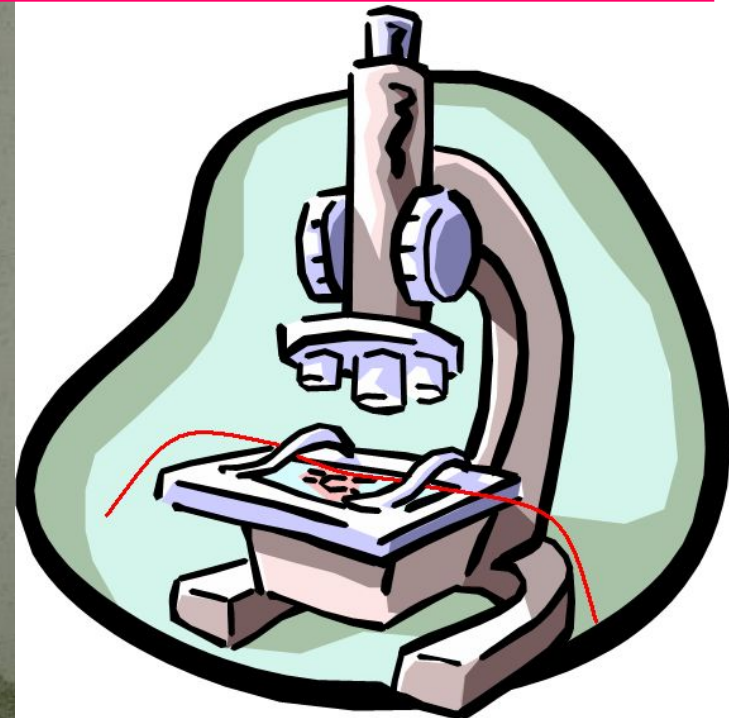


Лекция

# Противопротозойные, противоглистные лекарственные препараты



# Противопротозойные

**средства** – это ЛС, подавляющие жизнедеятельность простейших и применяемые при лечении протозойных инфекций (> 1000 видов): лямблиоз, трихомоноз, токсоплазмоз, амебиаз, балантидиаз, малярия, лейшманиоз и др.

# Противомалярийные средства —

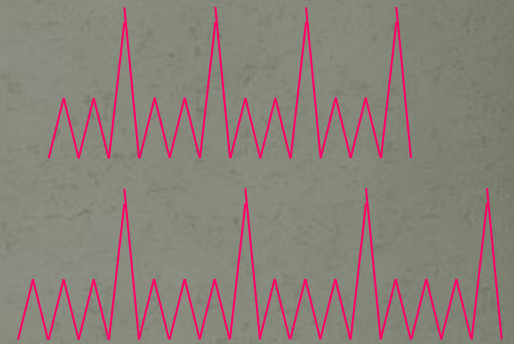
химиотерапевтические ЛС, применяемые для лечения и химиопрофилактики малярии.

Возбудители малярии - плазмодии:

- трехдневной - *P. vivax* и *P. ovale*,

- тропической - *P. falciparum*,

- четырехдневной - *P. malariae*.



Малярийный плазмодий проходит два цикла развития: бесполой - шизогония (в организме человека) и половой - спорогония (в теле комара).



В соответствии с рекомендациями ВОЗ различают:

1. Средства для купирования клинических признаков малярии (лихорадки).
2. Средства для радикального лечения малярии.
3. Средства для личной химиопрофилактики - радикальные (каузальные) и клинические (паллиативные).
4. Средства для общественной профилактики.
5. Средства для межсезонной профилактики.

# Противомалярийные средства:

1. **Шизотропные** (шизонтоцидные) ЛС - на бесполое формы:

А. **Гематошизотропные** (кровяные шизонтоциды, протозоацидные) активны в отношении бесполой эритроцитных форм - прекращают их развитие в эритроцитах или препятствуют ему (купируют клинику).

