

**ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ И
ПРОТИВОПАЗИТАРНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ
АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И
ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ
СРЕДСТВА**

Кафедра общей и клинической фармакологии



ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА

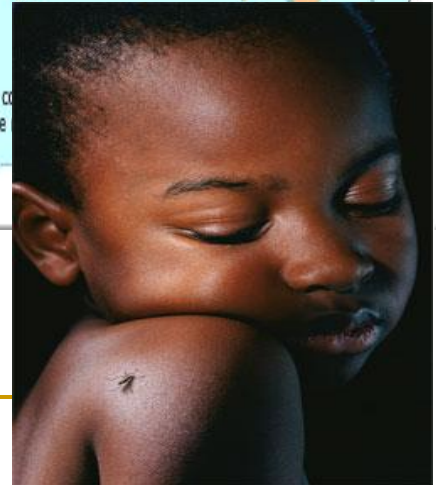
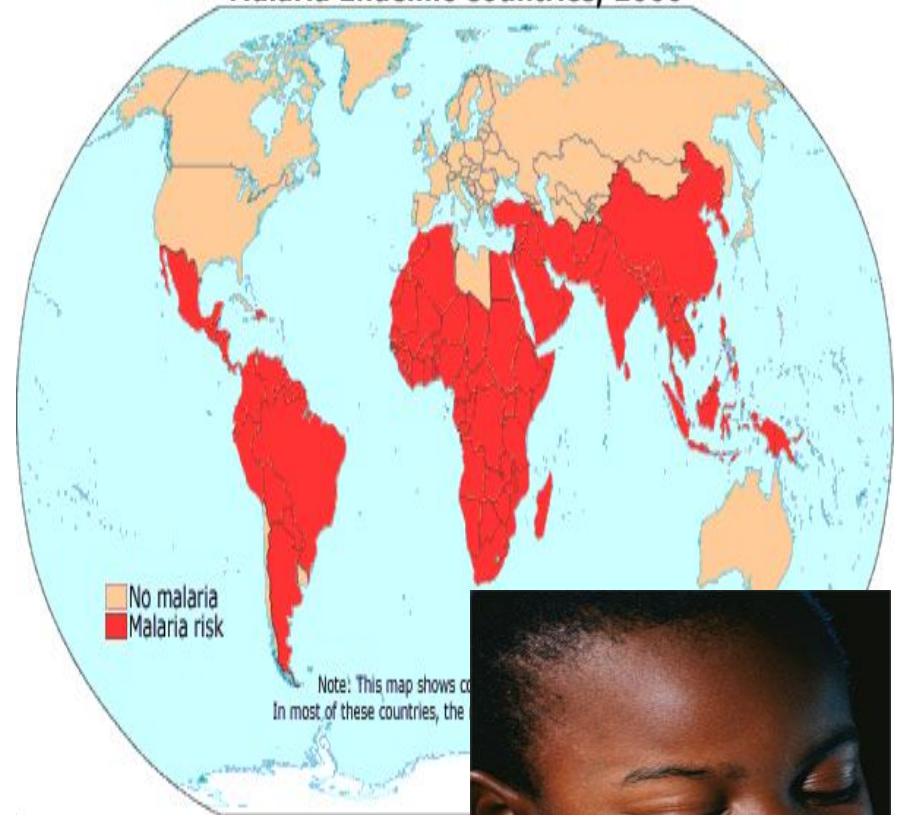
- **Противопротозойные средства** – это группа ЛС, преимущественно воздействующая на простейших (малярийные плазмодии, амебы, лейшмании, лямблии, трихомонады, токсоплазмы).
- **Противомалярийные средства** — химиотерапевтические ЛС, применяемые для лечения и химиопрофилактики малярии.



Малярия

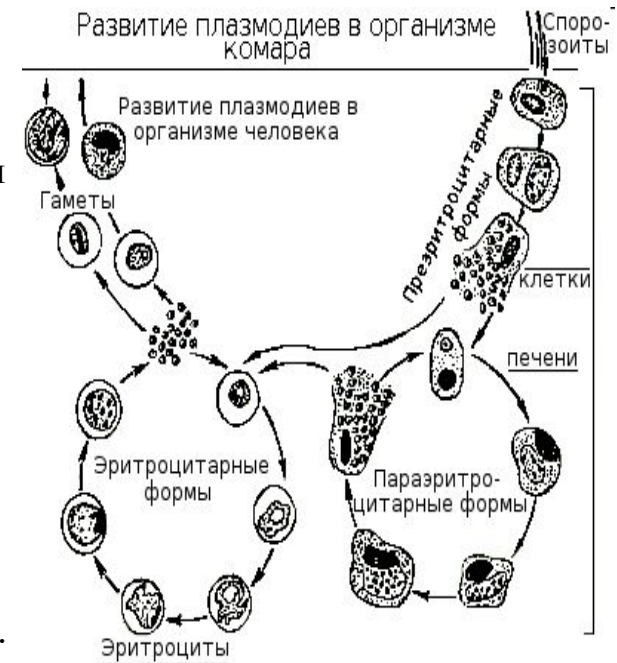
- **Малярия** – это острая протозойная болезнь, характеризующаяся лихорадочными приступами, анемией, увеличением печени и селезенки
- **Возбудителями малярии** являются *P. vivax* и *P. ovale* вызывают так называемую трехдневную малярию, *P. malariae* – четырехдневную, а *P. falciparum* – самую опасную тропическую.
- **Источник малярии** — человек, в периферической крови которого имеются половые формы малярийных паразитов (больной в периоде острых пароксизмов или в стадии рецидивов болезни) и гаметоноситель без выраженных клинических проявлений болезни.
- **Переносчиками возбудителей малярии** являются малярийные комары или анофелесы (лат. *Anopheles*)

Malaria Endemic Countries, 2000



Жизненный цикл малярийных плазмодиев

- При укусе зараженным комаром здорового человека **спорозоиты** попадают в его кровяное русло и дают начало **бесполому циклу** развития плазмодиев малярии. Спорозоиты из кровяного русла человека быстро проникают в клетки печени, где превращаются в **преэритроцитарные формы** плазмодиев. В клетках печени преэритроцитарные формы размножаются и образуют молодые формы плазмодиев — **мерозоиты**, которые из печени попадают в кровь и внедряются в эритроциты, развиваясь в них в **эритроцитарные формы** плазмодиев. Преэритроцитарные формы плазмодиев трех- и четырехдневной малярии, частично снова проникают в клетки печени, где дают начало **параэритроцитарным формам** плазмодиев. Возбудители тропической малярии такой способностью не обладают, т. е. повторно не проникают в клетки печени и не образуют параэритроцитарные формы.
- Эритроцитарные формы по мере развития делятся на **мерозоиты** и через определенный срок (через 48 ч при трехдневной через 72 ч при четырехдневной и через 24—48 ч при тропической малярии) покидают эритроциты, разрушая их. Часть эритроцитарных форм вновь внедряется в эритроциты, повторяя очередной эритроцитарный цикл развития, другая часть превращается в половые формы плазмодиев — **гаметы**. В случае попадания гамет с кровью больного в организм комара в теле его они проходят половой цикл развития, заканчивающийся образованием **спорозоитов**.



