

# Obsah

Predhovor (V. Krčméry) . . . . .	13
1 Úvod (J. Haľko) . . . . .	17
2 Protinádorové antibiotiká a chemoterapeutiká (J. Haľko) . . . . .	20
2.1 Prognóza vývoja svetového trhu farmaceutických produktov do roku 2000 podľa hlavných terapeutických skupín . . . . .	25
3 História protinádorovej terapie antibiotikami a chemoterapeutikami (J. Haľko) . . . . .	27
4 Klasifikácia látok účinných proti maligným nádorom (J. Haľko) . . . . .	34
<b>PROTINÁDOROVÉ LÁTKY PRÍRODNÉHO PÔVODU</b>	
5 Protinádorové antibiotiká (J. Haľko) . . . . .	39
5.1 Protinádorové antibiotiká antracyklínového radu . . . . .	40
5.1.1 Daunorubicín . . . . .	43
5.1.2 Doxorubicín . . . . .	44
5.1.3 4'-epidoxorubicínhydrochlorid . . . . .	47
5.1.4 4-demetoxydaunorubicín . . . . .	48
5.1.5 Mitoxantrón . . . . .	49
5.1.6 Karminomycín . . . . .	51
6 Iné antibiotiká s protinádorovým účinkom (J. Haľko) . . . . .	56
6.1 Aktinomycín D . . . . .	57
6.2 Bleomycín a peplomycín . . . . .	58
6.2.1 Bleomycín . . . . .	58
6.2.2 Peplomycín . . . . .	61
6.3 Mitomycín C . . . . .	63
6.4 Bruneomycín, rufochromomycín, streptonigrín . . . . .	65
6.5 Olivomycín, chromomycín A 3, mitramycín . . . . .	67



7	Alkaloidy (J. Haľko)	73
7.1	Vinkristín	75
7.2	Vinblastín	77
7.3	Vindezín	79
8	Deriváty podofylotoxínu	82
8.1	Tenipozid	83
8.2	Etopozid	84
9	Enzýmy (J. Haľko)	91
9.1	L-asparagináza	91
10	Hormóny a antihormóny (J. Haľko)	95
10.1	Estrogény	97
10.1.1	Estradiol	98
10.1.2	Etinylestradiol	99
10.1.3	Dietylstilbestrol	100
10.2	Antiestrogény	100
10.2.1	Nafoxydín	101
10.2.2	Tamoxifén	102
10.3	Androgény	102
10.3.1	Testosterónpropionát	103
10.3.2	Testosterón	104
10.3.3	Fluoroxymesterón	105
10.4	Antiandrogény	105
10.4.1	Cyprosterónacetát	106
10.5	Inhibítory aromatáz — aminoglutetimid	106
10.5.1	Aminoglutetimid	106
10.6	Gestagény	111
10.6.1	Hydroxyprogesterónkaproát	112
10.6.2	Progesterón	112
10.6.3	Medroxyprogesterónacetát	114
10.6.4	Megestrolacetát	114
10.7	Kortikosteroidy	115
10.7.1	Prednizón	116
10.7.2	Kortizón	117

PROTINÁDOROVÉ LÁTKY SYNTETICKÉHO PÔVODU 121

11	Alkylačné látky (J. Haľko)	123
11.1	Trichlormetin	124
11.2	Cyklofosfamid	126



11.3	Ifosfamid . . . . .	129
11.4	Melfalán . . . . .	131
11.5	Chlorambucil . . . . .	134
11.6	Busulfán . . . . .	136
11.7	Tiotepa . . . . .	139
11.8	Dakarbazín — DTIC . . . . .	140
11.9	Hexametylmelamín . . . . .	142
12	Antimetaboly (J. Haľko) . . . . .	144
12.1	Metotrexát . . . . .	145
12.2	6-merkaptopurín . . . . .	149
12.3	6-tioguanín . . . . .	151
12.4	5-azacytidín . . . . .	154
12.5	5-fluóruuracil . . . . .	155
12.6	Ftorafur . . . . .	159
12.7	Cytozínarabinozid . . . . .	161
12.8	Hydroxyurea . . . . .	163
12.9	Dibrómmanitol . . . . .	164
12.10	Dibrómdulcitol . . . . .	165
13	Deriváty nitróourey (J. Haľko) . . . . .	171
13.1	Carmustin . . . . .	183
13.2	Lomustin . . . . .	185
13.3	Semustin . . . . .	187
13.4	Streptozotocín . . . . .	189
13.5	Komerčné menej dostupné preparáty derivátov nitróourey . . . . .	191
13.6	Registrované prípravky v ĆSSR zo skupiny derivátov nitróourey . . . . .	192
14	Deriváty platiny (J. Haľko) . . . . .	196
14.1	<i>Cis</i> -diaminodichloroplatinum — CDDP . . . . .	197
14.2	Stručná preklinická charakteristika potencionálnych platinových cyto- statík 2. generácie . . . . .	198
14.2.1	Stručná charakteristika vybraných platinových cytostatík CHIP . . . . .	199
14.2.2	Pt-CBDCA . . . . .	200
14.2.3	Komplexy 1,2-diaminocyklohexánu . . . . .	200
14.2.4	PHM . . . . .	201
14.2.5	DACH-TMA . . . . .	201
14.2.6	SHP . . . . .	202
14.2.7	DACH-Pt-citráto a PHIC-DACH-Pt-izocitráto . . . . .	203
14.2.8	Oxoplatina . . . . .	203
14.2.9	TNO-6 . . . . .	204
14.2.10	DACH-monochlór (D-glukuronáto)-platnatý komplex . . . . .	204