Б. **Гистошизотропные** (тканевые, или внеэритроцитарные шизонтоциды) – действуют на ранние презэритроцитные формы (в печени), и на формы, которые сохраняются в организме вне эритроцитов в латентном состоянии на протяжении периода, предшествующего отдаленным проявлениям малярии, вызываемой *Pf. vivax* и *Pf. Ovale* (болезнь Брилля).

2. **Гамотропные** ЛС - на половые формы в период их развития в крови зараженного человека:

А. **Гамонтоцидные** - вызывают гибель половых форм

Б. **Гамостатические** – повреждают половые формы плазмодия.



**Хинин** - для всех форм *P.falciparum*, включая резистентные к хлорохину, кроме умеренно устойчивых штаммов в Юго-Вост. Азии)

**Механизм действия** - обладает неспецифическим токсическим действием на эритроцитарные формы плазмодиев

**Тип действия** - шизонтоцидный

**Показание** – **лечение тропической М.**

Препарат 1-го ряда при полирезистентной (к хлорохину, пириметамину/сульфадоксину и мефлохину), и «завозной» М.

**Побочное действие** - шум в ушах, тошнота, рвота, бессоница, маточные кровотечения.

**При передозировке** («цинхонизм») - головная боль и другие нарушения со стороны ЦНС, коллаптоидные реакции.

**У лиц с недостаточностью глюкозо-6-ФДГ** - гемоглобинурийная лихорадка.

# Хлорохин (Chloroquine, Делагил, Хингамин)

**+иммунодепрессивный, противовоспалительный и антиаритмический эффекты – наиболее широко применяемый для лечения и профилактики.**

Эффективен в отношении всех форм *P.vivax* и *P.malariae*, эритроцитарных форм большинства штаммов *P.falciparum* (сейчас – часто резистентность), тканевых форм дизентерийной амебы.

**Механизм действия** - подавляет синтез ДНК и РНК в шизонтах

**Тип действия** - шизонтоцидный.

## **Фармакокинетика:**

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. С max в крови через 2-6 ч.

Постоянный уровень в плазме - через 7 дней после начала приема.

Легко проникает через ГЭБ и плаценту.

**В 100-300 раз сильнее накапливается в эритроцитах с плазмодиями**

Выделяется почками (медленно, на 50% в неизмененном виде).

Подкисление мочи ускоряет выведение, подщелачивание - снижает.

T<sub>1/2</sub> - 30-60 суток.



## Показания для хлорохина - индивидуальная профилактика и

лечение всех видов малярии, внекишечного амебиаза, в составе комбинированной терапии при хронической и подострой формах СКВ, склеродермии, ревматоидном артрите, поздней кожной порфирии, экстрасистолия, пароксизмальная форма мерцательной аритмии.

Ограничения к применению: дефицит глюкозо-6-ФДГ, ретинопатия, эпилепсия, хронический алкоголизм.

Противопоказания: *P. vivax* в Новой Гвинее, Индонезии, Мьянме (Бирме), Вануату. *P. falciparum* – в Африке. Гиперчувствительность, нарушения функции печени и почек, выраженные поражения сердечной мышцы (с нарушением ритма), болезни крови, нервной системы, псориаз, порфиринурия, заболевания сетчатки и роговицы глаза, беременность.

Побочное действие: чаще - со стороны ЖКТ (снижение аппетита, боль в животе) + головная боль, головокружение, расстройства сна.

При длительном назначении - помутнение роговицы, нарушение зрения, поседение волос, дерматиты, фотосенсибилизация.

Редко - поражения миокарда и мышц, снижение АД, психозы, судорожные припадки, лейкопения, тромбоцитопения.



# **Гидроксихлорохин** Hydroxychloroquine, Плаквенил

В отличие от хлорохина - не оказывает гамонтоцидного действия на *P. falciparum*. (возбудитель тропической м.).

## Фармакодинамика:

Нарушает редупликацию ДНК, синтез РНК и утилизацию гемоглобина эритроцитарными формами плазмодия.

