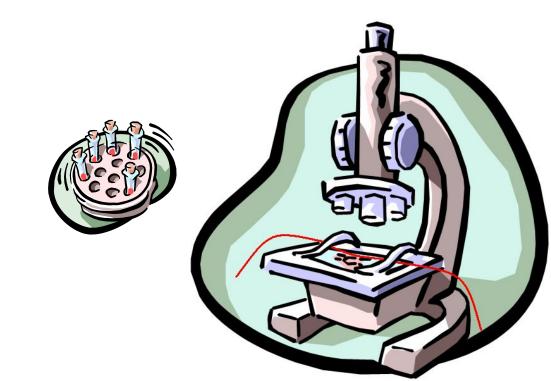
Лекция

АНТИ- ПРОТОЗОЙНЫЕ ЛС. ПРОТИВО- ГЛИСТНЫЕ ЛС.



Антипротозойные средства

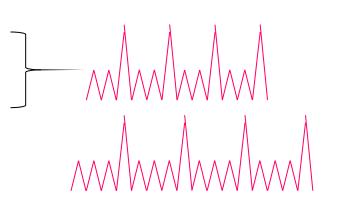
(antiprotozoica; анти- + биол. protozoa простейшие) – это ЛС, подавляющие жизнедеятельность простейших и применяемые при лечении протозойных инфекций (> 1000 видов): лямблиоз (жардиаз), трихомоноз, токсоплазмоз, амебиаз, балантидиаз, малярия, лейшманиоз и др.

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.



Источник – цыгане «люли» (Таджикистан) – 90% Малярийный плазмодий проходит два цикла развития: бесполый - 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.
- По оценке ВОЗ подделывается 2,5% противомалярийных ЛП,
- в том числе ЛС, содержащих артесунат (нет регистрации в РФ)— более 38%.
- В 21 стране Африки и Азии: не соответствуют требованиям качества от 20% до 90% противомалярийных ЛС. Из них 24% ЛП вообще не содержали ЛВ, а в 68% в неадекватно низком количестве. Контрафактных более 90%
- В России более 70% фальсификатов это зарубежные препараты.

Противомалярийные средства:

- 1. Шизотропные (шизонтоцидные) ЛС на бесполые формы:
- А. Гематошизотропные (кровяные шизонтоциды, протозоацидные) активны в отношении бесполых 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 Pl. vivax и Pl. Ovale (болезнь Брилля).
- **2.** <u>Гамотропные</u> ЛС на половые формы в период их развития в крови зараженного человека:
- А. Гамонтоцидные вызывают гибель половых форм
- Б. Гамостатические повреждают половые формы плазмодия.

Классификация (по хим.строению – из Регистра!):

А. Гематошизотропные (все - купируют клинику малярии):

- 1. Препараты хинина Хинин (нарушает функции лизосом и блокирует синтез ДНК в клетках плазмодиев)
- 2. 4-амино-хинолины (тормозят синтез ДНК и нарушают внутриклеточный обмен у эритроцитных форм плазмодиев, вызывая дефицит аминокислот и образование цитолизосом) **Хлорохин** (Делагил, Хингамин) клиническая личная профилактика, **Гидроксихлорохин** (Плаквенил)
- 3. 9-амино-акридины Акрихин
- 4. Сульфаниламиды (нарушают биосинтез фолиевой кислоты) Сульфазин, Сульфадиметоксин, Сульфапиридазин, Сульфален
- 5. Сульфоны Диафенилсульфон

В Руководстве – больше ЛВ

Б. Гистошизотропные:

8-амино-хинолины (угнетают функции митохондрий внеэритроцитных форм плазмодиев) — **Примахин*** (Примаквин) - для радикального лечения, общественной и межсезонной профилактики.

В. Гематошизотропные + Гистошизотропные:

- 1. Ди-амино-пиримидины (нарушают биосинтез фолиевой кислоты)
 - **Пириметамин*** (Дараприм, Хлоридин) клиническая и радикальная личная и общественная профилактика, Триметоприм
- 2. Бигуаниды Прогуанил* (радикальная личная и общественная

профилактика) * - Гамотропные

Хинин (таб.и капс. 0,2-0,5 и 50%-1 мл) - для всех форм P.falciparum, включая резистентные к хлорохину, кроме умеренно устойчивых штаммов в Юго-Вост. Азии) - отличается более высокой токсичностью по сравнению с другими ЛС + слабое анальгезирующее и жаропонижающее дей-е.

Показание – только лечение тропической М.