15	Iné látky s protinádorovým účinkom (J. Haľko) . . . . .	207
15.1	Prokarbazín . . . . .	207
15.2	Elipticín . . . . .	209
15.3	Neokarcinostatín . . . . .	209
16	Princípy racionálneho používania protinádorových látok (J. Haľko)	212
16.1	Farmakokinetické interakcie najčastejšie používaných protinádorových liekov . . . . .	213
16.2	Farmakokinetické vlastnosti cytostatík . . . . .	214
16.3	Skratky najčastejšie používaných kombinácií cytostatík v polychemoterapii malígnych nádorov . . . . .	216
17	Rezistencia nádorových buniek na protinádorové antibiotiká a chemoterapeutiká (J. Haľko) . . . . .	220
18	Tendencie vývoja nových protinádorových antibiotík a ich derivátov (V. Krčméry) . . . . .	224
19	Memorandum WHO: Základné chemoterapeutiká na chemoterapiu nádorov (V. Krčméry) . . . . .	234
19.1	Všeobecné princípy terapie nádorového ochorenia . . . . .	234
19.2	Zoznam základných chemoterapeutík . . . . .	237
19.3	Kategórie nádorov . . . . .	238
20	Perspektívy biologickej terapie a imunoterapie nádorov (V. Krčméry)	241
21	Protinádorové látky z morských živočíchov a z alkaloidov . . . . .	247
21.1	Novšie alkaloidy s protinádorovým účinkom . . . . .	252
22	Novšie protivírusové chemoterapeutiká a imunomodulátory (V. Krčméry) . . . . .	259
22.1	Chemoterapeutiká proti vírusom herpes simplex (HSV), varicella zoster (VZV), cytomegalovírusu (CMV) a vírusu Epstein—Barr (EBV) . . . . .	261
22.1.1	Chemoterapeutiká proti rhinovírusom . . . . .	265
22.2	Protivírusové chemoterapeutiká použiteľné pri AIDS . . . . .	267
22.2.1	Replikatívny cyklus HIV ako cieľové miesto účinku špecifických chemoterapeutík proti HIV . . . . .	267
22.2.2	Sulfátované polysacharidy ako potenciálne chemoterapeutiká proti AIDS . . . . .	274
22.3	Interferóny (IFN) v liečbe vírusových infekcií . . . . .	277
23	Protibakteriálne antibiotiká a chemoterapeutiká (V. Krčméry) . . . . .	282
23.1	Úvod . . . . .	282
23.2	Základné pojmy používané v protibakteriálnej terapii . . . . .	285
23.3	Rozdelenie a klasifikácia najvýznamnejších antibiotík a chemoterapeutík . . . . .	286