Классификация противомалярийных средств по химической структуре

- **Синтетические:**
 - Производные 4-аминохинолина – хлорохин (хингамин, делагил), гидроксихлорохин (плаквенил)
 - Производные 8-аминохинолина – примахин, хиноцид
 - Производные диаминопиримидина – хлоридин, триметоприм
 - Производные 9-аминоакридина – акрихин
 - Сульфаниламиды – сульфадиметоксин, сульфален
 - Сульфоны – дапсон
 - Тетрациклины – тетрациклин, доксициклин
 - Комбинированные – фансидар. Метакельфин
- **Природные:**
 - Хинина гидрохлорид, хинина сульфат и его производные – кинемакс, кинеформ



Классификация противомаларийных средств по типу действия

- **Гематошизотропные:** хлорохин, хлоридин, хинин, мефлохин, кинемакс, акрихин, сульфаниамиды
- **Гистошизотропные:**
 - *Презэритроцитарные: (первичные тканевые) формы:* примахин, хлоридин, тетрациклины
 - *Параэритроцитарные (поздние тканевые) формы:* примахин, хиноцид
- **Гамонтотропные:**
 - *Действующие гамантоцидно:* примахин, хиноцид
 - *Действующие споронтоцидно:* хлоридин
- **Комбинированного действия:**
- Фансидар, метакельфин, фанзимеф



Механизм действия противомалярийных лекарственных средств

- Механизм действия противомалярийных средств основывается на их способности проникать внутрь плазмодия, подавлять в нем синтез нуклеиновых кислот и прекращать дальнейшее размножение.



Принципы использования противомалярийных препаратов



- **Применение споронтоцидных ЛС**, т.е. влияние на спорозоиты, попавшие в кровь здорового человека при укусе зараженного комара (индивидуальная химиопрофилактика – предупреждение развития малярии у здорового человека) – хлоридин
- *Лечение больного человека:*
 - **Применение гематошизотропных ЛС** – хлорохин, хлоридин, фансидар, сульфоны, сульфаниламиды, хинин и мефлохин (особенно при хлорохинустойчивой малярии), при остром приступе, малярийной коме парентерально – хлорохин, хинин, в больших дозах кинемакс, кинеформ
 - **Применение гистошизотропных ЛС:** лечение и профилактика ранних и поздних рецидивов (межсезонная, предэпидемическая) - примахин и др.
- **Применение гамантоцидных ЛС**, т.е. предупреждение заражения комара от больного человека (коллективная или общественная эпидемическая профилактика) – фансидар, фанзимеф, хлоридин

ХЛОРОХИН (*Делагил, Хингамин*) и другие противомалярийные средства



- Наиболее широко применяется **хингамин**, превосходящий по влиянию на эритроцитарные формы плазмодия все противомалярийные средства. Из желудочно-кишечного тракта хингамин всасывается быстро и полностью, связывается с белками плазмы крови, выделяется в основном почками. Принимают хингамин при всех формах малярии. Кроме того, он обладает амебоцидным действием (назначают при внекишечном амебиазе), проявляет иммунодепрессивные и противовоспалительные свойства (полезен при ревматизме и коллагенозах). Хингамин нетоксичен и редко дает побочные эффекты, лишь при длительном применении в высоких дозах могут развиваться дерматит, поседение волос, диспепсические явления, гемолитическая реакция, нарушения зрения, поражения печени и системы гемопоэза.
- Алкалоид хинного дерева - **хинин** - был первым противомалярийным препаратом, однако применяется и сейчас для индивидуальной профилактики и лечения приступов малярии. Он действует на эритроцитарные шизонты, практически не влияя на тканевые формы (гистошизонты). Механизм действия обусловлен нарушением интеркаляции: связывает две спирали ДНК и препятствует расплетению цепей, в результате чего останавливает синтез ДНК и матричной РНК.
- Хинин обладает местным анестезирующим, раздражающим эффектами, оказывает угнетающее действие на нервную ткань и миокард, возбуждает гладкие мышцы, способен подавлять возбудимость центров терморегуляции и болевой чувствительности и нередко вызывает токсические явления (головокружение, нарушение слуха и зрения, угнетение функции почек, тошноту, рвоту, аллергические реакции); у отдельных лиц наблюдается идиосинкразия.

ХЛОРОХИН (*Делагил, Хингамин*)



и другие противомалярийные средства

- **Акрихин** (синтетический заменитель хинина) по эффективности уступает хинину, но лучше переносится. При его использовании возможно желтое окрашивание кожи и слизистых, исчезающее после прекращения приема; иногда развиваются "акрихиновые психозы". Наряду с противомалярийным, акрихин оказывает противолямблиозное действие.
- Для предотвращения рецидивов и общественной профилактики малярии используется **хиноцид**, действующий на параэритроцитарные формы плазмодия и гамонты. Его обычно назначают после проведения курса лечения шизонтоцидными средствами. Хиноцид может вызывать тошноту, головную боль, цианоз губ и ногтевого ложа, лихорадку, лейкопению, раздражение почек и мочевого пузыря, острый гемолиз (у лиц с повышенной чувствительностью).
- Активным средством, действующим на шизонты, половые и параэритроцитарные формы всех видов малярийного плазмодия, является **примахин**. На эритроцитарные формы плазмодия 3- и 4- дневной малярии он не влияет и поэтому не купирует ее приступов. Применяется (в сочетании с хингамином) для профилактики рецидивов, для общественной и личной химиопрофилактики. Иногда дает диспепсию, боли в животе, сердце, цианоз (метгемоглобинемия), редко - гранулоцитопению и гемолиз.
- **Бигумаль** как шизонто-гамонтоцидное средство используют при всех формах малярии. Он сравнительно мало токсичен, но к нему относительно быстро развивается привыкание плазмодия. Сходным с бигумалем (но более сильным и продолжительным) действием обладает **хлоридин**.
- В последние годы в сочетании с противомалярийными средствами используют **производные сульфаниламида** и **сульфона** (они позволяют уменьшить дозы вводимых препаратов).