## Фармакокинетика:

После приема внутрь быстро и полностью всасывается.

$C_{max}$  достигается через 1-2 часа.

Накапливается в тканях с высоким уровнем анаболизма: печень, почки, легкие, селезенка (в этих органах концентрация превышает плазменную в 200-700 раз), ЦНС, эритроцитах, лейкоцитах и тканях, богатых меланином.

Проходит через плацентарный барьер.

Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов.

$T_{1/2}$  - 120 ч. Экскретируется преимущественно почками (до 25% в неизмененном виде) и с фекалиями (менее 10%).

**Показания:** малярия, РА, СКВ, БА, синдром Шегрена.

**Противопоказания:** гиперчувствительность, поражение печени, почек, костного мозга, ЦНС и сердца, патология сетчатки, психоз, порфирия, беременность, кормление грудью (на время лечения прекращают), детский возраст (исключается длительная терапия).

**Побочное действие:** эмоциональная лабильность, головная боль, нистагм, судороги, отек роговицы, диспигментация сетчатки, атрофия зрительного нерва, уменьшение проводимости и сократимости миокарда, нарушение нейромышечной проводимости, понижение массы тела, алопеция, диспепсия, апластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия (у пациентов с дефицитом глюкозо-6-ФДГ), дерматиты.



**Пириметамин** Pyrimethamine, Дараприм, Хлоридин -

Ингибирует дигидрофолатредуктазу, нарушает образование тетрагидрофолиевой кислоты и останавливает катализируемые процессы (перенос одноуглеродистых фрагментов).

**Эффективен в отношении токсоплазм, лейшманий, малярийных плазмодий (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*).**

Влияет на бесполое эритроцитарные, тканевые презритроцитарные формы и повреждает гамонты всех видов плазмодия, блокирует спорогонию в организме комара и препятствует циклическому распространению малярии; устойчивость плазмодий к пириметамину развивается быстро.

**Фармакокинетика:**

Прием внутрь, Стах - через 2-7 ч.

Длительно циркулирует в крови (в течение 1 нед после однократного применения).

Накапливается в почках, печени, селезенке.  $T_{1/2}$  - 92 ч.

Выводится почками, частично в виде метаболитов.

Небольшое количество экскретируется с грудным молоком.

## **Показания:**

малярия (лечение и профилактика)

токсоплазмоз.

## **Противопоказания:**

гиперчувствительность

заболевания кроветворных органов и почек

I триместр беременности

кормление грудью (на время лечения исключено)

грудной возраст (до 2 мес).

## **Побочное действие:**

- при дозе 75 мг и выше - нарушения сердечного ритма, гематурия,
- в более высоких дозах - циркуляторный коллапс, изъязвления в полости рта, мегалобластная анемия, лейкопения, атрофический глоссит, у новорожденных с врожденным токсоплазмозом - гиперфенилаланинемия, при длительном лечении токсоплазмоза - риск развития опухолей.

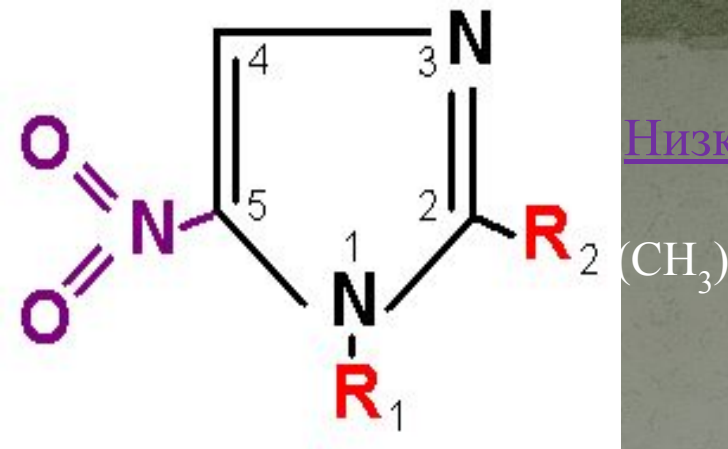


# Противоамебные препараты



J01XD03

Низкомолекулярные 5-нитро-имидазолы



## ПРЕПАРАТЫ

Метронидазол (60-е гг.)

