

ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

Лекция для студентов специальностей
«МБХ» и «Фармация»

Классификация

Противопаразитарные средства

Антипротозойные

Противоглистные

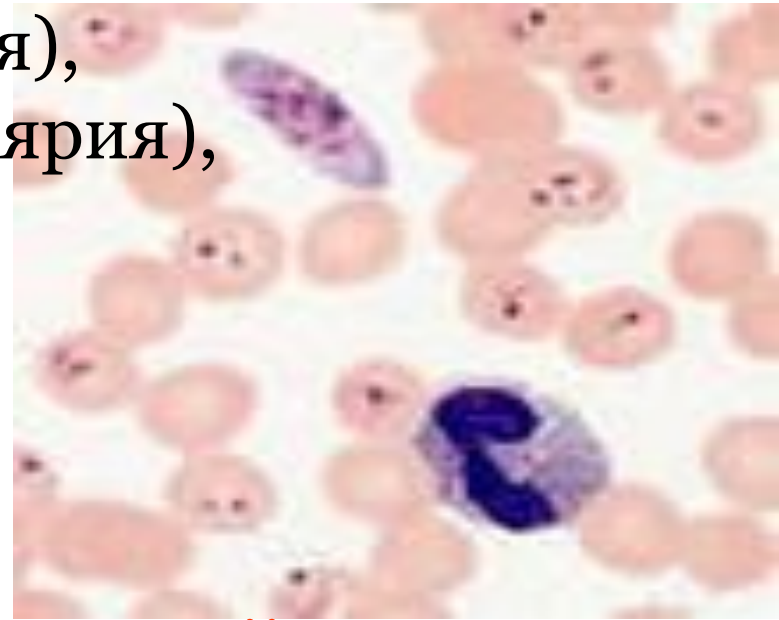
Противомалярийные

Другие протозойные инфекции: лямблии, амебы, балантидии, трихомоны, токсоплазмы, лейшмании, трипоносомы

Противомалярийные средства

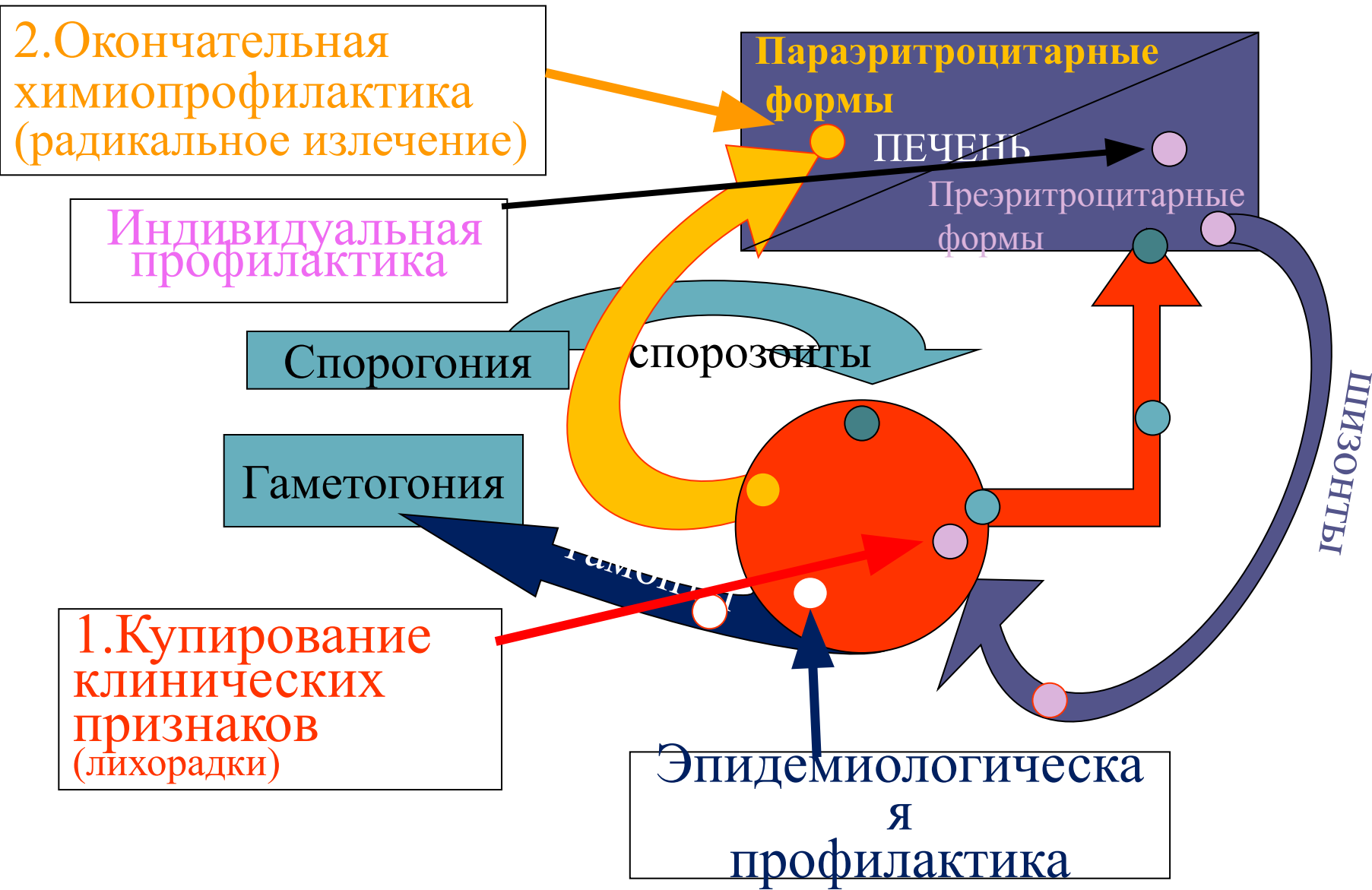
Малярия – антропонозное трансмиссивное заболевание, вызываемое плазмодиями:

