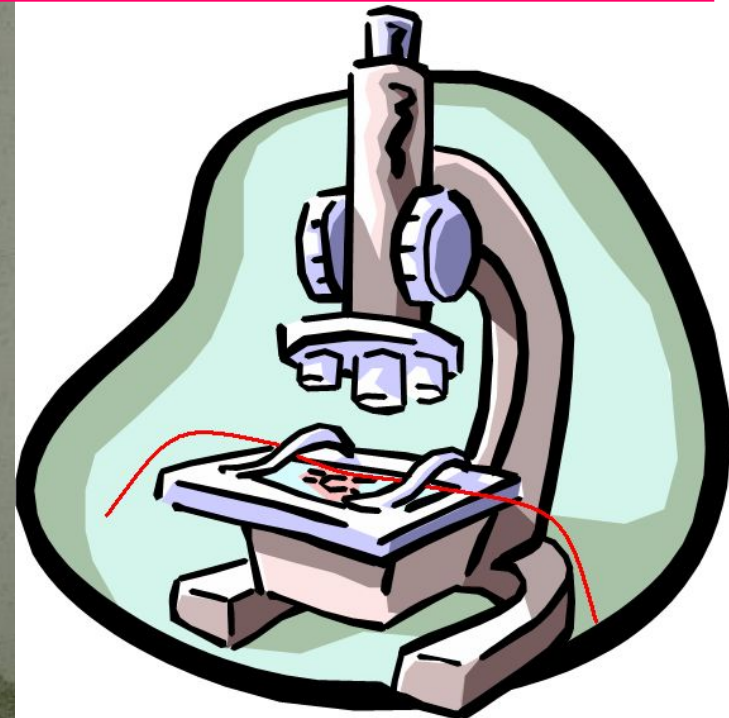


Лекция

Противопротозойные, противоглистные лекарственные препараты



Противопротозойные

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

Противомалярийные средства —

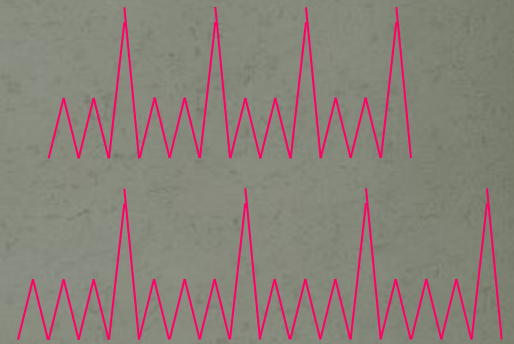
химиотерапевтические ЛС, применяемые для лечения и химиопрофилактики малярии.

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 преэритроцитные 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_{1/2} - 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:

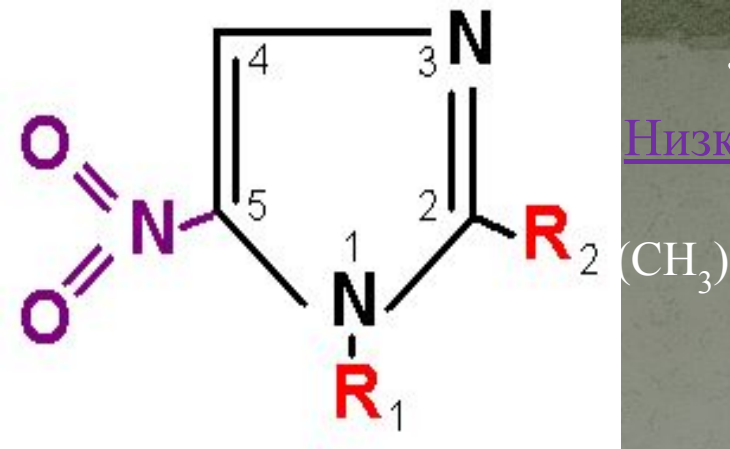
- при дозе 75 мг и выше - нарушения сердечного ритма, гематурия,
- в более высоких дозах - циркуляторный коллапс, изъязвления в полости рта, мегалобластная анемия, лейкопения, атрофический глоссит, у новорожденных с врожденным токсоплазмозом - гиперфенилаланинемия, при длительном лечении токсоплазмоза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

Противоамебные препараты



J01XD03

Низкомолекулярные 5-нитро-имидазолы



ПРЕПАРАТЫ

Метронидазол (60-е гг.)

Тинидазол

Секнидазол

Орнидазол (90-е гг.)

Ниморазол

Панидазол,

Ронидазол

R₁

CH₂CH₂OH

CH₂CH₂SO₂C₂H₅

CH₂CH(OH)CH₃

CH₂CH(OH)CH₂Cl

T_{1/2}

7

11,5

20

13

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

TС_{max} = 2 часа.

Связь с белками – 15%

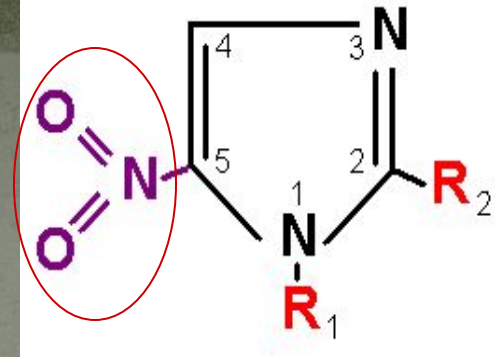
Выведение
метаболитов:

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

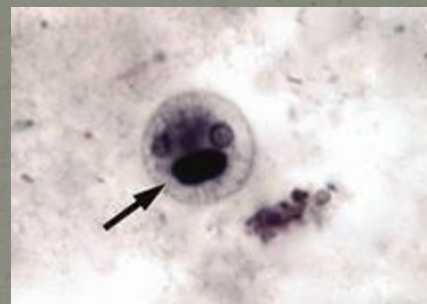
Эффективность при трихомониазе - 93 - 100%
(у метронидазола – 73 - 95 %)

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