Тинидазол

Секнидазол

Орнидазол (90-е гг.)

Ниморазол

Панидазол,

Ронидазол

R<sub>1</sub>

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>

CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>Cl

T<sub>1/2</sub>

7

11,5

20

13

Биодоступность 90 %,  
проникновение в  
ткани, жидкости и  
внутри клеток – 70-94%  
от уровня в крови.

T<sub>C max</sub> = 2 часа.

Связь с белками – 15%

Выведение  
метаболитов:

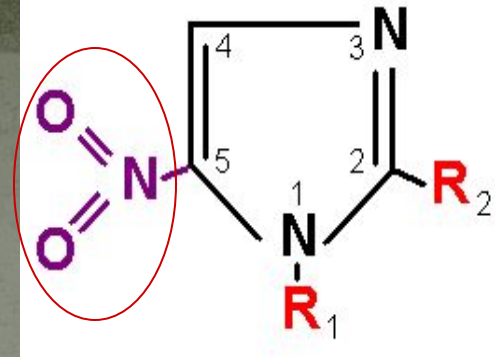
Почки – 65 %

Желчь – 22 %

Атом галогена в молекуле орнидазола обеспечивает ему высокую биодоступность, способность проникать внутрь клеток и преодолевать микробную резистентность.



# МЕХАНИЗМ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИМИДАЗОЛОВ



Восстановление нитрогруппы микробными  
нитроредуктазами в анаэробных условиях

- Синтез свободных радикалов, повреждающих ДНК
- Нарушение репликации и транскрипции ДНК →
- Угнетение синтеза белка и деградация микробной ДНК
- Нарушение клеточного дыхания

# Орнидазол

## Спектр активности:

### Простейшие

**Трихомонады** (*Trichomonas vaginalis*),

**Лямблии** (*Lamblia intestinalis*, *Giardia lamblia*),

**Амебы** (*E.histolytica*), **Лейшмании** (*Leishmania* spp.).

### Облигатные и факультативные анаэробы

(Грам «+», Грам «-», микроаэрофилы)

**Бактероиды** (включая *Bacteroides fragilis*),

**Клостридии** (включая *Clostridium difficile*),

**Фузобактерии, Эубактерии, Пептострептококки,**

**Пептококки** (*P.niger*), **Гарднереллы** (*G.vaginalis*).

Не влияет на: **аэробные бактерии, микобактерии, грибы, вирусы и прионы**



# Показания к назначению

Трихомоноз, бак.вагиноз, неспецифический уретрит, лямблиоз, балантидиаз, амебиаз.

Периоперационная профилактика при интраабдоминальных вмешательствах.

Анаэробные или смешанные аэробно-анаэробные инфекции различной локализации: брюшная полость; малый таз; кожа; мягкие ткани; кости и суставы; нижние дыхательные пути; полость рта; ЦНС и др.

# Отличия Орнидазола от Метронидазола

**Эффективность при трихомониазе - 93 - 100%**  
(у метронидазола – 73 - 95 %)

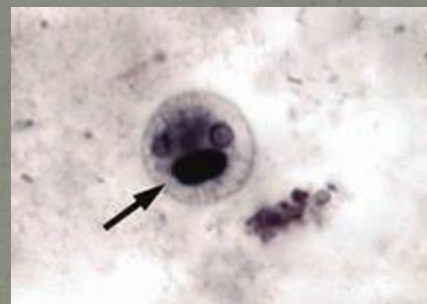
**Безопасность:** лучшая переносимость.  
У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью не нужна коррекция дозы.  
Не увеличивает интервал Q-T, не аритмогенен.  
Нет сульфирамоподобных реакций на алкоголь.