23.3.1	$\beta$ -laktámové antibiotiká . . . . .	297
23.3.1.1	Klasifikácia $\beta$ -laktámových antibiotík . . . . .	299
23.3.2	Aminoglykozidové a aminocyklitolové antibiotiká . . . . .	302
24	Penámy — penicilíny (V. Krčméry) . . . . .	309
24.1	Úvod . . . . .	309
24.2	Základné (klasické) penicilíny . . . . .	312
24.3	Penicilíny odolné proti stafylokokovej $\beta$ -laktamáze . . . . .	315
24.4	Širokospektrové penicilíny . . . . .	317
24.4.1	Aminopenicilíny . . . . .	317
24.4.2	Karboxypenicilíny . . . . .	320
24.4.3	Acylureidopenicilíny . . . . .	322
24.4.4	Penicilíny stabilné na $\beta$ -laktamázy enterobakteriaceí . . . . .	326
24.4.5	Amidínopenicilíny . . . . .	330
24.5	Hodnotenie súčasného postavenia penicilínov . . . . .	331
25	Cefémy. Cefalosporíny a cefamycíny (V. Krčméry) . . . . .	335
25.1	Úvod . . . . .	335
25.2	Základné cefalosporíny . . . . .	342
25.3	Cefalosporíny 1. generácie . . . . .	344
25.3.1	Parenterálne používané cefalosporíny . . . . .	344
25.3.2	Perorálne používané cefalosporíny . . . . .	345
25.4	Cefalosporíny 2. generácie . . . . .	350
25.4.1	Metoxyiminocefalosporíny . . . . .	350
25.4.2	Tiatetrazolové cefalosporíny . . . . .	354
25.5	Cefalosporíny 3. generácie . . . . .	360
25.5.1	Cefamycíny 3. generácie . . . . .	360
25.5.2	7-aminotiazolylmetoxyiminocefalosporíny . . . . .	363
26	Biochemické štúdie molekúl cefalosporínových antibiotík (V. Krčméry) . . . . .	371
26.1	Štruktúrne štúdie 7-metoxyiminoaminotiazolových cefalosporínov 3. generácie . . . . .	371
26.2	Štruktúra acylujúceho bočného reťazca pripojeného k aminoskupine, nadviazanej na C 7 v cefotaxíme . . . . .	376
26.3	Vzájomné premeny $\beta$ -laktámov. Biosyntéza a molekulové vlastnosti cefalosporínov . . . . .	380
26.3.1	Metódy syntetickej prípravy aminotiazolylcefalosporínov . . . . .	388
26.4	Súhrn poznatkov o štruktúre penicilínov a cefalosporínov . . . . .	391
26.4.1	Substitúcie na molekule cefalosporínov 3. generácie . . . . .	394
26.4.2	Metoxyiminosubstituent s aminotiazolom . . . . .	397
26.5	Zlepšené molekuly varianty cefalosporínov 3. generácie — 7-aminotiazolylmetoxyiminocefalosporínov . . . . .	398



26.6	Cefalosporíny 4. generácie. Ďalší vývoj štruktúry 7-aminotiazolyloxyiminocefalosporínov. . . . .	402
26.7	Hodnotenie cefalosporínových antibiotík . . . . .	404
27	Nové, netradičné $\beta$ -laktámy (V. Krčméry) . . . . .	408
27.1	Monobaktámy . . . . .	408
27.1.1	Molekulové vlastnosti monobaktámov. Prirodzené a syntetické monobaktámy . . . . .	408
27.1.2	Väzba monobaktámov na PBP . . . . .	417
27.1.3	Vzájomné vzťahy monobaktámov a $\beta$ -laktamázy ( <i>bla</i> ) . . . . .	421
27.2	Penémy a karbapenémy . . . . .	425
27.2.1	Tienamycín a formimidoyltienamycín . . . . .	425
27.3	Inhibitory $\beta$ -laktamáz . . . . .	431
27.3.1	Klavulanát, sulbaktám, halopenicilány . . . . .	431
28	Mechanizmy účinku $\beta$ -laktámových antibiotík a mechanizmus rezistencie (V. Krčméry) . . . . .	435
28.1	Proteíny viažúce penicilín (PBP) . . . . .	435
28.2	Mechanizmy rezistencie na $\beta$ -laktámové antibiotiká. $\beta$ -laktamázy, ich deštruktívny účinok a klasifikácia . . . . .	437
28.2.1	Klasifikácia $\beta$ -laktamáz . . . . .	439
28.3	Mechanizmy deštruktívneho pôsobenia $\beta$ -laktamáz na penicilíny a cefalosporíny . . . . .	445
28.4	Nehydrolytické mechanizmy rezistencie na $\beta$ -laktámové antibiotiká. Vyčytávanie $\beta$ -laktámov . . . . .	450
29	Aminoglykozidové a aminocyklitolové (aminosacharidové) antibiotiká (V. Krčméry) . . . . .	455
29.1	Štruktúra aminoglykozidových antibiotík . . . . .	455
29.2	Mechanizmy účinku aminoglykozidových antibiotík . . . . .	460
29.3	Vzťahy medzi štruktúrou aminoglykozidov a ich antibakteriálnym účinkom . . . . .	464
29.3.1	Prehľad vzťahu štruktúry aminoglykozidových antibiotík a ich antibiotickej aktivity . . . . .	468
29.4	Prenosná rezistencia na aminoglykozidy. Enzýmy baktérií inaktivujúce aminoglykozidové antibiotiká . . . . .	469
29.5	Regulárne a alternatívne enzýmové inaktívácie aminoglykozidov . . . . .	474
29.5.1	Butyrozín, amikacín a netilmycín . . . . .	475
29.6	Identifikácia enzýmov inaktivujúcich aminoglykozidy na základe citlivosti baktérií na špecifické molekulové formy týchto antibiotík . . . . .	478
30	Antibiotiká syntetizované z acetátových alebo propionátových prekursorov (V. Krčméry) . . . . .	484



