervové soustavy jsou párová hlavová ganglia a nervová vlákna. Ta zajišťují motorickou a senzickou inervaci scolexových struktur. V jednotlivých člancích jsou příčné spojky. Hodně inervované jsou vagina a genitální otvor. (6)

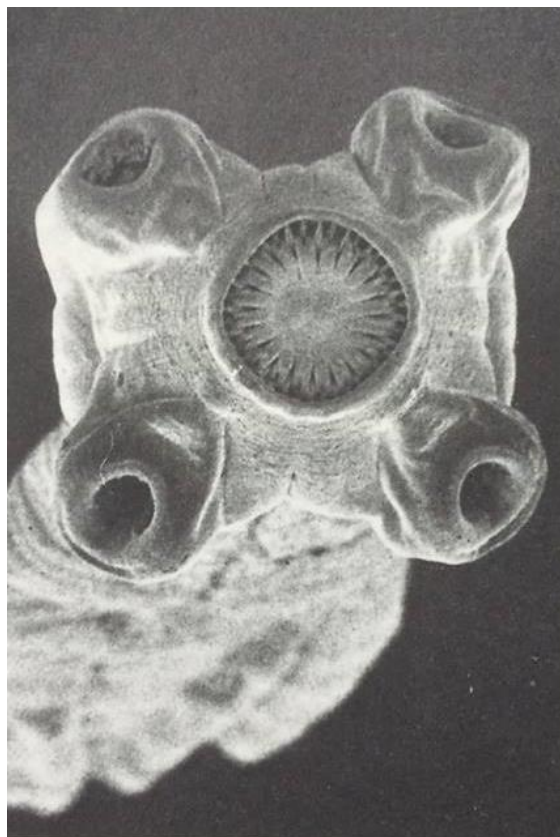
Až na výjimky jsou tasemnice hermafroditi. Každý článek obsahuje jednu, dvě nebo více reprodukčních sad samčích a samičích pohlavních orgánů. Samčí reprodukční soustava může obsahovat mnoho varlat. Samičí reprodukční soustava může zahrnovat početné žloutkové folikuly a její součástí je i vagina. Vývody obou soustav jsou často společné a ústí do genitálního atria. (4)

V každém článku se tvoří vajíčka, která se potom uvolňují a opouštějí hostitele spolu se střevním obsahem, tomuto jevu se říká apolýza. (6)

Po opuštění vajíček do vnějšího prostředí vzniká první larva. Ta se nazývá lykofora nebo onkosféra. Onkosféra obalená ciliárním obalem, díky kterému se může pohybovat ve vodě, se nazývá koracidium. Larvy druhého stadia se nazývají metacestodi a dle morfologie mají další názvy. Dospělé tasemnice žijí v trávicí soustavě definitivních hostitelů. Hostitelé bývají zejména dva, kdy jeden je mezihostitel a druhý konečný hostitel, ale mohou být také tři. Mezihostitelem může být bezobratlý nebo obratlovec. (4)

K přenosu mezi hostiteli dochází perorálně díky potravnímu řetězci. Larvy mohou ovlivňovat chování mezihostitelů, jejich metabolismus či hormonální regulaci. (4)

Mezi nejvýznamnější zástupce patří tasemnice bezbranná, tasemnice dětská, měchožil zhoubný, škulovec široký, tasemnice dlouhočlenná a tasemnice asijská.



Obrázek č. 2: Tasemnice dětská *Hymenolepis nana* – skolex s přísavkami (6)

Jako anticestodika se dlouhou dobu užívaly látky přírodního původu. První syntetická látka proti skupině cestoda byla zavedena v roce 1946. Principem je působení látky přímým kontaktem. Mezi anticestodika patří např. niklosamid či prazikvantel. (6)

NEMATODA

Nematoda neboli hlístice je skupina parazitů, která způsobuje onemocnění zvané nematodózy. Oproti ostatním skupinám helmintů jsou rozšířené nejen u obratlovců, ale i u rostlin a bezobratlých, a jsou tedy nejpočetnější skupinou helmintů. Nematodózy se vyskytují s příznaky i bez příznaků a mohou být smrtelné. Postihují sta miliónů světového obyvatelstva a jsou rozšířené globálně. (6)

Tělo hlístic je protáhlé až niťovité, nesegmentované s válcovitým průřezem, barva je bílá či krémová. Tmavé zbarvení těla signalizuje přítomnost vajíček, potravy nebo krve ve střevě. Hlístice menších rozměrů se vyskytují v tělních tekutinách, ve střevě se vyskytují větší hlístice a největší jsou hlístice tkáňové. (5)

Povrch těla je kryt kutikulou, což je mnohvrstevnatý útvar obsahující glykoproteiny, keratin, kolagen či kutikulíny. Kromě ochranné funkce kutikula plní také funkci vnějšího skeletu a působí proti tlaku tělních tekutin. (5)

Svalová soustava je tvořena somatickými a specializovanými svaly. Somatické svaly se nachází pod hypodermis. Specializované svaly jsou na různých místech a mají různé funkce např. svaly intestinální nebo ezofageální. Samci mají svaly kopulační, burzální a gubernakulové. U samic jsou vulvální svaly, které zužují vulvu. (6)

Nervová soustava je tvořena dvěma páry nervových vláken a je dobře vyvinuta. Nervová vlákna jsou spojena příčnými spojkami. Hlavový konec má spoustu nervových zakončení a to amfidy a deiridy. (5)