**Удобство применения:**  
Более короткий курс лечения  
(не 7 дней, а 5 дней).



# ХИНИОФОН

- Механизм действия - подавляет окислительное фосфорилирование.
- Тип действия - амебоцидный
- Особенности фармакокинетики - плохо всасывается из кишечника.
- Нежелательные побочные действия:
  - 1) диарея
  - 2) неврит зрительного нерва



# ТЕТРАЦИКЛИНЫ



Наряду с подавлением бактерий оказывают подавляющее действие и на амёбы. Действие тетрациклинов на амёбы является непрямым - поскольку *Entamoeba histolytica* является анаэробом, её существование в кишечнике зависит от бактерий, поглощающих кислород. Подавление этих бактерий под действием тетрациклина вторично увеличивает содержание кислорода в кишечнике, что губительно для *Entamoeba histolytica*.



# ЭМЕТИНА ГИДРОХЛОРИД

Алкалоид ипекакуаны.

- Механизм действия:

- 1) повреждение ядер, повреждение цитоплазматической мембраны
- 2) подавление биосинтеза белка на рибосомах

- Тип действия - амебоцидный

- Особенности применения - вводят только парентерально (внутримышечно), т.к. из-за раздражающего действия на слизистую оболочку желудка может вызвать рвоту.

- Показания - все формы амебиаза, кроме ситуаций, связанных с вегетированием амеб в просвете кишечника (при такой локализации амеб эметин неэффективен).

- Нежелательные побочные действия:

- 1) диспепсия
- 2) аритмия, тахикардия, гипотония, кардиалгия
- 3) нейротоксичность (тремор, мышечная слабость, невралгия)

- Противопоказания:

- 1) органическая патология сердца
- 2) органическая патология почек

# ПРОТИВОЛЯМБЛИОЗНЫЕ СРЕДСТВА

## АКРИХИН

- Механизм действия - подобен механизму действия хингамина
- Спектр действия - помимо противоямблиозного действия обладает противолейшманиозным действием, а также оказывает влияние на некоторые гельминты (на ленточные черви).
- Нежелательные побочные действия:
  - 1) желтое окрашивание кожи
  - 2) возбуждение ЦНС



# ПРОТИВОЛЕЙШМАНИОЗНЫЕ СРЕДСТВА

## СОЛЮСУРЬМИН

- Механизм действия - активным компонентом является 5-валентная сурьма, которая взаимодействует с сульфгидрильными группами тиоловых ферментов лейшманий.
- Тип действия - лейшманиостатическое
- Показания - висцеральный лейшманиоз
- Нежелательные побочные действия - диспепсия

# Противогельминтные

**ЛС** – средства, парализующие нервно-мышечную систему или подавляющие метаболизм паразитирующих в организме человека червей (гельминтов, известно > 250 видов).

Наиболее известные гельминтозы человека (**инвазии**): **аскаридоз, энтеробиоз, тениоз, фасциолез.**



# Противоглистные средства

(по механизму действия):

1. Клеточные яды: четыреххлористый этилен.
2. Нарушающие функцию нервно-мышечного аппарата у нематод: пирантела памоат, пиперазин, дитразин, левамизол, нафтомон.
3. Парализующие нервно-мышечную систему преимущественно у плоских червей (цестод) и разрушающие их покровные ткани: фенасал, битиопол.
4. Тормозящие энергетические процессы гельминтов - аминоакрихин, пирвиния памоат, левамизол, мебендазол.

# ПРОТИВОНЕМАТОДОЗНЫЕ СРЕДСТВА

## Кишечная локализация





# ЛЕВАМИЗОЛ

- Механизм действия:

- 1) подавляет активность фумаратредуктазы, вызывает энергодефицит гельминтов
- 2) нарушает процессы деполяризации мышечных клеток, вызывает развитие нервно-мышечного блока у гельминтов - что нарушает их способность удерживаться в кишечнике и приводит к их выведению из кишечника.