P.vivax, *P.ovale* (3-х дн.малярия),
P.falciparum (тропическая малярия),
P.malariae (4-х дн.малярия).



Переносчик и окончательный хозяин
– самка комара р. *Anopheles*

Принципы использования противомаларийных средств



ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ГИСТОшизотропные средства

Химическая группа	Препарат	Чувствительные формы плазмодия (спектр действия)
Бигуаниды	Прогуанил (бигумаль), Хлор-прогуанил	Презритроцитарные, эритроцитарные формы и гамонтостатическая активность.
Диаминопиримидины	Пириметамин (хлоридин)	клиническая и личная и общественная профилактика
8-аминохинолины	Примахин (авлон), тафенохин	Параэритроцитарные, эритроцитарные формы и гамонтоцидное действие для радикального лечения, общественной профилактики.

ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ГЕМАТОшизотропные средства быстрого действия

Химическая группа	Препарат
ХИНОЛИНЫ	хинин, хинимакс
4-аминоХИНОЛИНЫ	хлорохин (хингамин, делагил), гидроксихлорохин
ХИНОЛИНметаноЛЫ	мефлохин (лариам)
<i>фенантренметанол*</i>	<i>галофантрин (халфан)</i>
<i>терпенлактоны*</i>	<i>артемизин, артеметр, артесунат</i>

ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ГЕМАТОшизотропные ср-ва медленного действия

Химическая группа	Препарат
Сульфаниламиды (+пириметамин)	сульфадоксин (фансидар), сульфаметопиразин (метакельфин), сульфадиазин (дараприм)
Сульфоны* (+пириметамин)	диафенилсульфон (дапсон) (малоприм)
Тетрациклины	Тетрациклин, доксициклин
Линкозамиды	Клиндамицин

Механизм действия хинолинов:

хлорохин, гидроксихлорохин, хинин, хинидин, мефлохин, примахин (и галофантрин - фенантренметанол)

1. Накопление токсичного продукта

Полимераза

(-)



Гемоглобин → токсичный «Гем»

(феррипротопорфирин) → Гемазоин

2. Нарушают транскрипцию РНК и репликацию ДНК плазмодия, образуя водородные связи с нуклеозидами

3. Нарушают внутриклеточный обмен у эритроцитных форм плазмодиев, вызывая дефицит аминокислот

Нежелательные реакции **ХИНИНА**:

- «Цинхонизм» = нейротоксичность (слух, зрение) и диспепсические расстройства
- Кардиотоксичность (аритмии, блокады)
- Гепатотоксичность
- Курареподобное действие
- Усиление сократимости миомерия
- Гематотоксичность, «лихорадка черной воды»
- Гипогликемия
- Местные реакции (горький вкус и абсцессы в месте введения)

Показания:

- лечение тропической М. СД – не более 1,0
- препарат 1-го ряда при полирезистентной (к хлорохину, пириметамину/сульфадоксину и мефлохину) и «завозной» М.