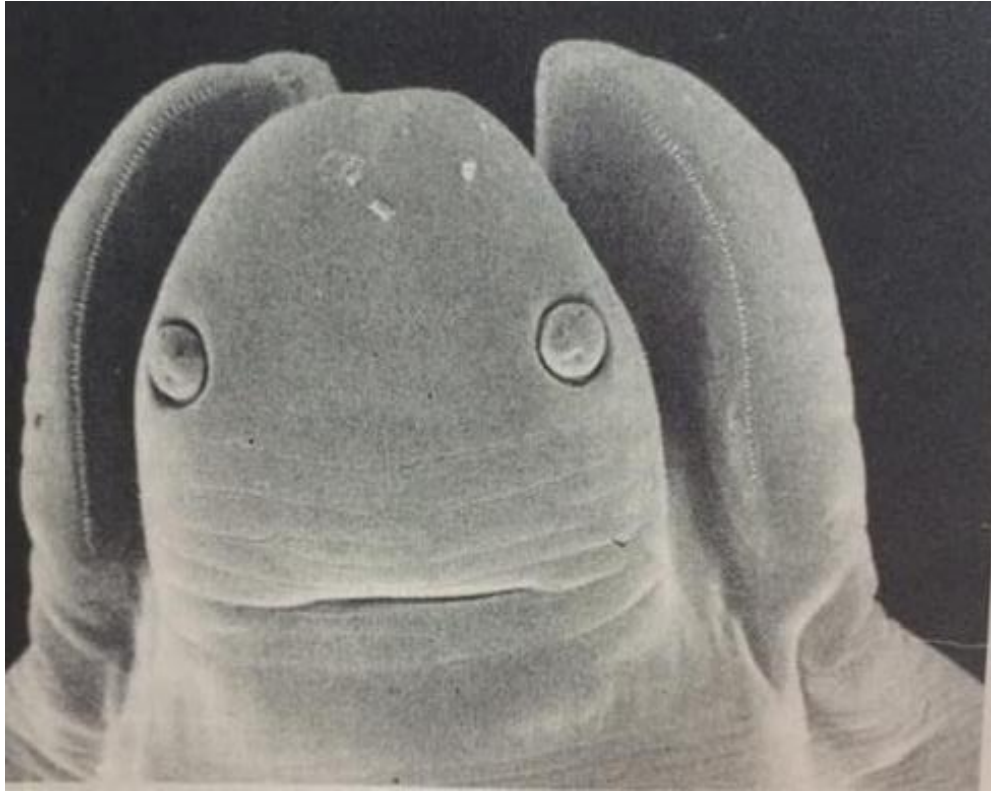
Trávicí ústrojí tvoří rovná trubice, která se skládá ze tří částí – stomodeum, vlastní střevo a proktodeum. U některých hlístic je ústní otvor tvořen třemi

pohyblivými labii a na jejich okrajích jsou jemné zoubky. Na ústní otvor navazuje ústní dutina nebo přímo jícnem. U některých druhů se mezi jícnem a střevem nachází žaludek. Na střevo navazuje rektum a to vyúsťuje vyvrhovacím otvorem. (6)

Pohlavní soustava je dobře vyvinuta a většina je odděleného pohlaví. Hlístice jsou vejcorodé, vzácná je ovoviviparie. Odolnost vajíček je dána typem vývojového cyklu, mohou být kryta pouze tenkým obalem nebo jsou silnostěnná a velmi odolná. Samčí soustava se skládá z nepárového varlete, ejakulatočních žláz a kloaky. Často se vyskytují přídatné kopulační struktury. Samičí soustava je tvořena ze dvou vaječníků, trubicovité dělohy a svalnaté vaginy, která vyúsťuje vulvou. (5)

Vývojové cykly hlístic mohou být jednoduché ale také velmi složité, a proto je vývoj rozmanitý. Dochází ke čtyřem svlékáním, kdy po posledním vzniká pohlavně vyzpělá hlístice. Vývoj se dělí na přímý a nepřímý. (5) Přímý vývoj probíhá bez mezihostitele a je tedy monoxenní. K nákaze dochází pozřením vajíčka s larvou nebo larvy s vodou či v potravě. Nepřímý vývoj probíhá přes mezihostitele a jde o typ dixenní nebo heteroxenní. Larvy v organismu hostitele migrují z místa vstupu do místa cílového. (6)

Mezi nejvýznamnější zástupce patří svalovec stočený, roup dětský, háďátka, škrkavka dětská a měchovec lidský.



Obrázek č. 3: Škrkavka dětská *Ascaris lumbricoides* – hlavová část (6)

Antinematodika způsobují ochabnutí svalů či jejich kontrakce, ovlivňují metabolismus nebo neuronovou signalizaci. Mezi antinematodika patří např. organofosfáty, piperazin, tiabendazol, benzimidazoly, aj. (6)

ANTHELMINTIKA

Anthelmintika se užívají k usmrcení nebo eliminaci počtu helmintů ve střevě nebo ve tkáních. V posledních dvou dekadách došlo k pokroku v jejich výzkumu a zlepšení možností léčby helmintóz. Byla vyvinuta anthelmintika, která jsou netoxická, dostatečně účinná již v jedné dávce nebo širokospektrá, tedy proti několika druhům současně. I přes pokrok ve vývoji léčiv je před zahájením léčby důležité helminta identifikovat, protože některá léčiva jsou účinná pouze proti specifickým druhům. (7) Léčba tkáňových helmintóz je méně úspěšná než léčba helmintóz střevních.

Dělení anthelmintik je hned několik. Nejstarší je dělení na vermicide, léčiva, která usmrkují a vermifuga, která způsobují paralýzu parazita, jenž je následně vypuzen z těla. Podle místa působení dělíme na léčiva působící na střevní helminty a na tkáňové helminty. Další dělení je dle skupin parazitů na antitrematodika, anticestodika a antinematodika. (6)

Pokud není stanoveno jinak, léčiva se podávají perorálně zapíjená dostatečným množstvím vody či po jídle. Vhodné dávkování léčiv u dětí není stanoveno. Je potřeba dávku přepočítat podle tělesného povrchu nebo podle zadaného množství v mikrogramech na kilogram váhy.

Léčba helmintóz u těhotných je komplikovanější. Starší léčiva mohla mít potencionálně abortivní účinky. V prvním trimestru by se neměla, stejně jako jiná léčiva, podávat vůbec. V druhém a třetím trimestru se může použít niklosamid proti cestodózám a piperazinové preparáty při léčbě askariózy. (6)

Důležitým krokem léčebného procesu je kontrolní vyšetření, zda terapie probíhá správně a helminti jsou zničeni. U střevních nematodóz kontrola probíhá po dvou týdnech léčby a jeden měsíc po ukončení léčby. U trematodóz ještě navíc po třech, šesti či dvanácti měsících.

V této části se zaměřím na jednotlivé skupiny anthelmintik a také na konkrétní zástupce těchto skupin.