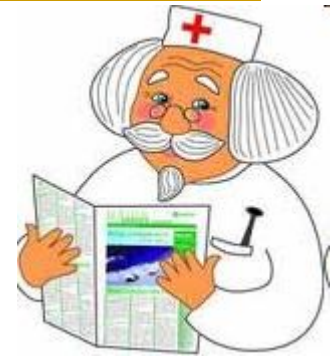
АМЕБИАЗ

- АМЕБИАЗ (amoebiasis) - инвазионная болезнь, характеризующаяся затяжным течением, язвенным поражением толстой кишки и нередко образованием абсцессов в различных органах (в печени, легких, почках, головном мозге, коже и др.
- Амебиаз регистрируется во всех странах; особенно высокая заболеваемость наблюдается в зонах жаркого климата.
- Возбудитель АМЕБИАЗА - дизентерийная амеба *Entamoeba histolytica*.
- В просвете толстой кишки *E. histolytica* обитают в виде вегетативной просветной формы. В дистальном отделе толстой кишки они превращаются в цисты, которые выделяются с фекалиями. Цисты остаются жизнеспособными в течение 15 дней. У ряда зараженных амебы проникают в стенку толстой кишки, увеличиваются в размерах и превращаются в вегетативную тканевую форму, которая обладает хорошей подвижностью и способна захватывать эритроциты. Вегетативные тканевые формы малоустойчивы в окружающей среде, очень чувствительны к высушиванию, высоким и низким температурам, дезинфицирующим средствам.



Схематическое изображение форм амебы: а – вегетативная просветная форма; б-г - цисты; д – вегетативная тканевая форма. Формы могут переходить одна в другую в зависимости от условий.

Классификация противоамебных средств



- Действующие при любой локализации амеб – метронидазол, тинидазол
- Действующие на амеб в просвете кишечника – хиниофон, интетрикс, хлорхинальдон
- Действующие на амеб в просвете кишечника и в стенке кишечника – тетрациклины
- Действующие на тканевых амеб в стенке кишечника и в печени – эметина гидрохлорид
- Действующие на тканевых амеб в печени - хлорохин

Производные имидазола



- Метронидазол (трихопол), тинидазол, орнидазол
- **Механизм действия:** бактерицидный эффект – восстановленная нитрогруппа АС нарушает репликацию и транскрипцию ДНК микробной клетки
- **Антимикробный спектр:** анаэробные бактерии, трихомонады, лямблии, амебы, балантидии, хеликобактер; *неэффективны в отношении грибов и аэробов!*
- **Нежелательные эффекты:** анорексия, диарея, сухость и металлический привкус во рту, аллергические реакции, лейкопения, кандидомикоз, дисульфирамоподобный эффект (несовместимость с алкоголем)



Хиниофон и эметин



- Производное 8-оксихинолина - **хиниофон** (ятрен) действует сильнее других препаратов. Противопрозоный эффект обусловлен способностью переносить катионы Fe^{++} через клеточную оболочку простейшего, вызывая накопление последних в цитозоле в токсических концентрациях. Хиниофон плохо всасывается, преимущественно воздействует на амёб, находящихся в просвете кишечника или на поверхности слизистой оболочки. Чувствительны к нему бактерии дизентерии и ряд разновидностей кишечной микрофлоры. У отдельных лиц при применении хиниофона возможна диарея, периферические невриты и поражение зрительного нерва.
- **Эметина гидрохлорид** — солянокислая соль алкалоида эметина, который содержится в корне ипекакуаны (рвотный корень). После всасывания в кровь накапливается в наибольших количествах в печени, кишечной стенке и легких, поэтому действует преимущественно на амёб, находящихся в стенке кишечника, и на внекишечные формы. Для лечения амёбиаза эметина гидрохлорид применяют парентерально, так как при приеме внутрь вызывает рвоту рефлекторного происхождения. Эметин применяется для лечения амёбной дизентерии и внекишечного амёбиаза (за исключением амёбных абсцессов мозга). При амёбной дизентерии лечение проводят комбинациями эметина с препаратами, действующими на просветные формы амёб, например, с хиниофоном. К вызываемым эметином побочным явлениям относятся тошнота, рвота, угнетение сердечной деятельности, коллапс, полиневриты.

Другие антипротозойные средства

- Средства для лечения **трихомоноза, бактериального вагиноза и неспецифического уретрита**: метронидазол, орнидазол,
- Средства для лечения **лямблиоза**: метронидазол, орнидазол, фуразолидон, аминохинол.
- Средства для лечения **токсоплазмоза**: пириметамин (хлоридин), сульфаниламиды.
- Средства для лечения **лейшманиоза**: солюсурьмин (при висцеральной и кожной формах), мономицин, паромомицин, меглюмина антимононат, мепакрина гидрохлорид (акрихин).



ПАРОМОМИЦИН

- Природный антибиотик-аминогликозид, по структуре и антимикробной активности близкий к неомицину. Принципиальным отличием паромомицина является действие на простейшие, что и определяет его основное клиническое значение. При бактериальных инфекциях в настоящее время не применяется.
- Спектр активности
 - Простейшие: амёбы (*E.histolytica*, *D.fragilis*), лейшмании, криптоспоридии.
 - Бактерии: преимущественно грам (-) палочки: *E.coli*, сальмонеллы, шигеллы и некоторые другие.
- Фармакокинетика
 - Почти не всасывается в ЖКТ и практически полностью экскретируется со стулом. Возможна абсорбция через поврежденную слизистую.
- Нежелательные реакции
 - Диспептические и диспепсические расстройства (чаще при применении в дозе выше 3,0 г/сут).
 - Потенциальная нефротоксичность и ототоксичность (как у всех аминогликозидов).
 - *Меры профилактики:* не применять при язвенных поражениях ЖКТ и тяжелой почечной недостаточности.
- Показания
 - Кишечный амёбиаз.
 - Криптоспоридиоз (в том числе при СПИДе).
 - Кожный лейшманиоз (местно).