- Показания:

- 1) аскаридоз (оказывает выраженный эффект при этом гельминтозе)
- 2) энтеробиоз (гельминтоз, вызванный острицами)
- 3) некоторые внекишечные гельминтозы (филяриотоз - относительно низкая эффективность)



# ПИПЕРАЗИНА АДИПИНАТ

- Механизм действия - оказывает парализующее действие на гельминтов, в остальном так же как левамизол (усиленное выделение гельминтов из кишечника)
- Показания:
  - 1) аскаридоз
  - 2) энтеробиоз (оказывает наиболее выраженный эффект)



# НАФТАМОН

- Механизм действия - вызывает стойкую контрактуру мышц гельминтов, в остальном также как левамизол и пиперазина адипинат - усиленное выведение гельминтов из кишечника.
- Особенности действия - плохо всасывается из ЖКТ, обладает слабо выраженным послабляющим эффектом.
- Показания:
  - 1) аскаридоз
  - 2) анкилостомидоз (оказывает более выраженный эффект)

# Мебендазол (Вермокс)

широкий спектр

Препятствует синтезу клеточного тубулина, нарушает утилизацию глюкозы и тормозит образование АТФ у гельминтов.

Медленно и неполно (5-10% дозы) всасывается из ЖКТ.

$T_{1/2}$  - 2,5-5,5 ч. В крови на 90% связывается с белками.

Накапливается в жировой ткани, печени, личинках гельминтов.

Более 90% дозы выводится в неизменном виде через ЖКТ.

**Показания** - энтеробиоз, аскаридоз, анкилостомидозы, стронгилоидоз, трихоцефалез, множественные нематодозы, тениоз, капилляриоз, гнатостомоз, трихинеллез, смешанные гельминтозы. Эхинококкоз, альвеококкоз (личиночные стадии)



**Побочное действие** - головная боль, нарушение функций ЖКТ, нейтропения, выпадение волос (при высоких дозах), аллергические реакции: сыпь, зуд.

**Противопоказания** - гиперчувствительность, НЯК, болезнь Крона, дисфункция печени, транзиторное повышение активности aminотрансфераз, ЩФ и мочевины крови, снижение уровня Нв, беременность, кормление грудью (на время лечения следует прекратить грудное вскармливание), детский возраст до 2 лет.



# АЛЬБЕНДАЗОЛ

- Характеризуется еще более широким спектром антигельминтного действия - эффективен при большинстве кишечных нематодозов, внекишечных цестодозах. В высоких дозах оказывает эффект даже при эхинококкозе.
- Особенности фармакокинетики:
  - 1) плохо всасывается
  - 2) метаболизируется в печени
  - 3) выводится почками
- Особенности применения - не требует специальной диеты и применения слабительных средств.
- Нежелательные побочные действия:
  - 1) диспесия
  - 2) аллергия
  - 3) цефальгии
  - 4) абдоминальные боли



# Внекишечная локализация ИВЕРМЕКТИН

- Механизм действия - вызывает паралич мускулатуры гельминта за счет угнетения действия ГАМК.
- Особенности фармакокинетики - хорошо всасывается из ЖКТ, достигает максимальной концентрации в крови через 3 часа.
- Показания:
  - 1) поражения глаз микрофилляриями
  - 2) трихинеллез
  - 3) стронгилоидоз
- Нежелательные побочные действия:
  - 1) гипертермия
  - 2) головокружение и цефалгия
  - 3) гипотония
  - 4) аллергия вплоть до развития бронхоспазма и даже анафилактического шока

**Пирантел** Pyrantel, Гельминтокс, Комбантрин, Немоцид -

Действует только на круглых червей - на мускулатуру кишечных нематод путем деполяризации их нервно-мышечного соединения и блокады действия холинэстеразы - вызывает паралич мускулатуры.