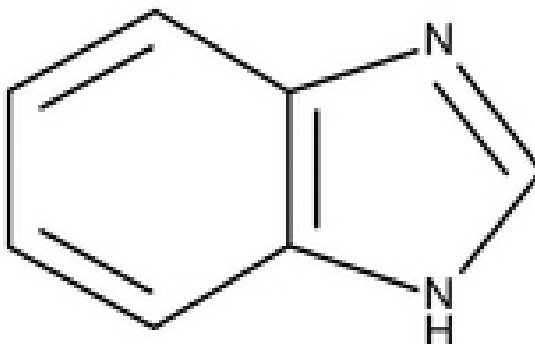
Tabulka 1 Přehled anthelmintik

BENZIMIDAZOLY	Albendazol Mebendazol Flubendazol Triklabendazol Tiabendazol
CHINOLINOVÉ SLOUČENINY	Prazikvantel Oxamnichin
FENOLOVÉ DERIVÁTY	Niklosamid Befenium
DERIVÁTY PIPERAZINU	Piperazin Diethylkarbamazin
OSTATNÍ ANTHELMINTIKA	Ivermektin Levimezol Pyrvinium AADs Rostlinná anthelmintika Halogenované deriváty Organofosfáty

BENZIMIDAZOLY

Benzimidazol je heterocyklická dusíkatá sloučenina, která obsahuje imidazolové a benzenové jádro. Její sumární vzorec je $C_7H_6N_2$. Benzimidazoly obsahují kyselé i zásadité atomy, takže mohou působit jako kyseliny a také jako zásady. Řadí se mezi moderní anthelmintika, která mají širší spektrum účinku a nízkou toxicitu pro hostitele. Původně byly vyvinuty jako rostlinné fungicidy a až později se začaly užívat jako anthelmintika. V roce 1962 byl vyvinut první benzimidazol s povolením užití u lidí – thiabendazol. Později byly objeveny další,

které se mohly užívat k léčbě lidí – mebendazol, flubendazol, albendazol a triklabendazol. Různé druhy benzimidazolů jsou aktivní proti různým skupinám parazitů. (10)



Obrázek č. 4 Obecná struktura benzimidazolů (8)

Způsoby, jakými působí na helminty, jsou odlišné. Hlavní způsob je navázání na tubulin, tím zabraňují jeho polymeraci a prodlužování mikrotubulů. Mikrotubuly jsou pro buňku důležité. Jsou zodpovědné za tvorbu mitotického vřeténka, to není vytvořeno a buněčné dělení není dokončeno. Dále jsou potřebné pro příjem živin, intracelulární transport a drží tvar buňky. Díky poruše příjmu živin buňka vyčerpá zásoby glykogenu a pomalu zaniká. Postupným odumíráním buněk zaniká celý organismus. Zajímavé je, že benzimidazoly poškozují pouze buňky parazita, nikoli hostitele. Pro tuto selektivitu jsou dána dvě vysvětlení. První je, že se váží 250 - 400x lépe na tubulin parazitů než savců. Druhým vysvětlením je, že metabolismus savců dokáže benzimidazoly odbourat lépe než metabolismus parazitů. (9) Mezi další způsoby účinku patří blokáda příjmu glukózy či porucha Krebsova cyklu.

Albendazol

Albendazol (ABZ), chemicky methyl-ester 5-(p-propylthio-1H-benzimidazol-2-yl) karbamové kyseliny, je tvořen bezbarvými krystalky, které jsou téměř nerozpustné ve vodě. Užívá se k léčbě hlístic a tasemnic. (6) Nejprve se používal k léčbě zvířat, ale později našel využití i u lidí. (10)

Účinnost je založena na blokaci příjmu glukózy u larev i dospělých jedinců. To vede ke ztrátě pohyblivosti a úhynu parazita. Má vermucidní, larvicidní i ovicidní účinek. (7)

Aplikační formou jsou tablety, které jsou podávány perorálně. U dospělých se dává jednorázová dávka 400 mg (20 ml suspenze). Dochází k rychlému vstřebání a k přeměně nejčastěji na albendazol sulfoxid. Maximální koncentrace v plazmě je asi 3 hodiny po podání. Biologický poločas je 8 - 9 hodin a k vylučování dochází močí, malé množství i stolicí. (6)

Výskyt nežádoucích účinků po podání albendazolu je velmi nízký a to okolo 1%. Vyskytují se problémy spojené s gastrointestinálním traktem, jako je nauzea či zvracení. (10) Bezpečnost albendazolu pro děti mladší 2 let nebyla prokázána. Užití u těhotných žen a pacientů trpících jaterní cirhózou se nedoporučuje. (7)

Léčivé přípravky obsahující albendazol jsou Zentel tablety a Zentel suspenze. (11)



Obrázek č. 5 Léčivý přípravek obsahující albendazol – Zentel (16)

Mebendazol

Mebendazol (MBZ), chemicky methyl-5-benzoyl-2-benzimidazolkarbamát, je syntetický benzimidazol, s nízkým výskytem vedlejších účinků a širokým spektrem účinnosti. Je téměř nerozpustný ve vodě a při perorálním podání je absorbováno méně než 10%. Pro vyšší absorpci je vhodné léčivo užívat spolu s tučným jídlem a před pozřením ho rozkousat. Biotransformace probíhá v játrech, biologický poločas je 2 - 9 hodin. Mebendazol je rychle metabolizován

a do dvou dnů je většina vyloučena močí nebo konjugované léčivo žlučí. Na buňky člověka mebendazol nepůsobí. (7)

Účinnost je založena na inhibici syntézy mikrotubulů nematodů a dochází k narušení absorpce glukózy. Střevní parazité ztrácejí schopnost pohybovat se nebo pomalu umírají. Účinnost mebendazolu ovlivňuje hned několik faktorů – intenzita infekce, rychlost průchodu gastrointestinálním traktem, druh parazita či rozkousání léku. (7)

Mebendazol se užívá pro léčbu askariózy, trichuriózy, proti infekcím způsobeným měchovci a roupem dětským. Aplikační formou jsou tablety a dávkování je stejné pro dospělé i děti. Jednorázová dávka 100 mg se užívá k léčbě enterobiózy. Ostatní nematodózy se léčí po dobu 3 – 5 dní s dávkami 2 x 100 mg/den. (6)

Závažné nežádoucí účinky nebyly prokázány, objevují se pouze mírné potíže jako je nauzea či zvracení. U dětí do 2 let, těhotných žen a pacientů se závažnými chorobami jaterního parenchymu by měl být mebendazol používán opatrně či nepoužíván vůbec. (7)

Léčivé přípravky obsahující mebendazol jsou Vermox tablety, Vermox suspenze a Wormin. (11)



Obrázek č. 6 Léčivý přípravek obsahující mebendazol – Vermox (15)

Flubendazol

Flubendazol (FLU), chemicky methylester 5-(p-fluorbenzoyl)-2-benzimidazol-karbamové kyseliny. Aplikační formou jsou tablety a suspenze. Jednorázová dávka 100 – 200 mg se podává při enterobióze, u ostatních nematodóz 200 – 300mg po dobu tří dnů. (6)

Triklabendazol

Triklabendazol (TCB), chemicky 5-chlor-6-(2, 3-dichlorfenoxy)-2-(methylthio)-1H-benzimidazol byl původně užíván jako veterinární antitrepatodikum. Působí proti všem formám motolice jaterní (*Fasciola hepatica*) a jedná se tedy o specifickou látku, nikoli širokospektrální. Účinnost je založena na zpomalení vývoje larev při migrační fázi. Nežádoucí účinky nejsou časté, pokud se však vyskytnou tak mírné formě – nauzea, bolest břicha či zvracení. (6)

Léčivý přípravek obsahující triklabendazol je Egaten.