ПЕНТАМИДИН

- Синтетический препарат, обладающий широким спектром противопрозоной активности. В связи с высокой токсичностью применяется ограниченно - в качестве альтернативного препарата при некоторых формах лейшманиоза, трипаносомоза, а также для лечения и профилактики пневмоцистной пневмонии.
- Спектр активности
 - Пневмоцисты.
 - Лейшмании.
 - Африканские трипаносомы (*T.brucei gambiense*, *T.brucei rhodesiense*).
 - Токсоплазмы.
 - Малярийные плазмодии (*P.falciparum*).
- Фармакокинетика

Плохо всасывается в ЖКТ, поэтому не применяется внутрь. При парентеральном введении распределяется во многие органы, но плохо проникает в легочную ткань. При ингаляционном введении в легких создаются высокие концентрации, а системная биодоступность в этом случае значительно ниже, чем при парентеральном введении. Плохо проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени, экскретируется почками. $T_{1/2}$ - 6,5-13 ч.

ПЕНТАМИДИН

Нежелательные реакции

- Наиболее часто наблюдаются при парентеральном введении.
- Острые сосудистые реакции (чаще при быстром внутривенном введении) - гипотензия вплоть до коллапса, головная боль, головокружение, тахикардия, рвота, одышка, обмороки.
- Нефротоксичность (у 25% пациентов) - сопровождается азотемией, повышением уровня креатинина в сыворотке крови, возможно развитие острой почечной недостаточности.
Факторы риска: сопутствующее применение других нефротоксичных препаратов.
- Гематотоксичность - лейкопения, анемия, тромбоцитопения.
- Эндокринная система - гипогликемия или гипергликемия, инсулинозависимый диабет (в результате прямого токсического действия пентамидина на β -клетки поджелудочной железы).
- Кардиотоксичность - нарушения ритма.
- Местные реакции - тромбофлебиты (при внутривенном введении); боль, отек, абсцесс, некроз мышцы (при внутримышечном).
- Прочие - неприятный вкус во рту, изменения функциональных тестов печени, галлюцинации, гипокальциемия, панкреатит.
- При ингаляционном введении - кашель, бронхоспазм.

Показания

- Пневмоцистная пневмония - лечение и профилактика у ВИЧ-инфицированных пациентов (при невозможности применения ко-тримоксазола).
- Лейшманиоз - висцеральный и слизистокожный.
- Африканский трипаносомоз ("сонная болезнь") - на ранних стадиях, протекающих без поражения центральной нервной системы.

ЙОДОХИНОЛ

- Синтетический препарат, имеющий структурное сходство с производными 8-оксихинолина. Применяется преимущественно при амебиазе.

- Спектр активности

- Патогенные амебы (*E.histolytica*, *D.fragilis*), включая их цисты.
- Блостоцисты (*B.hominis*).
- Балантидии (*B.coli*).



- Фармакокинетика

Плохо всасывается в ЖКТ, биодоступность менее 10%. Экскретируется со стулом. Абсорбированная фракция метаболизируется в печени, выделяется с мочой.

- Нежелательные реакции

- ЖКТ - диспептические и диспепсические расстройства, аноректальный зуд.
Меры профилактики: прием во время или после еды.
- Кожа - сыпи, зуд, дерматит ("йодистая токсикодермия").
- Щитовидная железа - гиперплазия, искажение результатов исследования функции (иногда в течение нескольких месяцев).
- Нейротоксичность - головная боль, головокружение, судороги, энцефалопатия.
- Глаза - обладая структурным сходством с производными 8-оксихинолина, йодохинол потенциально может вызывать поражение зрительного нерва, вплоть до развития SMON-синдрома.
- Прочие - озноб, лихорадка.

- Показания

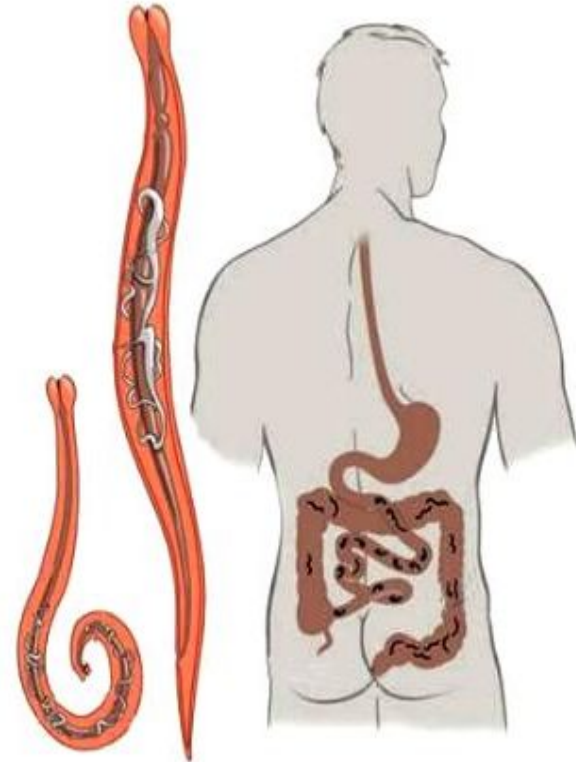
- Кишечный амебиаз (чаще при бессимптомных формах для эрадикации цист).
- Блостоцистоз.
- Балантидиаз.

ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

Противогельминтные

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

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



Классификация по химическому строению

- производные бензимидазола: левамизол, мебендазол, албендазол



- препараты других химических групп: пирантела памоат, диэтилкарбамазин, никлозамид, празиквантел, ивермектин.



Классификация по механизму действия

- При кишечных нематодозах (аскаридозе, энтеробиозе, трихоцефалезе, анкилостомидозе):
 - *Нарушающие обменные процессы гельминтов* – мебендазол (вермокс), левамизол (декарис), медамин, нафтамон
 - *Парализующего действия* – пиперазина адипинат, пирантел (комбантрин)
- При кишечных цестодозах (дифиллоботриозе, тениозе, тениаринхозе):
 - *Нарушающие обменные процессы гельминтов* – аминоакрихин, акрихин
 - *Парализующего действия* – празиквантель, фенасал, семя тыквы
- При внекишечных гельминтозах: описторхозе, фасциолезе – празиквантель, хлоксил, битионол; аухериозе, онхоцеркозе – дитразина цитрат; шистоматозе – антимонила натрия тартрат, стибофен



Производные бензимидазола

Левамизол

Левамизол характеризуется узким спектром активности. Действует только на некоторые круглые гельминты. Является одним из препаратов выбора для лечения аскаридоза.