- Препарат 1-го ряда при полирезистентной (к хлорохину, пириметамину/сульфадоксину и мефлохину), и «завозной» М. Суточная доза не более 1 грамма.
- **Побочное действие** шум в ушах, тошнота, рвота, бесоница, маточные кровотечения.
- **При передозировке** («цинхонизм», Сплазм. > 7-10 мг/л)
 - головная боль и другие нарушения со стороны ЦНС, коллаптоидные реакции.
- У лиц с недостаточностью глюкозо-6-ФДГ гемоглобинурийная лихорадка.

ХЛОРОХИН (Chloroquine, Делагил, Хингамин) Таб.0,25 и 5%-5 мл Противомалярийный + медленный:

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.

Фармакокинетика:

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Стах 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. Т1/2 - 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, фотодерматозах, 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.

Лекарственное взаимодействие:

Сочетание с другими противомалярийными средствами может дать антагонистический эффект.

Несовместим с препаратами золота, пеницилламином, фенилбутазоном, цитостатиками, левамизолом (возрастает нейротоксичность и вероятность возникновения кожных реакций).

Способ применения и дозы (внутрь, в/в капельно):

Профилактика малярии - в первую неделю по 500 мг 2 раза

во время или сразу после еды,

затем 1 раз в один и тот же день недели - по 500 мг.

Лечение малярии: 1-й день однократно - 1 г, затем, спустя 6-8 ч, - еще 500 мг, на 2 и 3 дни - по 750 мг ежедневно в 1 прием. При необходимости вводят в/в капельно.

НЕ ЗАГОРАТЬ! (УФ=дерматит)



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.
- С_{тах} 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.

Лекарственное взаимодействие

Усиливает побочные эффекты глюкокортикоидов, салицилатов, хинидиноподобных антиаритмиков, гемато-, гепато- и нейротоксичных средств.

Передозировка

- Симптомы: головная боль, головокружение, изменение зрения, сердечно-сосудистая недостаточность, различные нарушения проводимости, желудочковые аритмии, расстройства сознания.
- Лечение: многократное промывание желудка (до чистых промывных вод), назначение активированного угля, поддержание жизненно важных функций.

Меры предосторожности

На протяжении всего курса необходим постоянный контроль за функцией зрения и клеточным составом крови.

Способ применения и дозы: внутрь.

- Малярия: в первый день 0,8 г и через 6-8 ч 0,4 г; на вторые и третьи сутки по 0,4 г однократно.
- Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, коллагенозы: по 0,2 г 2 раза в сутки.

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 бесполые эритроцитарные, тканевые преэритроцитарные 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. Т_{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:

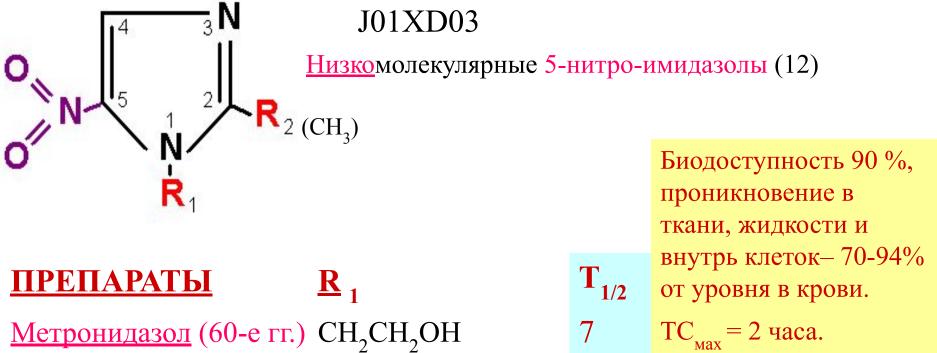
- при дозе 75 мг и выше нарушения сердечного ритма, гематурия,
- в более высоких дозах циркуляторный коллапс, изъязвления в полости рта, мегалобластная анемия, лейкопения, атрофический глоссит, у новорожденных с врожденным токсоплазмозом гиперфенилаланинемия, при длительном лечении токсоплазмоза риск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

Способ применения и дозы:

- Химиопрофилактика малярии: внутрь (после еды) 1 раз в неделю: взрослым и детям старше 10 лет 25 мг, детям от 4 до 10 лет 12,5 мг, новорожденным и детям до 4 лет 6,25 мг (по возвращении в район, где отсутствует опасность заражения малярией, прием препарата продолжают 4 нед).
- Лечение малярии (совместно с сульфаниламидами): в течение 2-4 дней взрослым 50 75 мг; детям от 10 до 14 лет 50 мг; от 4 до 10 лет 25 мг.