Нежелательные реакции **хлорохина**:

- Диспепсические расстройства
- Нейротоксичность
- Гематотоксичность (дефицит глюкозо-6-ФДГ)
- УФ-дерматит (**НЕ ЗАГОРАТЬ !**)
- Кожные поражения, депигментация волос
- Керато- и ретинопатии

Показания: эффективен в отношении

- всех форм *P. vivax* и *P. malariae*,
- эритроцитарных форм *P. falciparum* (**сейчас – часто резистентность**),
- тканевых форм дизентерийной амебы.

Механизм действия антифолатов:

сульфаниламиды, сульфоны,
диаминопиримидины, бигуаниды

ПДБА (птеридин + β -аминобензойная кислота)

Дигидроптероатсинтетаза \rightarrow (-) \downarrow

дигидроптероевая кислота



дигидрофолевая кислота

ДГФР (и тимидилатсинтетаза

восстановление) \rightarrow (-) \downarrow

тетрогидрофолевая кислота



ДНК

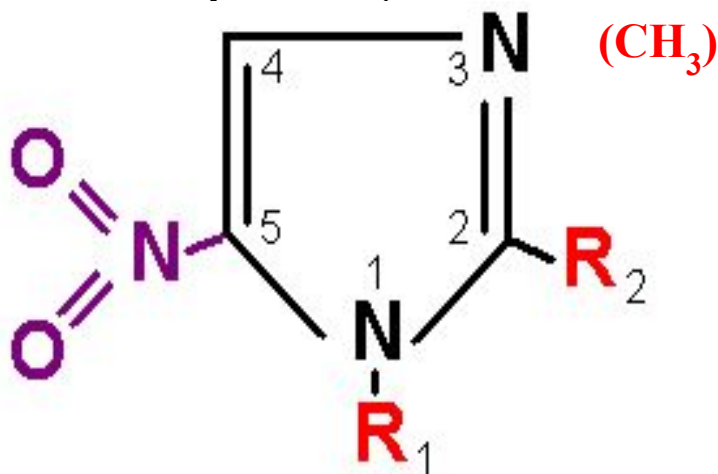
Препараты, применяемые при других протозойных инфекциях:

лямблии, амебы, балантидии,
трихомоны, токсоплазмы, лейшмании,
трипоносомы

Антипротозойные средства широкого спектра действия

5-НИМЗ :

Метронидазол (6-10 ч; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
тинидазол (11 ч; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$),
орнидазол (10-14 ч; $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Cl}$),
секнидазол (20 ч; $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$).
аминитразол,



Спектр действия

1. Дизентерийные амебы, балантидий, лямблии, трихомоны, лейшмании;
2. Анаэробные бактерии гр⁺ и гр⁻, *H.pylori*
3. Радиосенсибилизация

Механизм действия 5-НИМЗ

Нитроредуктазы

↓(+)



Комплексы с НК

Свободные радикалы

Транскрипция РНК и
репликация ДНК

Цитотоксическое
действие. Нарушение
клеточного дыхания

Фармакологический эффект – протозоо- и
бактериоцидный

Нежелательные реакции

- Сухость во рту, металлический привкус;
- Антабусоподобное действие;
- Аллергические реакции;
- ЦНС: Головные боли, *при передозировке* – депрессии;
- *Периферические нейропатии;*
- *Гематологические:* нейтропения

Простейшие, обитающие в кишечнике

В тонком – лямблии

В толстом – дизинтирийная амеба, балантидий



Противоамебные средства

Химическая группа	Препараты	Локализация возбудителя
Дихлорацетамиды	Этофамид, клефамид*, дилоксанида фуроат*	Непосредственно на просветные формы (бессимптомное носительство)
8-оксихинолоны	Хиниофон, йодохинол, клиохинол	
Соединения мышьяка	<i>Арсениты</i> : амебал, меларсопрол; <i>Арсенаты</i> : бемарсал, амебикон	
Аминогликозид	Паромомицин*	
Тертациклины	Тетрациклин, доксициклин	
Системные		
Алкалоид корня ипекакуаны	Эметин, дигидроэметин*	В стенке кишечника, печени
4-аминохинолины	Хлорохин (хингамин), гидроксихлорохин	В печени