Механизм действия

- Противогельминтный эффект обусловлен нарушением биоэнергетики гельминтов и парализующим действием.

Спектр активности

- Аскариды, острицы и некоторые другие нематоды.

Фармакокинетика

- Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ. Пиковая концентрация в крови развивается через 1,5–2 ч. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, экскретируется преимущественно почками. Период полувыведения - 3–4 ч.



Левамизол

Нежелательные реакции

- Как правило, хорошо переносится, НР развиваются менее чем у 1% пациентов.
- *ЖКТ*: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, металлический привкус во рту, стоматит.
- *Гематологические реакции*: чаще - агранулоцитоз, реже - лейкопения, тромбоцитопения.
- *Нервная система*: периферические полинейропатии.
- *Аллергические реакции*: сыпь и др.

Показания

- Аскаридоз.
- Энтеробиоз.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к левамизолу.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Агранулоцитоз.



Мебендазол

Мебендазол обладает структурным сходством с левамизолом, но имеет несколько более широкий спектр активности.

Механизм действия

- Противогельминтное действие обусловлено нарушением синтеза клеточного тубулина, утилизации глюкозы и торможением образования АТФ.

Спектр активности

- Аскариды, острицы, анкилостомы, власоглав, трихинеллы и ряд других нематод. Личиночные стадии некоторых цестод (эхинококк, альвеококк).

Фармакокинетика

- Медленно и неполно всасывается в ЖКТ. Биодоступность повышается при приеме с пищей, особенно жирной. Максимальная концентрация в крови развивается через 2–5 ч. Связывание с белками плазмы крови - 90–95%. Накапливается в печени, жировой ткани, личиночных кистах. Проникает через плаценту. Частично метаболизируется в печени. Более 90% выводится с калом. Период полувыведения - 2,5–5,5 ч.

Мебендазол

Нежелательные реакции

- *ЖКТ*: преходящая боль в животе, диарея, реже – тошнота и рвота.
- *Кожа и ее придатки*: сыпь, крапивница, алопеция (редко).
- *ЦНС*: головная боль, головокружение.
- *Гематологические реакции*: нейтропения.

Показания

- Энтеробиоз.
- Аскаридоз.
- Анкилостомидоз.
- Трихоцефалез.
- Трихинеллез.
- Эхинококкоз.
- Полиинвазия.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к мебендазолу.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 2 лет.
- Язвенный колит.
- Болезнь Крона.



Албендазол

Албендазол имеет структурное сходство с мебендазолом. Обладает широким спектром противонематодной активности. Действует также на некоторые цестоды. При эхинококкозе более эффективен, чем мебендазол.

Механизм действия

- Избирательно ингибирует полимеризацию бета-тубулина, нарушает активность цитоплазматической микротубулярной системы клеток кишечного канала гельминтов, подавляет утилизацию глюкозы, блокирует передвижение органелл в мышечных клетках нематод.

Спектр активности

- Аскариды, острицы, анкилостомы, стронгилоиды, власоглав, трихинеллы и другие нематоды. Эффективно влияет на личиночные формы эхинококка, свиного цепня.

Фармакокинетика

- Плохо всасывается в ЖКТ, биодоступность повышается при приеме с жирной пищей. При первом прохождении через печень биотрансформируется с образованием активного метаболита - албендазола сульфоксида, который обеспечивает системное противогельминтное действие. Максимальная концентрация в крови развивается через 2–5 ч. На 70% связывается с белками плазмы крови. Распределяется во многие ткани и среды организма. Высокие концентрации создаются в печени, желчи. Проникает через ГЭБ и внутрь личиночных кист. Метаболизируется в печени, экскретируется с мочой. Период полувыведения - 10–15 ч, при почечной недостаточности существенно не изменяется.

Албендазол

Нежелательные реакции

- ✓ **ЖКТ:** боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ✓ **ЦНС:** головная боль, головокружение, симптомы менингизма.
- ✓ **Симптомы гиперчувствительности:** кожная сыпь, зуд, лихорадка.
- ✓ **Печень** (при длительном приеме): повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы. Меры профилактики: 2-кратный лабораторный контроль во время каждого цикла лечения.
- ✓ **Гематологические реакции** (при длительном приеме): нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения. Меры профилактики: двукратный контроль клинического анализа крови во время каждого цикла лечения.
- ✓ **Почки:** острая почечная недостаточность.

Показания

- Аскаридоз.
- Анкилостомидоз.
- Стронгилоидоз.
- Трихинеллез.
- Трихоцефалез.
- Токсокароз.
- Энтеробиоз.
- Эхинококкоз, нейроцистицеркоз, полиинвазия.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к албендазолу.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 2 лет.
- Ретинопатия.



Препараты других химических групп

Пирантела памоат

Пирантела памоат - производное пириимидина. Активен только в отношении круглых гельминтов.

Механизм действия

- Пирантела памоат действует в отношении гельминтов как деполяризующий миорелаксант, вызывающий развитие нервно-мышечной блокады.

Спектр активности

- Аскариды, острицы, анкилостомы и некоторые другие нематоды.

Фармакокинетика

- Плохо всасывается в ЖКТ. Экскретируется преимущественно с калом (менее 15% с мочой).

Нежелательные реакции

- *ЖКТ*: боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея.
- *ЦНС*: головная боль, головокружение, сонливость.
- *Кожа*: сыпь.

Показания

- Аскаридоз.
- Энтеробиоз.
- Анкилостомидоз.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пирантелу
- Беременность.
- Кормление грудью.



Диэтилкарбамазин

Диэтилкарбамазин - производное пиперазина. Используется для лечения филяриатозов - системных инвазий нитевидными круглыми гельминтами, паразитирующими преимущественно в лимфатической системе.

Механизм действия

- Диэтилкарбамазин нарушает функцию нервно-мышечной системы гельминтов, вызывая их гибель.

Спектр активности

- Действует на личиночные стадии (микрофилярии) и взрослые формы *Brugia malaya*, *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa*, *Onchocerca volvulus* и др.

Фармакокинетика

- Хорошо всасывается в ЖКТ, а также через кожу и конъюнктиву глаза. Распределяется во многие ткани. Частично метаболизируется, экскретируется почками. Период полувыведения - 8 ч. При повышении кислотности мочи выведение ускоряется.