Tiabendazol

Tiabendazol (TBZ), chemicky 2-(4-thiazolyl)benzimidazol je sloučenina bez chuti a téměř nerozpustná ve vodě. Tvoří stabilní komplexy s kovy, včetně železa – jedná se tedy o chelatační činidlo. Po podání perorálně se rychle vstřebává, maximální koncentrace v plazmě je dosažena za 1 - 2 hodiny. Vstřebání je možné i kůží. Po 8 hodinách se v krvi téměř nevyskytuje. K vylučování dochází hlavně močí, která zapáchá po chřestu. (7)

Účinnost je založena na inhibici enzymu fumarátreduktázy a interferenci s agregací mikrotubulů. Tiabendazol působí také protizánětlivě, má imunostimulační funkci a působí imunomodulačně na T buňky.

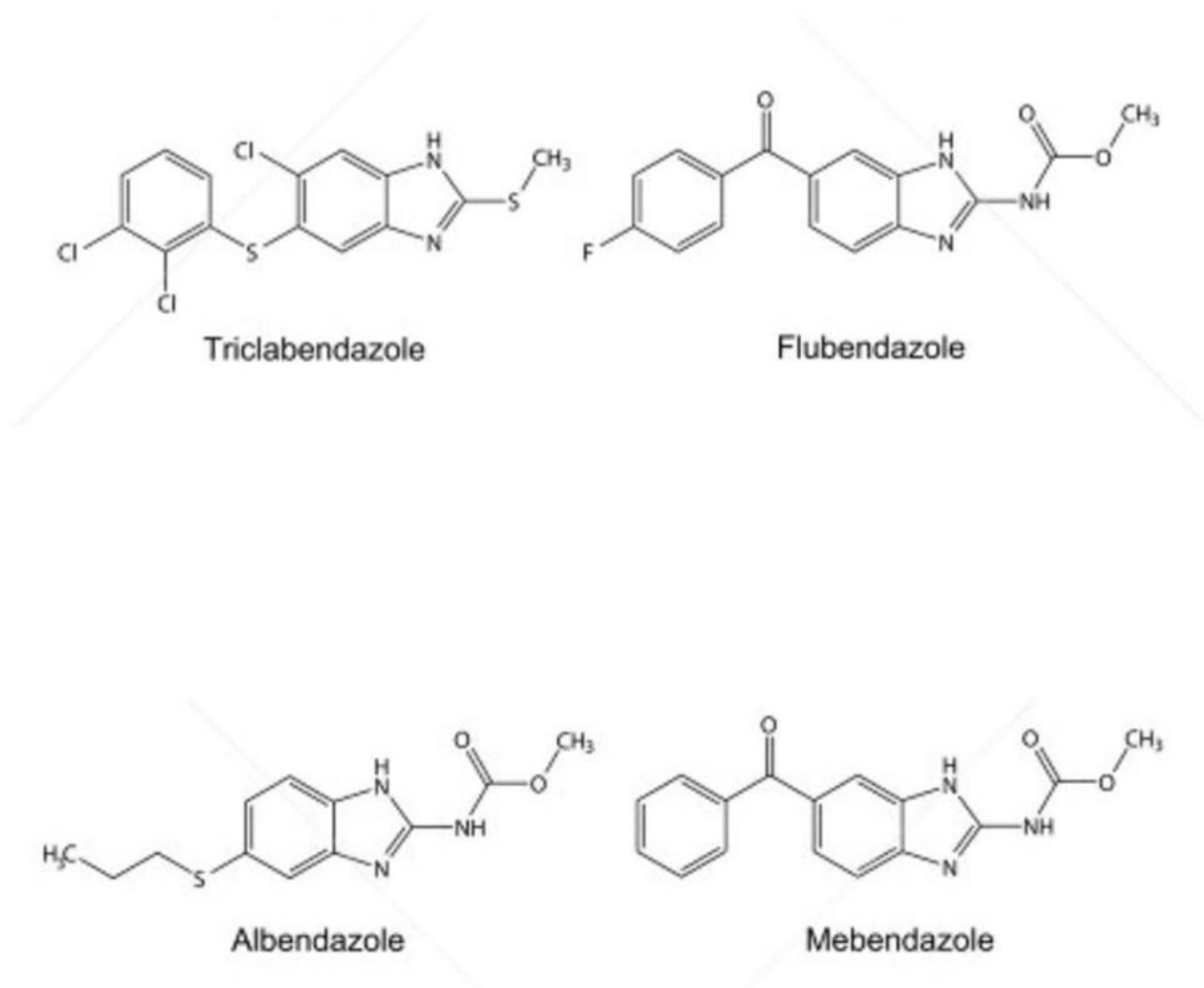
Tiabendazol se užívá k léčbě střečních nematodóz, larva migrans a trichinelózy. Aplikační forma jsou žvýkací (bukální) tablety, které se podávají ve dvou až třech dávkách 3 – 14 dní. Standardní dávka je 25 mg/kg. (6)

Nežádoucí účinky, které se objevují po užití, jsou průjemy, nechutenství, zvracení, bolesti hlavy či křeče v břiše. U některých pacientů se může objevit i

ospalost, takže není doporučeno řízení motorových vozidel či práce ve výškách.