Нежелательные реакции

Дилоксанид	<ul style="list-style-type: none">• диспепсические расстройства• аллергические реакции
Соединения мышьяка V → III	<ul style="list-style-type: none">• гипертермия• энцефалопатия, судороги• периферическая нейропатия• миокардит• гепатит
Эметин	<ul style="list-style-type: none">• тахикардия, аритмии, миокардит• ЦНС: мышечная слабость, нарушение чувствительности• сыпь• нефро- и гепатотоксичность

Простейшие обитающие в тонком кишечнике - лямблии

Средства для лечения лямблиоза

Химическая группа	Препарат
5-НИМЗ – 1-я линия	метронидазол
Хинолины	аминохинол
Нитрофураны	фуразолидон, нифуратель (макмирор)



Простейшие, обитающие в тканях

Возбудитель токсоплазмоза (TORCH) -
Toxoplasma gondii

Основной хозяин – сем. кошачьи

Пути заражения:

- Пероральный: основной хозяин (ооцисты), промежуточный хозяин (тканевые цисты)
- Трансплацентарный
- Гематрансфузионный
- Перкутантный



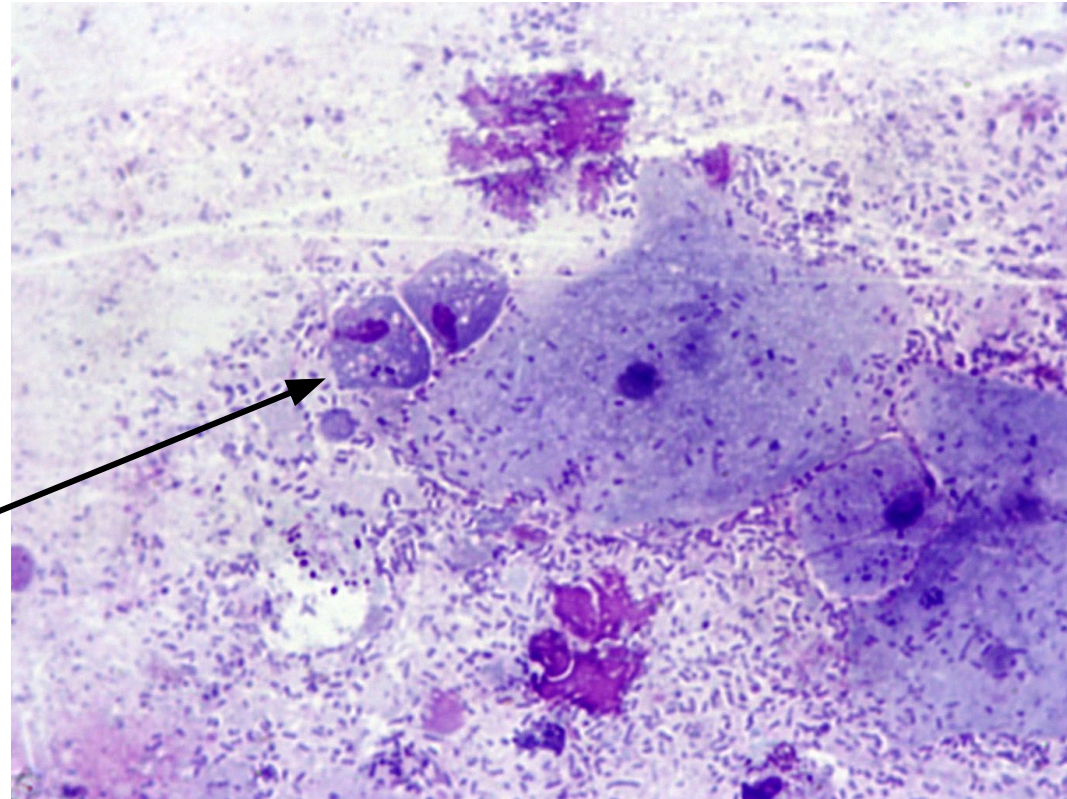
Средства для лечения токсоплазмоза

Химическая группа	Препарат
Макролиды, линкозамиды	Спиромицин (ровамицин), клиндамицин
Сульфаниламиды (+ пириметамин)	Сульфадоксин (фансидар) сульфаметопиразин (метакельфин)
Тертациклины	Тетрациклин, доксициклин
4-аминохинолины	Хлорохин (хингамин, делагил), гидроксихлорохин (плаквенил)