Диэтилкарбамазин

Нежелательные реакции

- *Кожа*: сыпь, зуд, отеки (чаще на лице).
- *ЖКТ*: чаще тошнота и рвота.
- *Тяжелые токсикоаллергические реакции* с вовлечением ЦНС, развитием энцефалита, комы; описаны летальные исходы (у больных лоаозом вследствие массивной гибели микрофилярий). Меры профилактики и помощи: применение глюкокортикоидов.
- *Глаза*: нарушения зрения, вплоть до полной его утраты (при онхоцеркозе). Меры профилактики: строгий офтальмологический контроль.
- *Другие*: кашель, эозинофильный инфильтрат, лимфаденопатия, увеличение печени, селезенки.

Показания

- Лимфатические филяриатозы:
 - бругиоз;
 - вухерериоз.
- Лоаоз.
- Онхоцеркоз.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к диэтилкарбамазину.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 6 лет.
- Сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации.



Никлозамид

Никлозамид - производное салициланилида. Используется при инвазиях ленточными гельминтами, которые паразитируют в кишечнике. Неэффективен при внекишечных цестодазах, таких как цистицеркоз и эхинококкоз.

Механизм действия

- Никлозамид оказывает паралитическое действие в отношении гельминтов и уменьшает их устойчивость к протеолитическим ферментам ЖКТ.

Спектр активности

- Активен в отношении бычьего цепня, карликового цепня, широкого лентеца и некоторых других цестод.

Фармакокинетика

- Практически не всасывается в ЖКТ. Экскретируется с калом.

Нежелательные реакции (Обычно хорошо переносится, НР развиваются редко).

ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота.

Глаза: светобоязнь.

Кожа: зуд.

Показания

- Тениаринхоз.
- Дифиллоботриоз.
- Гименолепидоз.

Противопоказания

- Беременность.
- Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.
- Анемия.



АЛС

Празиквантел

Празиквантел - производное изохинолина, обладающее широким спектром противогельминтной активности. Применяется при трематодозах и цестодозах.

Механизм действия

- Вызывает генерализованное сокращение мускулатуры гельминтов, переходящее в стойкий паралич, что ведет к их гибели.

Спектр активности

- Трематоды: *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felineus* и др. Шистосомы: *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum* и др. Цестоды: свиной цепень, бычий цепень, карликовый цепень, широкий лентец и др.



Празиквантел

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность не зависит от пищи. Максимальная концентрация в крови развивается через 1–3 ч. С белками плазмы связывается примерно на 80%.

Распределяется во многие ткани и органы. Проходит через ГЭБ, концентрация в СМЖ составляет 14–20% уровня в плазме крови. Проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени, экскретируется почками (на 99% в неактивной форме). Период полувыведения - 1–1,5 ч.

Нежелательные реакции (Обычно бывают слабо выраженными и носят временный характер)

ЖКТ: ощущение дискомфорта в животе, тошнота, рвота, жидкий стул.

ЦНС (чаще при церебральном цистицеркозе): головная боль, головокружение, сонливость, дезориентация, повышение внутричерепного давления, судороги.

Симптомы гиперчувствительности: кожный зуд, крапивница, лихорадка (могут быть связаны с антигенным влиянием погибших гельминтов).



Празиквантел

Показания

Трематодозы:

- описторхоз;
- клонорхоз;
- парагонимоз;
- шистосомоз.

Цестодозы:

- тениаринхоз;
- тениоз;
- дифиллоботриоз;
- гименолепидоз;
- цистицеркоз.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к празиквантелу.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Цистицеркоз глаза.
- Возраст до 4 лет.
- Поражения печени, не связанные с гельминтозами.



Ивермектин



Ивермектин - полусинтетический макроциклический лактон, получаемый из почвенного актиномицета *Streptomyces avermectilis*. Как противогельминтный препарат применяется при некоторых филяриатозах и стронгилоидозе. Кроме того, используется для лечения чесотки.

Механизм действия

- Ивермектин усиливает тормозные ГАМК-ергические процессы в нервной системе гельминтов, что приводит к их обездвиживанию и гибели.

Спектр активности

- Эффективен в отношении микрофилярий *Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti*, а также стронгилоида (*Strongiloides stercoralis*), имеющего кишечную локализацию. Кроме того, к ивермектину чувствителен чесоточный клещ (*Sarcoptes scabiei*).

Фармакокинетика

- Биодоступность при приеме внутрь варьирует у различных людей. Максимальная концентрация в крови развивается примерно через 4 ч. Характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы крови (93%).
- Распределяется во многие ткани, в небольших количествах проникает в грудное молоко. Не проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно с калом. Период полувыведения - 12–16 ч.

Ивермектин

Нежелательные реакции

- Чаще отмечаются и бывают более выраженными при лечении больных онхоцеркозом (обусловлены распадом микрофилярий; обычно протекают легче чем те, которые отмечаются при использовании диэтилкарбамазина).
- *Аллергические реакции:* лихорадка, лимфаденопатия, кожная сыпь, зуд, отеки, гипотензия.
- *Глаза:* конъюнктивит, отек век, передний увеит, кератит, хориоретинит.
Меры профилактики и помощи: введение глюкокортикоидов.
- При лечении стронгилоидоза НР встречаются сравнительно редко и имеют более легкое течение.
- *ЦНС:* общая слабость, головокружение, тремор.
- *ЖКТ:* дискомфорт в животе, тошнота.
- *Кожа:* сыпь, зуд.

Показания

- Онхоцеркоз.
- Лимфатические филяриатозы:
- бругиоз;
- вухерериоз.
- Стронгилоидоз.
- Чесотка.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к ивермектину.
- Дети до 5 лет.