Другие антипротозойные средства:

- 1. Средства для лечения трихомоноза, бак.вагиноза и неспецифического уретрита: метронидазол, орнидазол, трихомонацид.
- 2. Средства для лечения лямблиоза (жардиаза): метронидазол, орнидазол, фуразолидон, аминохинол.
- 3. Противоамебные средства метронидазол, орнидазол, эметин, дилоксанида фуроат, этофамид, тетрациклин
- 4. Средства для лечения токсоплазмоза: пириметамин, сульфаниламиды.
- **5.** Средства для лечения лейшманиоза: солюсурьмин (при висцеральной и кожной формах), мономицин, паромомицин, меглюмина антимонат, мепакрина гидрохлорид (акрихин).



Тинидазол Секнидазол

Орнидазол (90-е гг.)

CH₂CH₂SO₂C₂H₅

CH,CH(OH)CH,

CH,CH(OH)CH,C1

13

11,5

20

Почки – 65 %

метаболитов:

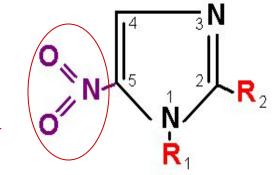
Выводение

Желчь — 22 %

Связь с белками – 15%

Ниморазол Атом галогена в молекуле орнидазола обеспечивает Панидазол, ему высокую биодоступность, способность Ронидазол 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:

<u>Простейшие</u>

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 аэробноанаэробные инфекции различной локализации: брюшная полость; малый таз; кожа; мягкие ткани; кости и суставы; нижние дыхательные пути; полость рта; ЦНС и др.

ДОЗА -3х1 или 1х2 (5 дней), детям — 25 мг/кг однократно

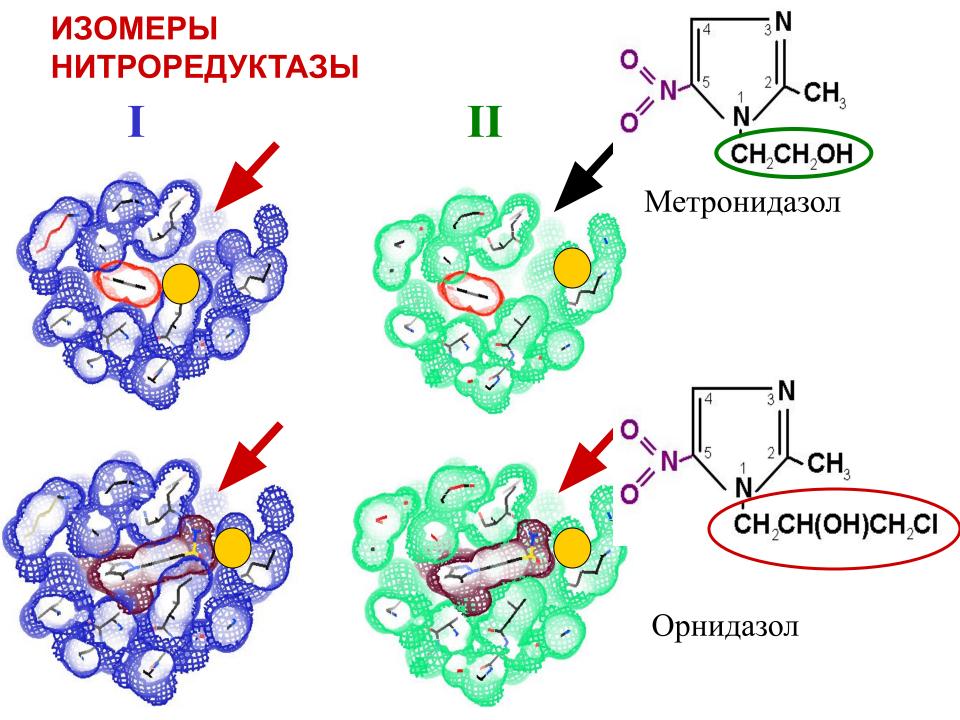
Отличия Орнидазола от Метронидазола

- Трихопол (метронидазол, Польфарма С.А.) лидер среди фальсификатов ЛП в РФ в I полугодии 2006 года.
- 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

Удобство применения:

алкоголь.

Более короткий курс лечения (не 7 дней, а 5 дней).



Орнидазол

Взаимодействия

- Расширяет возможности β-лактаминов, фторхинолонов, макролидов, аминогликозидов, ванкомицина, СА.
- Вытесняет из связи с альбуминами непрямые антикоагулянты и противоэпилептические средства

Противопоказания

- Гиперчувствительность, заболевания
 ЦНС
- Беременность (І триместр) и лактация

Противогельминтные

(антигельминтные) 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.