Простейшие, обитающие в тканях

Трихомоиаз –
инфекционно-
воспалительное
заболевание
органов малого
таза
(урогенитальные)

Возбудитель -
Trichomonas
vaginalis –
аэротолерантный
анаэроб



Средства для лечения трихомониаза

Химическая группа	Препарат
Системного действия	
5-НИМЗ – 1-я линия	Метронидазол, тинидазол, орнидазол
Нитрофураны	Фуразолидон, нифуратель
Местного действия	
Хинолины	Трихомонацид
Соединение мышьяка	Осарсол
Антисептические средства	Хлоргексидин, повидон-йод

Простейшие, обитающие в тканях и
передающиеся трансмиссивно

Лейшманиоз. Переносчик – москиты

Трипаносомоз

Возбудитель **африканского
трипаносомоза** (сонная болезнь)

- *Trypanosoma brucei gambiense* и *T.b.rhodesiense*

Переносчик – муха Це-Це

Возбудитель **американского
трипаносомоза** *T.cruzi*

(болезнь Чагаса)

Переносчик – триатомовый клоп



Средства для лечения лейшманиоза

Химическая группа	Препараты	Локализация возбудителя
Аминогликазид	Мономицин	Кожный
Соединения сурьмы 1-я линия	Натрия стибоглюконат, соллюсурьмин, меглюмина антимолиат (глюкантим)	Кожный, слизисто- кожный, висцеральный
Ароматические диамидины 2-я линия	Пентамидин	Висцеральный

Нежелательные реакции

<p>Соединения сурьмы</p>	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> диспепсические расстройства<input type="checkbox"/> аллергические реакции<input type="checkbox"/> нейропатии<input type="checkbox"/> нефротоксичность<input type="checkbox"/> гепатотоксичность<input type="checkbox"/> аритмии, миокардит
<p>Диамидины (пентамидин)</p>	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> сосудистые реакции (коллапс, головокружения)<input type="checkbox"/> нефротоксичность

Средства для лечения трипаносомоза

Химическая группа	Препараты	Локализация возбудителя
Южно-африканский		
Полианион	Сурамин натрий	Гемато-лимфатическая
Ароматические диамидины*	Пентамидин, стильбамидин	
Соединения мышьяка	<i>Арсениты</i> : амебал, меларсопрол; <i>Арсенаты</i> : бемарсал, амебикон	Гемато-энцефалическая
Южно-американский		
Аминогликазид	Мономицин	
Нитрофураны	Нифуртимокс – 1- линия	





Механизм действия

Сурамин натрий

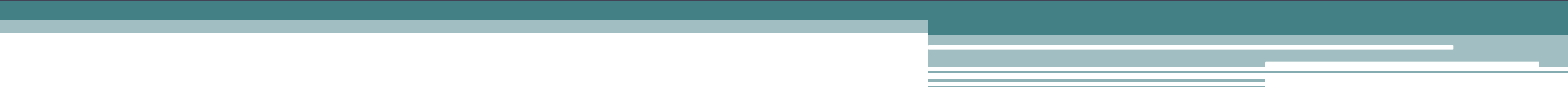
SH-ферментов (пируваткиназа)
→ подавляют гликолиз и β -
окисление жирных кислот ↓

Дефицит АТФ

Нежелательные реакции

- диспепсические расстройства
- аллергические реакции
- снижает клеточный иммунитет

Противоглистные (антигельминтные) средства



Антигельминтные средства

Терапевтическая эффективность группы определяется видом паразита и его локализацией (классификация)

Средства, подавляющие преимущественно

- Нематоды
 - Цестоды
 - Трематоды
1. пищеварительного тракта
2. тканевые (внекишечные)


- Широкого спектра действия

Средства широкого спектра действия



Спектр действия	Химическая группа препараты
1-я линия – кишечные и внекишечные нематодозы , лорвальные цестодозы , нейроцистицеркоз, трематодозы , смешанные инвазии	Бензимидазолы: мебендазол (вермокс), албендазол (зентел), тиабендазол (минтезол)
1-я линия - кишечные цестодозы , нейроцистецеркоз (но не цистецеркоз глаз), трематодозы (кроме фасциолеза)	Пиразиноизохинолины празиквантель (билтрицид, азинокс)