(7)

Léčivý přípravek obsahující thiabendazol je Mintezol. (11)



Obrázek č. 7 Benzimidazolová anthelmintika - vybrané chemické struktury

SLOUČENINY CHINOLINOVÉ

Prazikvantel

Prazikvantel, chemicky 2-(cyklohexylkarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexyhydro-4H-pyrazino(2,1a)isochinolino-4-on, je bílý prášek s hořkou chutí, který se málo

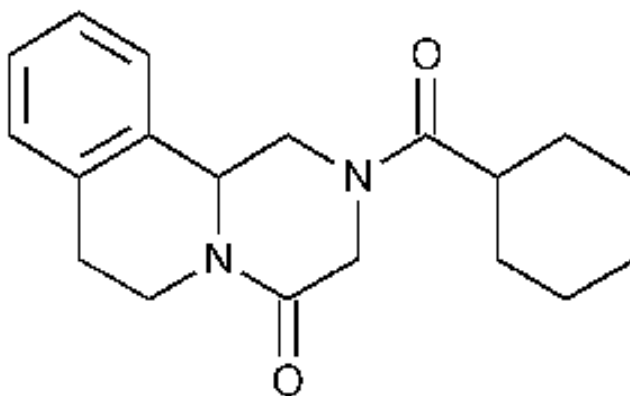
rozpouští ve vodě. Užívá se k léčbě schistosomálních infekcí, proti tasemnicím a motolicím. (6)

Účinnost proti parazitům není založena na prazikvantelu samotném, ale důležitou roli hrají také protilátky hostitele. Prazikvantel zvyšuje propustnost buněčných membrán pro kalcium. To způsobuje u parazita svalové kontrakce a poté jejich paralýzu. U samic způsobuje útlum tvorby vajíček. U schistosomových infekcí působí na všechna vývojová stadia. Díky prostupu přes hematoencefalickou bariéru je účinný i proti neurocysticerkóze. U lidí nezpůsobuje významné změny. (7)

Aplikační formou jsou tablety podávané perorálně po jídle s dostatkem tekutin. U schistosomózy se podává jednorázově 40 mg/kg, u trematodózy je dávka 25 mg/kg 2 - 3x denně po dobu tří dnů a u střevních cestodózy je podávána jednorázová dávka 5 – 1 mg/kg. K resorpci dochází ve střevě a metabolizuje se v játrech. Maximální koncentrace v plazmě je za 1 - 2 hodiny. Vylučování probíhá pomocí ledvin, většina je vyloučena během 24 hodin. (6)

Nežádoucí účinky, jako bolest hlavy, závratě či ospalost, se projevují již pár hodin po podání. Horečka či svědění se může objevit několik dní po zahájení léčby. Vedlejší účinky se častěji vyskytují i pacientů s infekcí. Není doporučeno vykonávat práci, při které je nutná soustředěnost či řídit automobil. Lepší snášenlivost byla prokázána u dětí. (7)

V České republice není registrován žádný léčivý přípravek obsahující prazikvantel. (11)



Obrázek č. 8 Chemická struktura prazikvantelu (12)

Oxamnichin

Oxamnichin, chemicky 1,2,3,4-tetrahydro-2-((1-methylethyl)aminomethyl)-7-nitro-6-chinolinmethanol, je žlutooranžová krystalická látka. Užívá k léčbě střevní schistosomózy. (6)

Pravděpodobná účinnost je založena na vazbě na DNA a stimulaci pohybu červů z mezenteria do jater. Tam parazit většinou umírá. (7)

Aplikační formou jsou tobolky a sirup. K podání dochází perorálně a maximální koncentrace v plazmě je po 1 - 1,5 hodině. Biologický poločas je 2,5 hodiny a k vylučování dochází močí během 12 hodin. (7)

Mezi nežádoucí účinky, které se objevují u většiny pacientů, patří ospalost, závratě a bolesti hlavy. Není doporučeno vykonávat práci, při které je potřeba se soustředit. I přes levné náklady se kvůli nežádoucím účinkům při léčbě schistosomózy dává přednost prazikvantelu. (6)

FENOLOVÉ DERIVÁTY

Fenolové deriváty jsou sloučeniny toxické pro helminty, ale i pro hostitele a tak byly téměř nahrazeny účinnějšími a netoxickými preparáty.

Niklosamid

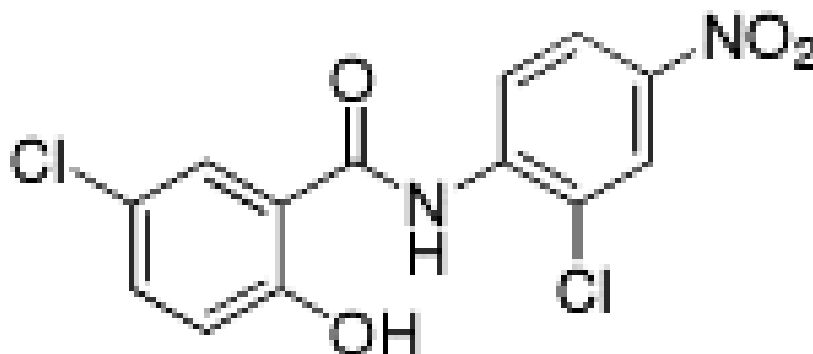
Niklosamid, chemicky 4-nitro-2-chloranilid 5-chlorsalicylové kyseliny je anticestodikum, které se používá od roku 1960. (6)

Účinnost je založena na inhibici oxidativní fosforylace či stimulaci ATP-ázy. Po styku s niklosamidem dojde k usmrcení hlavičky a článků tasemnic a jejich uvolnění ze střeva. Na vajíčka však nepůsobí. V krvi nebo moči hostitele nebyl niklosamid prokázán, pravděpodobně nedochází k jeho absorpci z gastrointestinálního traktu. (7)

Aplikační formou jsou tablety, které se nalačno žvýkají nebo rozpouští ve vodě. Dávka pro dospělé je 2 g, pro děti ve věku 2 – 6 let 1000mg a pro děti do 2 let 500 mg. 2 – 4 hodiny po podání pacient vypije projímavý nápoj a hodinu poté může sníst bezmasé jídlo. Alkoholické nápoje jsou zakázány. K odchodu článků dochází večer nebo další den ráno. (11)

Mezi nežádoucí účinky, které se objevují zřídka, patří nauzea, průjem, zvracení, bolest hlavy, kopřivka, svědění či závratě. (7)

Léčivé přípravky obsahující niklosamid jsou Radeverm a Yomesan. (11)



Obrázek č. 9 Chemická struktura niklosamidu (13)

Befenium

Befenium je kvartérní amoniová sůl, která se užívá ve formě hydroxynaftoatu. Účinnost je založena na narušení svalové funkce parazitů. Užívá se proti ankylostomatóze, ale působí i na škrkavky a vlasovky. (11)

Aplikační formou jsou granula, která se rozpustí ve vodě. Jednorázová dávka pro dospělé je 5 g, dětem se dává dávka poloviční. Podle intenzity nákazy je možné podání opakovat. (6)

V České republice není registrován žádný léčivý přípravek obsahující befenium. (11)

DERIVÁTY PIPERAZINU

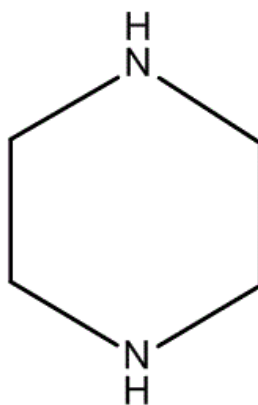
Piperazin

Piperazin, chemicky diethylendiamin, se užívá k léčbě škrkavek. Účinnost je založena na blokování acetylcholinu a následné paralýze. Slabou blokadou působí také na příčně pruhované svalstvo savců. (7)