Дезинфицирующие и антисептические средства

- Дезинфицирующие средства – лекарственные препараты, применяемые для уничтожения возбудителей инфекционных заболеваний во внешней среде.
- Антисептические средства - лекарственные препараты, применяемые для уничтожения возбудителей инфекционных заболеваний наружно на поверхности тела



Классификация дезинфицирующих и антисептических средств

- **Галогеносодержащие соединения:** препараты хлора (хлорамин, хлоргексидин, пантоцид и др.) и йода (раствор йода спиртовой, раствор Люголя, йодиол, поливидон-йод и др.)
- **Окислители:** перекись водорода, калия перманганат, натрия гипохлорит (амукин)
- **Кислоты и щелочи:** кислота салициловая, раствор аммиака, бензоилпероксид и др.
- **Фенолы:** резорцин, поликрезулен (ваготил) и др.
- **Дегти, смолы, минеральные масла, продукты переработки нефти:** деготь березовый, ихтиол, нефть нафталанская, озокерит медицинский, винозоль, цитраль, сульсен и др.
- **Альдегиды и спирты:** формальдегид, цидипол, гексаметилентетрамин (уротропин), спирт этиловый
- **Соединения металлов:** серебра нитрат, протаргол, меди сульфат, оксид цинка, цинка сульфат и др.
- **Красители:** бриллиантовый зеленый, этакридина лактат, метиленовый синий
- **Детергенты и мыла:** церигель, роккал, этоний, декаметоксин, мирамистин, зеленое и калийное мыло и др.
- **Производные разных химических групп:** нитрофурана (фурацилин), тиосемикарбазона (фарингосепт) и др.
- **Средства природного происхождения:** шалфей, календула, ромашка, новоиманин, хлорофиллит, эктерицид, лизоцим и др.

Требования, предъявляемые к дезинфицирующим и антисептическим средствам

Дезинфицирующие средства

- Бактерицидное действие
- Безопасность для лиц, соприкасающимися с ними
- Не повреждать обрабатываемые предметы
- Быть химическими стойкими

Антисептические средства

- Бактерицидное и бактериостатическое действие
- Не вызывать повреждения и раздражения тканей
- Не оказывать резорбтивное действие
- Не обладать аллергизирующими свойствами
- Не нарушать процессы регенерации



Сравнительная характеристика антисептических (дезинфицирующих) и химиотерапевтических средств

Показатель	Антисептические (дезинфицирующие)	Химиотерапевтические
Основной механизм действия	Неспецифическое – коагуляция белков микробной клетки	Избирательное
Антимикробная активность	Относительно низкая	Относительно высокая
Спектр антимикробного действия	Очень широкий	Узкий (на отдельные виды)
Характер действия	В основном бактерицидный	Бактериостатический и бактерицидный
Токсичность для микроорганизма	Как правило, высокая	Как правило, низкая
Способы применения	Местное	Резорбтивное, местное
Привыкание микроорганизмов	Редко, практического значения не имеет	Быстро и к большинству препаратов

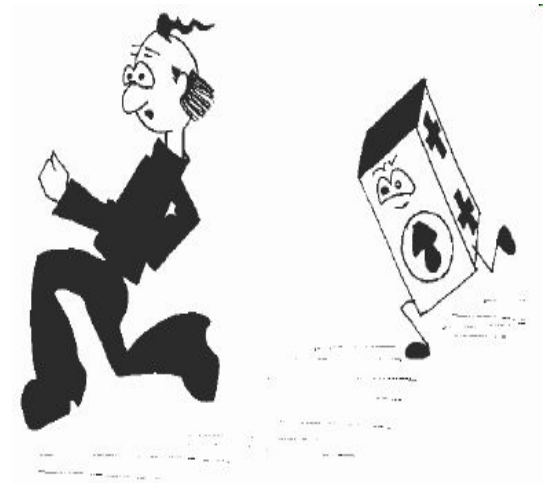
Общие показания к назначению антисептических (дезинфицирующих) средств

- Дезинфекция
- Лечение и профилактика гнойно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек
- Консерванты в пищевой и медицинской промышленности
- Антидотная терапия (перманганат калия, метиленовый синий)



Условия, определяющие противомикробную активность

- Химическая структура, физические и химические
- Концентрация, степень диссоциации
- рН среды
- Время (экспозиция)
- Температура
- Вид микроорганизма, способность к спорообразованию
- Число микробных тел
- Свойства субстрата (белок, гной и пр.)
в котором осуществляется действие препарата



- Препараты йода: раствор йода спиртовой, раствор Люголя, йодополимеры (йодиол, поливидон-йод и др.)

Механизм действия

- Бактерицидное: активный молекулярный йод взаимодействует с NH – группами белковых молекул, вызывая денатурацию белков.
- В зависимости от концентрации возникает раздражающее, дубящее, прижигающее действия.
- Также оказывает фунгицидное, противовирусное, отвлекающее действия.

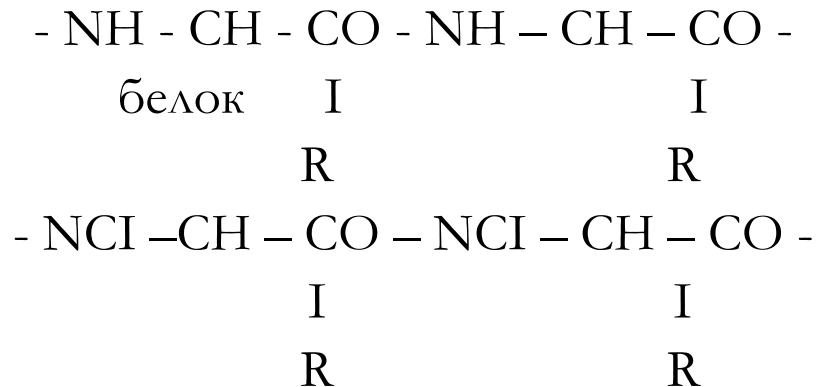


Галогены (Cl⁻, I⁻)

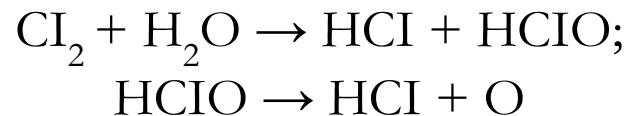
- Препараты хлора: хлорамин, хлоргексидин, пантоцид

Механизм действия

- Бактерицидное: хлор замещает атом водорода, вследствие чего нарушается вторичная структура белка



- При взаимодействии с водой выделяется атомарный кислород, окисляющий субстрат микробной клетки

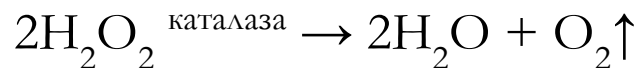


ОКИСЛИТЕЛИ (H₂O₂, KMnO₄)

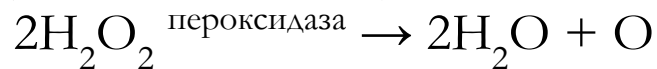
- Перекись водорода *diluta* (3%) и *concentrata* (33%)

Механизм действия

- Под влиянием пероксидазы образуется незначительное количество атомарного кислорода (антисептическое)
- Бактерицидное: выделение атомарного кислорода, окисление субстрата микробной клетки обеспечивает гибель микроорганизмов
- Под влиянием каталазы расщепляется с образованием молекулярного O₂ (ранеоочищающее)



- Под влиянием пероксидазы образуется незначительное количество атомарного кислорода (антисептическое)



- Также обладает кровоостанавливающим, дезодорирующим и обесцвечивающим действиями.