Нежелательные реакции

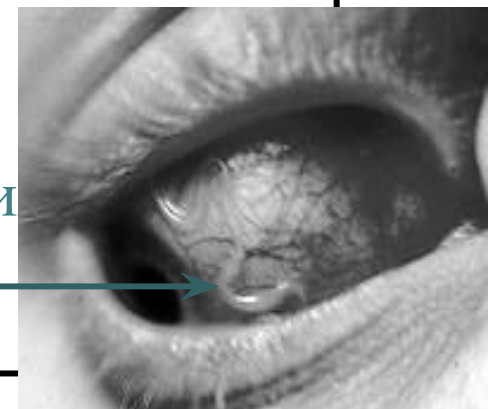
<p>Бензимидазолы</p> <p>Нарушение функции микротрубочек и биоэнергетики</p>	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> дискомфорт, боль в животе, диарея, тошнота<input type="checkbox"/> аллергические реакции<input type="checkbox"/> нейтропения, агранулоцитоз<input type="checkbox"/> холестаза<input type="checkbox"/> судороги 
<p>Празиквантель</p> <ul style="list-style-type: none">• Активатор Ca^{+2} каналов,• вызывает деструкцию покровов	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> дискомфорт и боль в животе<input type="checkbox"/> лихорадка, аллергические реакции<input type="checkbox"/> менингизм, судороги (при церебральном цистицеркозе)

Средства, подавляющие нематоды

внекишечные (филяриозы, онхоцеркоз, трихинеллез, дранкулез, токсокароз- висцеральные мигрирующие личинки)



Химическая группа	Препараты
Макроциклическое лактонное соединение ГАМК-торможение	Ивермектин (мектизан) (Онхоцеркоз, филяриозы)
Диэтилкарбамоилпиперазин ГАМК-торможение и нарушение биоэнергетики, повреждает покровы	Диэтилкарбамазина цитрат (дитразин) (филяриозы – 1-я линия, токсокароз)



Нежелательные реакции

<p>Ивермектин (мектизан)</p>	<ul style="list-style-type: none">□ Аллергические реакции□ Гипертермия, артериальная гипотензия□ Головная боль, боль в мышцах
<p>Диэтилкарбама зина цитрат (дитразин)</p>	<ul style="list-style-type: none">□ Диспепсические расстройства□ Головокружения, слабость□ Аллергические реакции (сыпь, зуд, отеки)□ Интоксикация, обусловленная массивной гибелью микрофилярий□ Глаза - помутнение стекловидного тела, ослабление или потеря зрения.□ Прочие реакции - кашель, эозинофильные инфильтраты, лимфаденопатия, увеличение печени, селезенки.

Средства, подавляющие нематоды

в ЖКТ: аскаридоз, энтеробиоз, трихоцефалез, стронгилоидоз

Химическая группа	Препараты
Тетрагидропиримидина Ингибитор АХЭ, агонист N-ХР	Пирантела (гельминтокс) и оксантела памоаты (альтернатива мебендазолу) аскариды, острицы
Пиперазина ГАМК-торможение, нарушение биоэнергетики	Пиперазина адипинат (вермокс) аскариды, острицы - 2-я линия
Имидазопиридина Агонист N-ХР, нарушение биоэнергетики	Левамизол (декарис) аскариды, анкилостомы – 2-я линия
Синий циановый краситель нарушает тканевое дыхание, вызывает вялый паралич мускулатуры	Дитиазанин (Тельмид) трихоцефалез, стронгилоидоз, аскаридоз, энтеробиоз
	Пирвиний памоат (ванкин) - энтеробиоз

Нежелательные реакции

Пирантела и оксантела памоаты	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> диспепсические нарушения<input type="checkbox"/> гриппоподобный синдром<input type="checkbox"/> нейротоксичность - головная боль, головокружение, сонливость
Пиперазина адипинат	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> диспепсические нарушения<input type="checkbox"/> аллергические реакции<input type="checkbox"/> нейротоксичность (головокружения, судороги)
Левамизол (декарис)	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> диспепсические нарушения<input type="checkbox"/> лейкопения до агранулоцитоза<input type="checkbox"/> гриппоподобный синдром
Пирвиний памоат (ванкин)	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> диспепсические нарушения<input type="checkbox"/> нарушение функции почек
Дитиазанин	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> диспепсические расстройства<input type="checkbox"/> нарушение функции почек