Jednotlivá denní dávka pro dospělé a děti starší 12 let je 3 mg/kg (maximální dávka je 3,5 – 4 g). Podání je perorální, mezi jídlem. Dochází ke vstřebání z gastrointestinálního traktu a maximální koncentrace v plazmě je za 2 - 4 hodiny. K vyloučení dochází během 2 - 6 hodin. (7)

Výskyt vedlejších účinků není častý, Občas se objevuje nevolnost, zvracení či průjem. Méně často se vyskytují neurotoxické projevy. Podání u pacientů s porušenou funkcí ledvin, epilepsií či s podvýživou se nedoporučuje. (7)

Léčivý přípravek obsahující piperazin je Helmirazin. (11)



Obrázek č. 10 Chemická struktura piperazinu (17)

Diethylkarbamazin

Diethylkarbamazin, syntetický derivát piperazinu, je bílý prášek rozpustný ve vodě. Užívá se proti filariózám a k léčbě je ve formě citrátu. (6) Účinnost je založena na imobilizaci mikrofilárií a na změně jejich povrchových struktur. Poté dochází k vyplavení parazita z tkání. (7)

Aplikační formou jsou injekce, sirup či perorální tablety. Ke vstřebání dochází v gastrointestinálním traktu. Látka proniká do všech tkání, kromě tuku. Maximální koncentrace v krvi je za 1 - 2 hodiny. Biologický poločas je 6 - 12 hodin. K vylučování dochází pomocí ledvin, střeva a žlučových cest. (6)

U léčby diethylkarbamazinem se vyskytují dva druhy nežádoucích účinků – ty, které vyvolává léčivo a ty, které vyvolává hynoucí parazit. Nežádoucí účinky

způsobené léčivem nejsou časté a patří mezi ně bolest hlavy, nevolnost či zvracení. Nežádoucí účinky vyvolané hynoucími parazity se objevují z důvodu uvolnění cizorodých bílkovin. Jedná se o eozinofilii a leukocytózu. (7)

Léčivý přípravek obsahující diethylkarbamazin je Notézine. (11)

OSTATNÍ ANTHELMINTIKA

Ivermektin

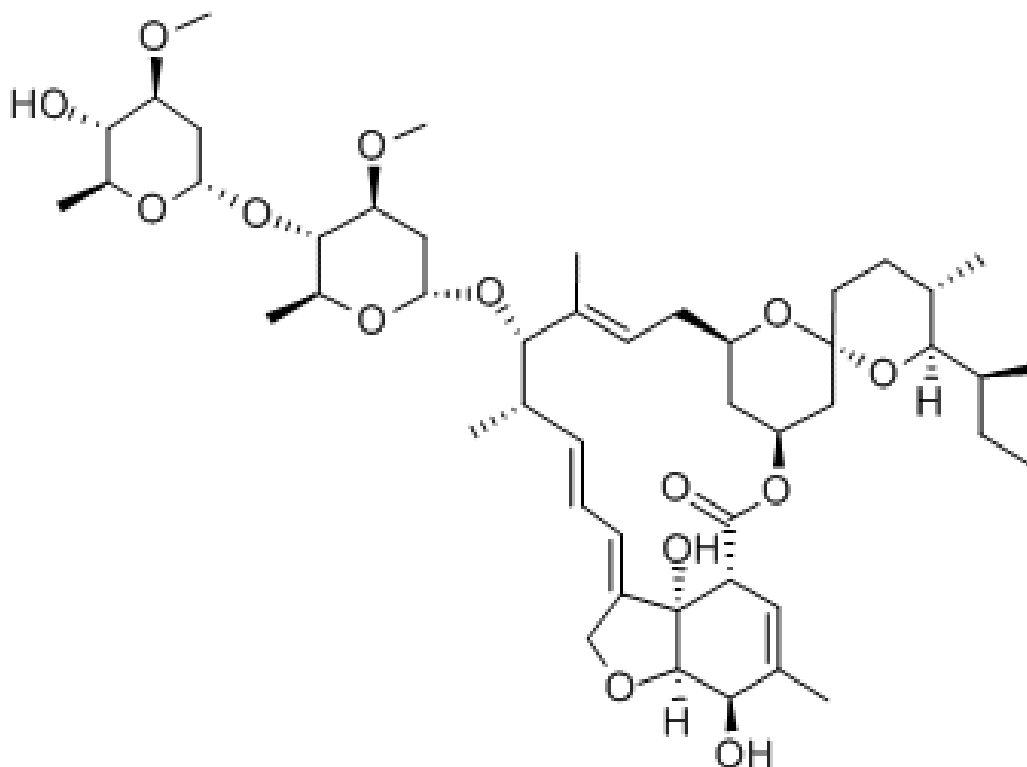
Ivermektin je polosyntetický makrocyclický lakton, který je produkován aktinomycetou *Streptomyces avermitilis*. Užívá se k léčbě onchocerkóz, filarióz, a askarióz. (11)

Jednorázová dávka pro dospělého člověka je 3 - 12mg dle tělesné váhy. Ivermektin se podává perorálně a nejvyšší koncentrace v plazmě je po 4 hodinách. Biologický poločas v plazmě je 12 hodin, vylučování probíhá stolicí zpravidla během 12 dnů. Podání léčiva se nedoporučuje u těhotných a kojících žen a u pacientů, kteří mají poškozenou hematoencefalickou bariéru. Není vhodné společné užití s jinými přípravky, které také zvyšují GABA aktivitu – barbituráty, benzodiazepiny, aj. (7)

Účinnost je založena na paralýze pomocí zvýšené intenzity vzruchu na GABA-ergních synapsích, což vede k odumření parazita. U savců je GABA neurotransmise pouze v centrálním nervovém systému, kam se ivermektin přes hematoencefalickou bariéru nedostane. Paralýzu člověka proto nezpůsobuje. (7)

Výskyt nežádoucích účinků je vzácný, mohou se objevit alergické reakce, horečka, průjem či bolest svalů. (7)

V České republice není registrován žádný léčivý přípravek obsahující ivermektin. (11)



Obrázek č. 11 Chemická struktura ivermektinu (14)

Levimazol

Levimazol je syntetický derivát imidazothiazolu a levotočivý izomer tetramizolu. Užívá se k léčbě škrkavek, vlasovek a měchovců.