ОКИСЛИТЕЛИ (H₂O₂, KMnO₄)

- **Калия перманганат**

Механизм действия

- Бактерицидное:: выделение атомарного кислорода и окисление субстрата микробной клетки обеспечивает гибель микроорганизмов.
- Под влиянием пероксидаз расщепляется с образованием атомарного кислорода.



- Также обладает дезодорирующим действием. В зависимости от концентрации вследствие образования MnO₂альбуминатов обладает вяжущим, раздражающим и прижигающими эффектами. Является антидотом алкалоидов.



Кислоты и щелочи (HCl , NH_4OH)

- Кислота салициловая, раствор аммиака, бензоилпероксид и др.

Механизм действия

- Бактерицидное: недиссоциированные молекулы, проникая через клеточные оболочки микроорганизма, вызывают денатурацию белка.
- С повышением концентрации происходит действия: кератопластическое – кератолитическое-раздражающее-прижигающее.
- Условия, определяющие антисептические свойства кислот:
 - ✓ Степень диссоциации
 - ✓ Свойства аниона
 - ✓ Растворимость в липидах
 - ✓ Свойства субстрата, с которым происходит взаимодействие
 - ✓ Температура тела
 - ✓ Изменения тела
- Салициловая кислота также обладает фунгицидными свойствами. Водный раствор аммиака (нашатырный спирт) рефлекторно возбуждает дыхательный центр.



Фенолы (C_6H_5OH)

- Резорцин, поликрезулен (ваготил), трикрезол и др.

Механизм действия

- Бактерицидное: блокируют ферментную активность дегидрогеназ; в больших дозах вызывают денатурацию белка протоплазмы микробной клетки.

С повышением концентрации происходит ↑ действия:

резорцин 2%

резорцин < 20%

кератопластическое → кератолитическое

- Также обладают противогрибковой, дезодорирующей, трихомонадной активностью.
- Фенол – первый антисептик, эталон (феноловый коэффициент). Не применяется вследствие нейротоксичности



Дегти и смолы (C_6H_5OH)

- Деготь березовый, ихтиол, винизоль, цитраль, сульсен и др.

Механизм действия

- Бактерицидное: зависит от содержания фенолов
- Также обладают кератопластической, кератолитической, местно-раздражающей, инсектидной активностью.
- Входят в состав линимента Вишневского, мази Вилькинсона



Альдегиды и спирты (НСНО , $\text{С}_2\text{Н}_5\text{ОН}$)

- ◆ **Формальдегид, цидипол, гексаметиленetetрамин (уротропин) и др.**
 - **Механизм действия:** бактерицидное. Формальдегид присоединяется к аминок группам белков, вызывая их денатурацию. Формальдегид и его производные также обладают дезодорирующим действием.
 - Гексаметиленetetрамин – это полостной антисептик: в моче (кислая реакция!) разлагается на формальдегид и аммиак.
- ◆ **Спирт этиловый**
 - **Механизм действия:** бактерицидное.. Обезвоживает и денатурирует белки клетки и стенки микроорганизмов (20 – 70 %). Также обладает поверхностной активностью, раздражающим (20 – 40 %), дубящим (>70%) как антисептик не применяется!

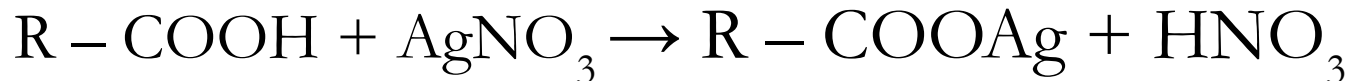


Соединения металлов (Ag, Cu, Zn)

- Протаргол, серебра нитрат, меди сульфат, оксид цинка, цинка сульфат и др.

Механизм действия

- Бактерицидное: при взаимодействии ионов металлов с белком образуются альбуминаты, что приводит к денатурации белка микроорганизмов.



Ряд Шмидеберга:

Al, Pb, Fe, Cu, Zn, Ag, Hg

альбуминаты плотные → альбуминаты рыхлые

вяжущее → раздражающее → прижигающее.

В зависимости от концентрации происходит ↑ действия

кератопластическое → кератолитическое



Красители

- Бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, этакридина лактат

Механизм действия

- Бактерицидное: тормозят ферментативные процессы, создают тяжело растворимые комплексы, влияют на проницаемость клеточных мембран, вызывают лизис.
- Бриллиантовый зеленый активен в отношении золотистого стафилококка, возбудителя дизентерии и других грамположительных бактерий.
- Метиленовый синий обладает окислительно – восстановительными свойствами и является антидотом при отравлении цианидами



Детергенты

- Синтетические вещества, отличающиеся высокой поверхностной активностью и обладающие антисептическими, моющими, пенообразующими свойствами.
- **Катионные** – церигель, роккал, декаметоксин, мирамистин и др.
- **Анионные** – калийное, зеленое и другие мыла, стиральные порошки.

Механизм действия

- Бактерицидное: понижают поверхностное натяжение на границе раздела фаз → нарушается структура и проницаемость оболочки микробной клетки, осмотическое равновесие, азотный и фосфорный обмен, происходит лизис и гибель бактерий.
- К катионным детергентам чувствительны G_r^+ и G_r^- бактерии, дрожжи, грибы.
- Также обладает противозудящим, регенеративным, дезодорирующим действиями.

Катионные и анионные детергенты – антагонисты!



Производные нитрофурана

- Фурацилин (нитрофурал), фурапласт, лифузол

Механизм действия

- Содержат в своей структуре нитрогруппу, которая восстанавливается в аминогруппу, вследствие чего нарушается функция ДНК, тормозится клеточное дыхание; подавляется образование лимонной кислоты, нарушается цикл Кребса.
- В терапевтических концентрациях оказывают бактериостатическое, в высоких – бактерицидное действие. Чувствительны G_r^+ и G_r^- бактерии (стафилококки, стрептококки, возбудители дизентерии, газовой гангрены), простейшие, крупные вирусы, грибы.
- Обладают также *ранозаживляющей* активностью.