**Показания** - энтеробиоз, анкилостомидоз, некатороз, трихоцефалез (в меньшей степени). Действует на половозрелых, и на неполовозрелых особей обоего пола, не действует на личинки во время их миграции в тканях.

Практически не абсорбируется в ЖКТ и выделяется кишечником (более 50% - в неизменном виде).

**Противопоказания** - гиперчувствительность, печеночная недостаточность, беременность.

**Побочное действие** - тошнота, рвота, диарея, анорексия, головная боль, головокружение, сонливость, кожная сыпь.



**Особые указания - не назначают со слабительными.**  
**Меры предосторожности - не следует комбинировать с пиперазином.**



# ПРОТИВОЦЕСТОДОЗНЫЕ СРЕДСТВА





# **Празиквантель** (Азинокс, Билтрицид) -

Активен в отношении шистосом и трематод, свиного, бычьего и карликового цепней, широкого лентеца и др.

Повышает проницаемость мембран клеток гельминтов для ионов кальция, что вызывает генерализованное сокращение мускулатуры паразита, переходящее в стойкий паралич, ведущий к гибели гельминта.

**Фармакокинетика:** Быстро и полно всасывается в ЖКТ.

Стмах - через 1-3 ч.  $T_{1/2}$  - 0,8-1,5 ч

Выводится почками: за 24 часа экскретируется 72%.

**Показания** - клонорхоз, описторхоз, шистосомоз, **цистицеркоз**, нейроцистицеркоз, дифиллоботриоз, гименолепидоз, метагонимоз, парагонимоз, тениоз.

## Ограничения к применению

Кормление грудью (должно быть прекращено).

Нет сведений о безопасности у детей до 4 лет.

**Противопоказания** - гиперчувствительность, глазной цистицеркоз, поражение печени, беременность.

**Побочное действие** - головокружение, головная боль, сонливость, диспептические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе, диарея с примесью крови и др.), повышенная потливость, аллергические реакции.

Слабительное при приеме не назначают. **Сидеть на теплом горшке!**



# ФЕНАСАЛ

- Механизм действия:
  - 1) нарушает окислительное фосфорилирование у гельминтов, что ведет к энергодефициту и развитию паралича гельминта (снижается способность к удержанию в кишечнике)
  - 2) снижает устойчивость покровов червя к действию кишечного сока (развивается частичное переваривание гельминта)
- Показания - кишечная локализация цестод (кроме свиного цепня - при инвазии им фенасал противопоказан из-за опасности развития цистецеркоза).
- Особенности фармакокинетики - плохо всасывается из ЖКТ. В сочетании со слабительными эффективность фенасала снижается.
- Нежелательное побочное действие - диспепсия.

# ПРОТИВОТРЕМАТОДОЗНЫЕ СРЕДСТВА





# ПЕРХЛОРЭТИЛЕН

- Является клеточным ядом. За 1-2 дня до применения назначается диета с исключением жиров и алкоголя, но богатая углеводами. Через 15 минут после применения назначают солевое слабительное для удаления остатков перхлорэтилена и погибших гельминтов.

# **Диэтилкарбамазин** Diethylcarbamazine, Хлоксил

**Показания к применению:** гельминтозы печени (описторхоз, фасциолез, клонорхоз).

**Способ применения и дозы:** цикл лечения - 2 дня.

Через 1 ч после легкого завтрака (стакан сладкого чая, 100 г белого хлеба) больной принимает препарат внутрь в виде порошка (в 1/2 стакана молока).

Дневная доза 0,1-0,15 г/кг массы тела (6-10 г взрослому); принимают по 2 г через каждые 10 мин.

За 2 дня больной получает 10-20 г препарата.

**Побочное действие** - боли в области печени, головокружение, сонливость, аллергические реакции.

**Противопоказания** - заболевания печени, поражения миокарда (сердечной мышцы), беременность.



Спасибо за внимание