Účinek je založen na působení levimazolu na neuromuskulární spoje helmintů, dále ovlivňuje embryogenezi a metabolismus. K absorpci dochází v trávicím ústrojí, maximální koncentrace v plazmě je za 2 hodiny a biologický poločas levimazolu je 4 hodiny. (11)

Aplikační formou jsou perorální tablety pro děti a dražé pro dospělé. Jednorázová dávka je 2,5 - 3,5mg/kg. Současné požívání alkoholu se nedoporučuje. (6)

Léčivé přípravky obsahující levimazol jsou Decaris Adults a Decaris Children. V lékových formách se levimazol vyskytuje ve formě hydrochloridu. (11)

Pyrantel pamoát

Pyrantel pamoát je derivát tetrahydropyrimidinu a je to širokospektré anthelmintikum. Užívá se k léčbě infekcí způsobených roupem dětským, škrkavkami a vlasovkou. Ke vstřebání dochází v trávicím traktu a maximální koncentrace v plazmě je za 1 - 3 hodiny. Téměř polovina se nevstřebá a je vyloučena v nezměněném stavu stolicí a močí. (7)

Účinek je založen na vyvolání depolarizační blokády nervosvalového přenosu a tím způsobené paralýze. Pyrantel působí pouze proti helmintům, kteří jsou ve střevě, ti kteří se pohybují ve tkáních, ohroženi nejsou. Mezi nežádoucí účinky patří nauzea, zvracení, průjem, závratě a slabost. (7)

Pyrvinium

Pyrvinium, chemicky 6-dimethylamino-2-(2-(2,5-dimethyl-1-fenyl-3-pyrolyl)vinyl)-1-methylchinoliniumchlorid, je červená krystalická látka, která se ve vodě téměř nerozpouští. Užívá se k léčbě enterobióz. (6)

K podání dochází jednorázově v dávce 5 mg/kg a je nutné dostatečné zapití vodou. Při léčbě je důležité léčit celou rodinu, či kolektiv, kde se parazit vyskytuje. Nežádoucí účinky, které se mohou objevit je alergická kožní reakce či problémy trávicího traktu. (11)

Léčivý přípravek obsahující pyrvinium je Pyrvinium, ve formě suspenze. (11)

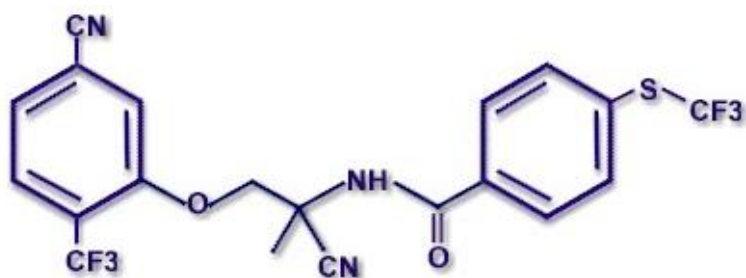


Obrázek č. 12 Léčivý přípravek Pyrvinium (18)

Amino-acetonitrilové deriváty (AADs)

Z důvodu rozšíření rezistence gastrointestinálních hlístic proti benzimidazolům a makrocyclickým laktonům bylo potřeba vyvinout nové přípravky, které budou mít jiný mechanismus účinku. Byla objevena nová skupina anthelmintik, aminoacetonitrilové deriváty, které jsou odvozeny od sloučeniny aminoacetonitrilu. (20)

Mechanismus účinku je založen na navázání na specifický receptor acetylcholinu. Tento receptor je přítomen pouze u hlístic a na jiné skupiny parazitů není účinek znám. AADs jsou savci dobře tolerované a toxicita je nízká. (20) Prvním používaným derivátem je monepantel (AAD 1566), který se užívá k léčbě ovcí. (21)



Obrázek č. 13 Chemická struktura monepantelu (22)

Rostlinná anthelmintika

Látky přírodního původu se k léčbě helmintóz využívaly již od pradávna. Rostlinná anthelmintika jsou ze skupin laktonů, fenolů, alkaloidů atd. V dnešní době však užití rostlinných přípravků není běžné a jsou nahrazeny méně toxickými a účinnějšími chemickými léčivy. (6)

Askardiol, terpenický endoperoxid je účinná látka ze silice merlíku vonného. Užívá se perorálně a působí na škrkavky, roupy a měchovce. Harmin je alkaloid z harmaly stepní a je užíván zejména proti škrkavkám v lidovém léčitelství. Kukurbitin z tykvových semen se užívá jako anticestodikum. Papain, enzym z papáji melounovité je bělavý prášek, který narušuje povrch stěvních hlístic a ty jsou poté zničeny účinkem trávicích tekutin. Jako proteolytický enzym

působí anticestodikum raigan získané z houby, která roste v bambusových porostech. Enzymové přípravky jsou netoxické. (6)

V lidovém léčení je k léčbě helmintóz využíván česnek setý a proti roupům pelyněk pravý, který je součástí čajových směsí. Proti roupům a škrkavkám se používá šťáva z mrkve obecné. (6)

Halogenované uhlovodíky

O účinnosti halogenovaných uhlovodíků se ví už více než 40 let. V medicíně se užívaly aromatické i alifatické halogenderiváty, pro účinnost je důležitý počet a umístění halogenů v molekule. Kvůli významné toxicitě se od jejich užívání ustoupilo. (6)

Mezi halogenované uhlovodíky patří trichlórmetan, který působí proti nematodózám. Hexachlórparaxylen působí proti jaterním trematodózám a způsobuje nežádoucí účinky jako bolest v oblasti jater či závratě. Dále hexachlóretan, jenž působí proti motolicím a tetrachlórmetan. (6)

Organofosfáty

Organofosfáty byly užívány jako zemědělské insekticidní prostředky. Našly však uplatnění i jako anthelmintika, která působí inhibiči cholinestrázy. Patří sem například trichlórfon ve formě bílých krystalů, jenž působí na močovou schistosomózu. Aplikační formou jsou perorální tablety, a ty se podávají 3x po dvou týdnech. (6)

PROBLEMATIKA REZISTENCE

Rezistence je stav, kdy helminti nereagují na podávaná anthelmintika a jsou vůči nim odolní. K jejímu vzniku vede používání stejných látek či léčiv se stejným mechanismem účinku. Část helmintů je usmrcena, ale část může přežít a vytvořit si odolnost vůči danému mechanismu. Další možností vzniku rezistence je nevhodné nebo nadměrné používání přípravků, ale také užití v nedostatečné dávce či užití léčiva prošlého.