30.1	Makrolidové antibiotiká . . . . .	485
30.2	Linkozamínové antibiotiká . . . . .	494
30.3	Tetracyklínové antibiotiká . . . . .	497
30.3.1	Chemická štruktúra, mechanizmy účinku a mechanizmy rezistencie tetracyklínov . . . . .	498
30.3.2	Molekulové osobitosti štruktúry jednotlivých tetracyklínových antibiotík používaných v klinickej praxi . . . . .	500
30.4	Chloramfenikol . . . . .	502
31	Antibiotiká so špecifickým a relatívne obmedzeným použitím (V. Krčméry) . . . . .	507
31.1	Vankomycín ( <i>obr. 31.1</i> ) . . . . .	507
31.2	Fosfomycín . . . . .	509
31.3	Kyselina fuzidová (fuzidín) . . . . .	510
31.4	Rifampicíny . . . . .	511
32	Základné klinicky používané chemoterapeutiká (V. Krčméry) . . . . .	514
32.1	Sulfonamidy . . . . .	514
32.1.1	Sulfonamidy s normálnym polčasom vylučovania (2 až 4 h) . . . . .	518
32.1.2	Sulfonamidy so stredným polčasom vylučovania (10 až 16 h) . . . . .	518
32.1.3	Sulfonamidy s predĺženým polčasom vylučovania (24 až 48 h) . . . . .	518
32.1.4	Sulfonamidy s veľmi dlhým polčasom vylučovania (až 60 h) . . . . .	519
32.2	Trimetoprim, jeho deriváty a jeho kombinácie so sulfonamidmi (kortimoxazol) . . . . .	520
32.3	Inhibítory gyrázy DNA — nové chinolónové chemoterapeutiká . . . . .	521
32.3.1	Chemické štruktúry inhibítorov gyrázy DNA . . . . .	521
32.3.2	Vývoj a porovnanie štruktúr inhibítorov gyrázy DNA . . . . .	526
32.3.3	Nové chinolóny — skupina norfloxacinu . . . . .	528
32.3.4	Mechanizmus antibakteriálneho pôsobenia a rezistencie . . . . .	531
32.3.5	Možnosti liečebného použitia 4-chinolónov . . . . .	534
33	Prehľad protiparazitárnych chemoterapeutík (V. Krčméry ml.) . . . . .	543
33.1	Antiprotozoárne chemoterapeutiká . . . . .	543
33.1.1	Deriváty pyridínu . . . . .	543
33.1.1.1	Deriváty benzpyridínu (chinolínu) . . . . .	543
33.1.1.2	Deriváty aminochinolínov (chlorochinu) . . . . .	547
33.1.1.3	Benzoderiváty chinolínu . . . . .	549
33.1.1.4	Chinín . . . . .	550
33.1.1.5	Dichinolíny . . . . .	550
33.1.2	Deriváty acyklických a aromatických aminov . . . . .	551
33.1.3	Deriváty furazolu a tiazolu . . . . .	553
33.1.3.1	Deriváty furalu a furazolu . . . . .	553
33.1.3.2	Deriváty tiazolu . . . . .	553





33.1.4	Deriváty pyrimidínu . . . . .	554
33.1.5	Deriváty imidazolu (nitroimidazolu) . . . . .	555
33.1.5.1	Nitroimidazoly 1. generácie . . . . .	555
33.1.5.2	Nitroimidazoly 2. generácie . . . . .	557
33.1.5.3	Nitroimidazoly 3. generácie . . . . .	558
33.1.6	Antiprotozoárne pôsobiace antibiotiká a sulfonamidy . . . . .	558
33.1.6.1	Antiprotozoárne pôsobiace antibiotiká . . . . .	558
33.1.6.2	Antiprotozoárne pôsobiace sulfonamidy . . . . .	559
33.1.7	Organické zlúčeniny antimónu a arzénu . . . . .	560
33.1.7.1	Organické zlúčeniny arzénu . . . . .	562
33.2	Antihelmintiká . . . . .	563
33.2.1	Deriváty fenolu . . . . .	563
33.2.2	Deriváty benzimidazolu . . . . .	566
33.2.2.1	Benzimidazoly 1. generácie . . . . .	566
33.2.2.2	Benzimidazoly 2. generácie . . . . .	567
33.2.3	Deriváty pyrazínu . . . . .	567
33.3	Antiektoparazitiká . . . . .	569
Register	. . . . .	571