Противоглистные средства

- 1. При кишечных гельминтозах (нематодозы):
- **аскаридоз** мебендазол, пирантел, альбендазол, певамизол, пиперазин, нафтомон
- энтеробиоз (острицы) мебендазол, пирантел, альбендазол, пиперазин, пирвиния памоат
- трихоцефалез мебендазол, альбендазол
- анкилостомидоз мебендазол, пирантел

2. При внекишечных гельминтозах:

Нематодозы: филяриатоз - ивермектин, дитразин; **трихинеллез** - мебендазол.

Трематодозы: клонорхоз и **шистосомоз** - празиквантель, антимонил-натрия тартрат; **фасциолез** - празиквантель, хлоксил; **описторхоз** - празиквантель, антимонил-натрия тартрат, хлоксил.

Мебендазол (Вермокс, таб. 0,1, 1-3 раза) – 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.
- В печени биотрансформируется до 2-аминопроизводного.
- Более 90% дозы выводится в неизмененном виде через ЖКТ.
- **Показания** энтеробиоз, аскаридоз, анкилостомидозы, стронгилоидоз, трихоцефалез, множественные нематодозы, тениоз, капилляриоз, гнатостомоз, трихинеллез, смешанные гельминтозы. Эхинококкоз, альвеококкоз (личиночные стадии)
- Противопоказания гиперчувствительность, НЯК, болезнь Крона, дисфункция печени, транзиторное повышение активности аминотрансфераз, ЩФ и мочевины крови, снижение уровня НЬ, беременность, кормление грудью (на время лечения следует прекратить грудное вскармливание), детский возраст до 2 лет.

- **Побочное действие -** головная боль, нарушение функций ЖКТ, нейтропения, выпадение волос (при высоких дозах), аллергические реакции: сыпь, зуд.
- **Лекарственное взаимодействие** карбамазепин и др. индукторы метаболизма понижают, а циметидин повышает концентрацию в тканях.

Способ применения и дозы – внутрь:

- Энтеробиоз взрослым и подросткам по 100 мг, детям 2-10 лет 25-50 мг однократно и повторно через 2-4 нед в тех же дозах. Аскарилоз, трихопефалез, анкилостомилоз, тениоз, стронгилоилоз
- Аскаридоз, трихоцефалез, анкилостомидоз, тениоз, стронгилоидоз и смешанные гельминтозы по 100 мг утром и вечером в течение 3 дней.
- <u>Трихинеллез</u> 200-400 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней, а с 4-го по 10-й по 400-500 мг 3 раза в сутки.
- Эхинококкоз по 500 мг 2 раза в сутки первые 3 дня и 3 раза в сутки в последующие 3 дня. В дальнейшем назначают по 25-30 мг/кг в сутки в 3-4 приема.

Левамизол — слабее, Албендазол — сильнее + на цестоды

- **Пирантел** Pyrantel, Гельминтокс, Комбантрин, Немоцид -
- Действует только **на круглых червей** на мускулатуру кишечных нематод путем деполяризации их нервномышечного 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 неизмененном 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.
- Способ применения и дозы: внутрь, после завтрака (таблетки перед проглатыванием необходимо разжевать).
- При аскаридозе назначают однократно взрослым и подросткам 750 мг (при массе тела более 75 кг 1 г) или 6 мерных ложек суспензии (при массе более 75 кг 8). Детям 125 мг/10 кг или 1 мерную ложку суспензии на 10 кг.
- Во избежание самоинвазии рекомендовано повторение курса через 3 недели после первого приема.
- При сочетании некатороза с аскаридозом или при др. сочетанных гельминтных поражениях: принимают в течение 3 дней по 10 мг/кг/сут или в течение 2-х дней по 20 мг/кг/сут.

Празиквантель (Азинокс, Билтрицид, таб. 0,6) -

- 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. Стах - через 1-3 ч. Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных моно- и полигидроксилированных метаболитов.
- T_{1/2} 0,8-1,5 ч для препарата и 4-6 ч для его метаболитов.
- 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.
- Способ применения и дозы: внутрь, после еды по 20-25 мг/кг 1-3 раза в сутки. Таблетки проглатывают целиком, с небольшим количеством жидкости. При разовых дневных дозах лучше принимать таблетки вечером, при 2-3-разовом назначении перерыв между приемами должен составлять 4-6 ч. Слабительное при приеме не назначают. Сидеть на теплом горшке!

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.