Během posledních 20 let došlo k dramatickým změnám ve vývoji rezistence helmintů. První zmínka o helmintorezistenci je již z roku 1970. Postupem času se tímto problémem začalo zabývat více a více lékařů. (19)

Problém rezistence může být zakódován také v genech. Parazit, který se s přípravkem setká a toto setkání přežije, si může do svého genetického kódu rezistenci zakódovat. Potomci tohoto parazita jsou již geneticky vybaveni rezistencí, i přes to, že sami se s přípravkem nesečkali. K zakódování napomáhá podání nedostatečné dávky, proto je lepší podat dávku lehce vyšší než je dávka potřebná. (19)

K detekci rezistence slouží několik metod. Nejvíce citlivá je metoda PCR. Mezi další metody patří zkoumání povrchu vajíček či rozvoj larev. Rezistence je detekována, pokud je 10% populace rezistentní. (19)

ZÁVĚR

Ve své práci jsem se zaměřila především na přehled nejvýznamnějších anthelmintik a shrnula jejich účinnost a využití u lidí. Skupin i jednotlivých zástupců je mnoho, avšak neustálý vývoj a vznik nových léčiv bude nezbytný. A to zejména kvůli schopnosti helmintů být vůči nim rezistentní.

Vzhledem k tomu, že lidem se anthelmintika podávají až z důvodu léčby, může být přítomnost parazita přehlédnuta. Styk lidí s domácími zvířaty je běžný, může dojít ke snadnému přenosu a nevědomému nakažení člověka parazitem. Podle mého názoru je důležité i to, aby se lidé zamysleli nad tím, zda by se i oni neměli preventivně odčervovat.

POUŽITÁ LITERATURA

1. VOKURKA M., HUGO J. A KOLEKTIV: *Velký lékařský slovník*. 9. vydání, Praha, MAXDORF, 2009. ISBN 978-80-7345-202-5. Str. 62, 388.
2. Terapie - Multimediální тренаžér plánování ošetrovatelské péče [online]. (citováno 12.10.2015). Dostupné z: <http://ose.zshk.cz/vyuka/terapie.aspx?tid=172>
3. DUCHÁČEK L., LAMKA J.: *Veterinární vademecum pro farmaceuty*. Praha, KAROLINUM, 2014. ISBN 978-80-246-2792-2. Str. 18-28.
4. VOLF P., HORÁK P. A KOL.: *Paraziti a jejich biologie*. Praha, TRITON, 2007. ISBN 978-80-7387-008-9. Str. 138-227.
5. HORÁK P., SCHOLZ T.: *Biologie helmintů*. Praha, Karolinum, 1998. ISBN 382-153-98
6. JÍRA, J.: *Lékařská helmintologie: Helminthoparazitární nemoci*. Praha, Galén, 1998. ISBN 80-85824-82-5
7. KATZUNG BERTRAM G.: *Základní & klinická farmakologie*. H & H, 1994. ISBN 80-85787-35-0
8. Obecná struktura benzimidazolů. [online]. (citováno 6.4.2016). Dostupné z: [https://www.merckmillipore.com/waroot/medium/821956_Benzimidazole/821956_Benzimidazole-ALL\].jpg](https://www.merckmillipore.com/waroot/medium/821956_Benzimidazole/821956_Benzimidazole-ALL].jpg)
9. DANAHER M., DE RUYCK H., CROOKS S., DOWLING G., O'KEEFFE M.: *Review of methodology for determination of benzimidazole residues in biological matrices*. [online]. (citováno 8.4.2016). Dostupné z:

<http://www.sciencedirect.com.ezproxy.is.cuni.cz/science/article/pii/S1570023206006283>

10. HORTON J.: *Albendazole: review of anthelmintic efficacy and safety in humans*. Parasitology 2000, Cambridge University Press.
11. SUCHOPÁR, J.: *Remedia compendium*. Praha, Nakladatelství a vydavatelství Panax, 1996. ISBN 80-902126-1-1
12. Chemická struktura prazikvantelu. [online]. (citováno 13.4.2016). Dostupné z: <http://www.newdruginfo.com/pharmacopeia/usp28/v28230/uspnf/pub/images/v28230/g-693.gif>
13. Chemická struktura niklosamidu. [online]. (citováno 19.4.2016). Dostupné z: <http://www.fass.se/res/RootMedia/Formler/0578.gif>
14. Chemická struktura ivermektinu. [online]. (citováno 19.4.2016). Dostupné z: <http://www.chemicalbook.com/CAS/GIF/70288-86-7.gif>
15. Léčivý přípravek Vermox. [online]. (citováno 23.4.2016). Dostupné z: <http://images.dokteronline.com/images/products/dokteronline-vermox-1123-3-1435837503.jpg>
16. Léčivý přípravek Zentel. [online]. (citováno 23.4.2016). Dostupné z: <http://img.ec24h.pl/sarathaidirect/tmp/d/8/1/6/zentel-albendazol-400-mg-1-tabletki-8678.2000x2000.jpg>
17. Chemická struktura piperazinu. [online]. (citováno 23.4.2016). Dostupné z: <http://structuresearch.merck-chemicals.com/cgi-bin/getStructureImage.pl?owner=MDA&unit=CHEM&product=845120>

18. Léčivý přípravek Pyrvinium. [online]. (citováno 23.4.2016). Dostupné z:
<https://s-media-cache-ak0.pinimg.com/236x/89/84/9f/89849f9e9bf26b589d61eaf9c577638f.jpg>
19. GEERTS S. and GRYSEELS B.: *Anthelmintic resistance in human helminths: a review*. Tropical Medicine and International Health, Antwerp, Belgium, November 2001.
20. KAMINSKY R., DUCRAY P., JUNG M., CLOVER R., RUFENER L., BOUVIER J., WEBER S.S., WENGER A. WIELAND-BERGHAUSEN S., GOEBEL T., GAUVRY N., PAUTRAT F., SKRIPSKY T., FROELICH O., KOMOIN-OKA C., WESTUND B., SLUDER A. and MASER P.: *A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes*. Nature, March 2008
21. KAMINSKY R.: *Determination of effective dose rate for monepantel AAD 1566) against adult gastro-intestinal nematodes in sheep*. [online]. (citováno 24.4.2016). Dostupné z:
<http://www.sciencedirect.com.ezproxy.is.cuni.cz/science/article/pii/S0020751908003792>
22. Chemická struktura monepantelu. [online]. (citováno 24.4.2016). Dostupné z:
http://parasitipedia.net/images/stories/endo_prod/Actives/Monepantel.jpg