Средства, подавляющие трематоды

Вне ЖКТ: шистосомозы (кровеносные сосальщики), парагонимоз

Химическая группа	Препараты /спектр действия
Пиразиноизохинолина	Празиквантель -1 линия
ФОС	метрифонат (биларцил) (шистосомоз мочеполовой – 2-я линия)
2-Аминометил-тетрагидрохолина деструкция ДНК свободными радикалами	Оксамнихин (вансил) (шистосомоз кишечный – 2-я линия)
Препарат сурьмы	Антимонил-натрия тартрат (шистосомоз кишечный – 2-я линия)



Средства, подавляющие трематоды

Печени: описторхоз, клонорхоз, фасциолез

Кишечника: метагонимоз, нанофиетоз (лососевые, карповые рыбы)

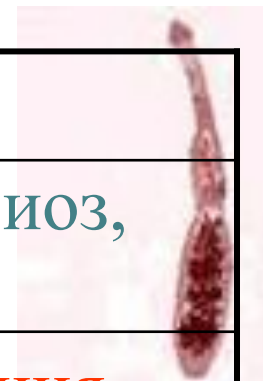
Химическая группа Спектр действия	Препараты
Пиразиноизохинолина	Празиквантель -1 линия (при фасциолезе не эффективен)
фасциолез, парагонимоз	Бетионол (Актамер) нарушает биоэнергетику, парализует н-м систему
Хлорированные углеводороды - метагонимоз	Хлоксил, четыреххлористый этилен деструкция нуклеопротеидов, угнетение углеводного обмена

Нежелательные реакции

Бетионол	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> диспепсические нарушения<input type="checkbox"/> лейкопения, протеинурия<input type="checkbox"/> гриппоподобный синдром
Метрифонат (биларцил)	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> диспепсические нарушения<input type="checkbox"/> мутагенез<input type="checkbox"/> нарушения сперматогенез
Оксамнихин (вансил, мансил)	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> головная боль, сонливость<input type="checkbox"/> галлюцинации, судороги
Хлоксил	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> боль в области печени<input type="checkbox"/> протеинурия<input type="checkbox"/> аритмии<input type="checkbox"/> аллергические реакции
Антимонил-натрия тарtrat	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> болезненность в месте ведения

Средства, подавляющие цестоды

Химическая группа	Препараты
Кишечные: тениаринхоз, тениоз, дифиллоботриоз, гименолепидоз	
Пиразиноизохинолина	Празиквантель -1 линия
Галогенсодержащее пр-е салициламида нарушает биоэнергетику, парализует н-м систему, снижает устойчивость покровных тканей	Никлозамид (фенасал) – 2-я линия, но не при тениозе
9-аминоакридин нарушает биоэнергетику	Аминоакрихин (резервный)
Тканевые: эхинококкоз, цистицеркоз	
Пр-е бензимидазола	Албендазол



Нежелательные реакции

<p>Никлозамид (фенасал)</p>	<ul style="list-style-type: none">□ диспепсические расстройства□ светобоязнь (очень редко).
<p>Аминоакрихин</p>	<ul style="list-style-type: none">□ раздражающее действие□ тошнота, рвота□ акрихиновое опьянение»

Механизмы действия антигельминтных средств

<p>Нарушение нервно-мышечной передачи:</p> <ul style="list-style-type: none">• Активаторы Ca^{+2} каналов• Агонисты N-ХР• Ингибиторы АХЭ• Усиление ГАМК торможения	<p>Празиквантель Левамизол, пирантел Метрифонат, Пиперазин, дитразин</p>
<p>Нарушение биоэнергетики</p>	<p>левамизол, никлозамид и бензимидазолы</p>
<p>Нарушение функции микротрубочек</p>	<p>бензимидазолы</p>
<p>Деструкция ДНК свободными радикалами</p>	<p>оксамнихин</p>
<p>Усиление влияния защитных систем организма-хозяина на организм гельминта</p>	<p>диэтилкарбамозин, никлозамид, празиквантель</p>

Механизм действия антигельминтных средств

